

**КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА**

ННЦ «ІНСТИТУТ БІОЛОГІЇ»

ПРОГРАМА

**вступного іспиту до аспірантури зі спеціальності
03.00.20 - біотехнологія**

ЗАТВЕРДЖЕНО:

**Вченою радою ННЦ «Інститут біології»
Протокол №10 від 11 березня 2013 року
Голова Вченої ради**

_____ професор Л.І.Остапченко

03.00.20 - БІОТЕХНОЛОГІЯ

П Е Р Е Д М О В А

Вступник до аспірантури із спеціальності 03.00.20-біотехнологія повинен володіти сучасними уявленнями про натуральні та штучні джерела біотехнологічного продукту, засоби шукання та створення продуцентів важливих для людини біологічно активних продуктів; відбір, селекцію, спрямоване створення клонів та рекомбінантів за допомогою методів генної інженерії; методи та засоби культивування продуцентів в біореакторах та підвищення ефективності культивування; про процеси первинної та наступних очисток цільового продукту, незалежно від його природи; про шляхи створення технічних, їстівних та фармацевтичних засобів на основі виділених та очищених цільових продуктів; бути ґрунтовно обізнаним в економічному обрахуванні біотехнологічного процесу, реєстрації та валідації, шляхах та методах управління персоналом біотехнологічного виробництва.

Вступний іспит до аспірантури із спеціальності „Біотехнологія” проводиться в усній формі з врахуванням відповідей на три основні питання, що містяться в екзаменаційних білетах.

Знання вступника до аспірантури оцінюється відповідно до основних критеріїв та показників рівня знань за чотирибальною системою – „відмінно”, „добре”, „задовільно”, „незадовільно”. Вступник отримує оцінку „відмінно” у випадку досконального знання всього обсягу основних і додаткових запитань, уміння аналізувати матеріали – 85-100% вірних відповідей. Оцінка „добре” ставиться у випадку вичерпних відповідей на всі поставлені запитання; несуттєвих помилок і неточностей не більше ніж у відповідях на два основних запитання – 75-84% вірних відповідей. У випадку, коли відповіді на запитання неповні, без відповідного аналізу, знання вступника до аспірантури оцінюються „задовільно” – 60-75% вірних відповідей. Недостатнє знання матеріалу, відсутність його аналізу та прикладів оцінюється „незадовільно” – менше 60% вірних відповідей.

Вступник до аспірантури подає друковані наукові роботи (якщо вже має) та готує реферат у відповідності з науковою його спрямованістю до теми дисертації.

У рефераті повинні бути сформульовані та обґрунтовані наукові положення, що будуть покладені в основу майбутньої дисертації і сукупність яких можна кваліфікувати як вирішення з практичної та теоретичної точки зору нового наукового питання. Реферат повинен висвітлити вміння вступника до аспірантури логічно викладати матеріал, проводити його аналіз, обґрунтовувати висновки.

Обсяг реферату – 20-30 сторінок машинописного тексту.

На реферат готується рецензія провідного науковця кафедри за призначенням завідувача кафедри. В рецензії зазначаються як позитивні

сторони реферату, так і недоліки, робляться висновки щодо якості викладеного матеріалу і вміння його аналізувати. Оцінюється реферат за чотирибальною системою, викладеною вище.

1. Біотехнологія. Загальні положення.

1.1. Предмет, завдання і історія біотехнології.

Визначення біотехнології. Біотехнологія як практичне, але часткове відтворення прикладної біохімії. Біотехнологія як засіб виробництва. Основні області застосування біотехнології: біотехнологія здоров'я людини і генна терапія, біотехнологія тварин і рослин, промислова біотехнологія, біотехнологія навколишнього середовища і біокорекція. Історичні аспекти розвитку біотехнології: стародавньої, традиційної та сучасної. Засновники сучасної біотехнології. Основні наукові праці. Сучасний період рекомбінантних технологій.

1.2. Суть біотехнологічного процесу.

Складові частини біотехнологічного процесу і їх матеріальні носії. Пілотний завод як структурна одиниця біотехнологічного процесу. Властивості пілотного заводу. Основні підрозділи пілотного заводу. Роль пілотних заводів. Принципи взаємодії персоналу на пілотному заводі і в біотехнологічному виробництві.

1.3. Психологічні аспекти біотехнології: її суспільне сприйняття.

Суспільне розуміння генної інженерії. „Єврбарометри” і Єднальні конференції. Вимоги регулюючих органів – безпека генетично створеної їжі. Маркірування генетично створених продуктів. Області істотного суспільного занепокоєння: маркерні гени резистентності до антибіотиків, передача алергій, перенос пилка. Соціальні, моральні та етичні проблеми біотехнології.

2. Основні біотехнологічні продуценти і продукти

2.1. Загальні уявлення про хімічну будову та властивості структур клітин.

Нуклеїнові кислоти, білки, полісахариди, ліпіди, нуклеопротеїди, глікопротеїди, ліпопротеїди, пептоглікани. Поліфосфати. Мінеральні компоненти, вода.

2.2. Білки.

Загальні уявлення про хімічну будову та властивості. Рівні структурної організації. Класифікація білків, методи їх визначення та характеристика найважливіших груп простих та складних білків. Амінокислоти, їх властивості та класифікація. Принципи регуляції біохімічних процесів. Етапи біосинтезу білка та їх регуляція. Рибосоми, структура та функції, мРНК, особливості структурної організації у про- та еукаріот. Фактори трансляції, тРНК та аміноацилсинтетази. Постсинтетична модифікація білка. Секреція білка. Безклітинні системи: конструювання, функціонування та перспективи використання в біотехнології.

Шляхи аналізу продуктів трансляції в аналітичних та препаративних безклітинних системах.

2.3. Ферменти.

Будова, особливості як біокатализаторів, біологічна роль. Хімічна природа ферментів. Активні центри, механізми біокаталіза. Коферменти та вітаміни, роль металів та кофакторів в функціонуванні ферментів. Локалізація ферментів в клітині. Мультиферментні комплекси. Ізоферменти. Номенклатура та принципи класифікації ферментів. Термодинамічні розрахунки біологічних реакцій: теплота, вільна енергія, вплив температури, рН та розчинників. Основні поняття

термодинаміки незворотних процесів: ступінь повноти реакції, некомпенсована теплота та спорідненість. Обмін енергією та ентропією між клітиною та середовищем. Принципи регуляції ферментативних процесів в клітинах та регуляції метаболізму. Аллостерія. Активатори, інгібітори методи інгібіторного аналізу. Методи виділення ферментів та її очистки. Імобілізація ферментів: носії та методи імобілізації. Біореактори, їх функціонування. Застосування імобілізованих ферментів.

2.4. Нуклеїнові кислоти.

Хімічний склад, структура, специфічність та біологічна роль. Генетичний код. ДНК та структура хромосом. Реплікація та транскрипція. Транскрипційна одиниця. Оперон та його елементи. Регуляція транскрипції. Трансдукція та трансгенозис. Методи визначення експресії генетичної інформації.

2.5. Обмін речовин. Вторинні метаболіти. Вітаміни.

Загальні уявлення про катаболізм та анаболізм. Основні шляхи асиміляції субстратів: білків, жирів, вуглеводів, амінокислот, спиртів, органічних кислот, мінеральних компонентів. Гліколіз, цикл Кребса, регуляція активних систем в циклі, гліоксалатний шлях. Утворення АТФ та інших макроергічних сполук в клітинах. Гексозомонофосфатний шлях перетворення вуглеводів. Енергетична ефективність циклу Кребса та гліколізу. Ланцюг переносу електронів, окисне фосфорилування. Біосинтез через ацетил-КоА. Функції НАДН та НАД[Ф] в реакціях синтезу.

2.6. Органи імунної системи, імунокомпетентні клітини.

Гуморальний та клітинний імунітет. Антигени та антитіла. Структура, синтез антитіл, їх антигенні властивості. Основний комплекс гістосумістності. Генетичний контроль імунної відповіді. Рецептори Т- та В-клітин. Медіатори імунної системи, імуномодулятори та імунодепресанти. Індукція імунної відповіді. Теорії різновидності антитіл, алельного, ізотипового виключення та розвитку імунітету. Імунологічна толерантність та аутоімунні захворювання.

2.7. Імунологічний аналіз.

Фізико-хімічні основи взаємодії розчинних та корпускулярних антигенів з антитілами. Афінітність та авідність антитіл. Термодинаміка взаємодії антиген-антитіло. Імунізація, ад'юванти. Одержання полі- та моноклональних антитіл. Класичні імунологічні методи аналізу: преципітація, гемаглютинація, імуноелектрофорез, реакція зв'язування комплементу. Сучасні методи визначення

A-, T-, B-клітин. Радіоімунний, імуноферментний, імуофлуоресцентний та імунохемілюмінісцентний аналізи, їх основні характеристики, різновидності, способи постановки, застосування.

3. Генетика та генна інженерія: управління геномом і його аналіз.

3.1. Загальні питання генетики.

Функції ДНК і РНК в клітинному метаболізмі. Зчеплення генів у хромосомах та кросинговер. Спадкоємність, мінливість, відбір. Генетика популяції та генетичні основи еволюції. Селекція, генетичні основи селекції. Молекулярний механізм генних мутацій, генетичний контроль. Мутагени, особливості їх дії та тестування наявності в довкіллі.

3.2. Взаємодія геному клітин та середовища.

Вплив зовнішніх фізичних та хімічних факторів на геном. Культура прокариотів та еукаріотичних клітин. Дріжджі. Бактеріальні хромосоми та природний перенос генів. Трансплантація ядер.

3.3. Генна інженерія.

Що таке генна інженерія і для чого вона використовується. Загальні та основні інструменти генетичної інженерії: виділення та очистка нуклеїнових кислот, розрізання молекул ДНК та їх використання, полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), трансформація та інші методи переносу генів, селекція і скринінг рекомбінантів, мічені проби нуклеїнових кислот і гібридизація, секвенування ДНК. Клонуючі вектори та бібліотеки. Плазмідні вектори. Бактеріофаги та космідні вектори. Бактеріальні штучні хромосоми. Вектори спеціального призначення: вектори експресії, секреції, біфункціональні, фагомідні та інтеграційні. Геномні і генні бібліотеки.

3.4. Аналіз геному і протеому, експресії гена.

Фізичне картування ДНК – фінгерпринтинг. Аналіз протеому. Аналіз транскрипції мРНК. Технологія „сплавлення” генів: типи сплавлення, гени-репортери, технологія гібридизації на чипах.

3.5. Клітинна інженерія як метод штучного створення продуцента із потрібними властивостями.

Культура еукаріотичних клітин та тканин. Трансплантація ядер. Генна інженерія мікроорганізмів. Гібридома. Шляхи одержання клітин з тканин еукаріот. Культивування клітин прокариот. Особливості культур диких та трансформованих штамів. Шляхи визначення життєздатності клітин.

4. Кінетика мікробіологічних процесів. Біореактори.

4.1. Кінетика, що моделює ріст клітин.

Модель структури і модель складності. Визначення швидкостей та коефіцієнтів виходу. Модель чорної коробки. Лінійне рівняння швидкості. Вплив температури і рН. Мас-баланс для ідеального реактору: рівняння

загального мас-балансу, рівняння закритого, напів-відкритого і відкритого реакторів.

4.2. Розробка конструкції біореактору.

Конфігурації біореакторів: „бак з мішалкою”, „колона з бульбашками”, біореактор з подачею повітря, „ожижені” носії, упакована носієм колона. Умови використання основних і допоміжних частин в біореакторі: тіло реактору, „рубашка”, мішалки, клапани, порти для взяття проб та введення домішок, інше. Використання операцій для стерилізації.

5. Розробка принципів очистки і виділення цільового продукту – біотехнологічний процесінг.

5.1. Етапи первинної очистки цільового продукту.

Міжфазний розподіл речовин. Твердо-рідинні взаємодії: фільтрація, центрифугування, борбатування, флотажія. Вивільнення внутрішньоклітинних компонентів: руйнування мікробних клітин, гомогенізація тваринних та рослинних клітин. Концентрування біологічних продуктів: евапорація, рідино-рідинна екстракція, мембранна фільтрація, преципітація.

5.2. Етапи кінцевої очистки цільового продукту – хроматографія.

Основні принципи адсорбційно-розподільної хроматографії. Типи хроматографії. Хроматографія, що виділяє за розміром. Адсорбційна хроматографія: іоно-обмінна, гідрофобної взаємодії, афінна, на звернених фазах. Газово-рідинна хроматографія. Тонкошарова хроматографія. Оптимізація хроматографічних методів для промисловості. Хроматографічні системи, лабораторні, пілотні та промислові.

5.3. Основні принципи створення лікарських засобів на основі цільового продукту.

Державна фармакопея як правовий акт. Структурна організація ДФУ. Поняття про стандартні зразки, стандартні препарати та еталонні спектри. Методи фармакопейного аналізу. Субстанції та готові лікарські форми. Валідація методів контролю якості лікарських засобів. Організація і особливості проведення контролю якості лікарських засобів.

5.4. Документація та валідація процесу.

Основні регулюючі та регламентуючі органи для біотехнологічних підприємств. Принципи і основні вимоги до документації процесів. Поняття валідації процесів, речовин, методів, засобів і техніки. Регістрація процесу та одержання дозвільної документації. Законодавство в області охорони прав на інтелектуальну власність.

5.5. Економіка і маркетинг біотехнологічного процесу.

Загальні положення вартості, ціни, прибутку, податків, інше. Початкова вартість біотехнологічного проекту. Оціночна вартість проекту: капітальні і поточні витрати. Вартість розробки процесу. Капіталізація проекту. Розробка бізнес-плану і його реалізація.

Теорія організації, менеджмент. Організаційні рівні управління. Функції менеджменту: планування, організація, керівництво, контроль, досягнення мети конфліктами, тощо. Системи управління. Менеджери та керівники виробництва. Галузі діяльності менеджера. Підприємство та зовнішнє середовище. Соціальна відповідальність бізнесу. Глобальні проблеми довкілля і реакція на них підприємців. Відповідальність менеджерів.

Література

1. Биотехнология. Учеб. пособие для вузов. В 8 кн. / под ред. Н.С. Егорова, В.Д. Самуилова. -М.: Высш. шк., 1987. / Кн.1: Проблемы и перспективы. Кн.2: Современные методы создания промышленных штаммов микроорганизмов. Кн. 3: Клеточная инженерия. Кн. 4: Автоматизация биотехнологических исследований. Кн. 5: Производство белковых веществ. Кн. 6: Микробиологическое производство биологически активных веществ и препаратов. Кн.
2. Сассон А. Биотехнология: свершения и надежды. Перевод с англ. / Под ред., с предисл. и дополн. В.Г. Дебабова. -М.: Мир, 1987. - 411с.
3. Глик Б., Пастернак Дж. Молекулярная биотехнология. Принципы и применение. Перевод с англ. / Под редакцией д-ра биологических наук Н.К. Янковского. – М.: Мир, 2002. – 590 с.
4. Сингер М., Берг П. Гены и геномы. Перевод с англ. в 2-х томах. / М.: Мир, 2002. – 764 с.
5. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. Перевод с англ. / М.: Мир, 2002. – 592 с.
6. Джеймсон Дж. Основы молекулярной медицины. Перевод с англ. в 2-х томах. / М.: Мир, 2002. – 889 с.
7. Шлегель Г. Современная микробиология. Перевод с англ. в 2-х томах. / М.: Мир, 2002. – 1096 с.
8. Волков Г.Л. Пілотний завод та експериментальне виробництво. Роль у розвитку біотехнологічної промисловості. / Укр.біохім.журнал.- 2000.- 72, № 3.- С. 142-155.
9. Basic Biotechnology. Second Edition. Ed. by Colin Ratledge and Bjorn Kristiansen. Cambridge Univ.Press, Cambridge, UK, 2001, 568 p.
10. Rudolph F.B., McIntire L.V. Biotechnology. Science, engineering, and ethical challenges for the twenty-first century. / J.Henry Press, Washington, D.C., 1996, 278 p.
11. Biotechnological Innovations in Animal Productivity. Ed. Butterworth-Heinemann Ltd., Oxford, UK, 1992, 213 p.
12. Ninfa A.J., Ballou D.P. Fundamental Laboratory Approaches for Biochemistry and Biotechnology. / Fitzgerald Science Press, Inc., Bethesda, Maryland, USA. 1998, 372 p.
13. Jones A., Reed R., Weyers J. Practical Skills in Biology. /A.W. Longman

- Limited, Edinburgh Gate, Harlow, Essex, UK. Second ed. 1998, 292 p.
14. Роббинс С.П., Коултер М. Менеджмент. 6-е изд. Изд.дом „Вильямс”, М.-С-Петербург-К., 2002, 880 с.
 15. Абчук В.А. Менеджмент. Учебник. Изд. „Союз”, С.-Петербург, 2002, 461 с.

Додаткова література

1. Имобилизованные ферменты. Кн. 8: Инженерная энзимология. Биополимеры и клетка, 1989, №1, с. 1-15.
2. Итоги науки и техники. Биотехнология, т. 26. М, 1990, Биосенсоры.
3. Итоги науки и техники. Биотехнология: Неизотопные методы иммуноанализа, т 3, 1987.
4. Кульберг А.Я. Молекулярная иммунология. - М.: Высш. шк., 1985, 286 с.
5. Моноклональные антитела./ Под ред. Р.Г. Кеннета,- М.: Медицина, 1983, 416 с.
6. Денисов Е.Т. Кинетика гомогенных химических реакций. - М.: Высшая школа, 1989. - 391 с.
7. Келети Т. Основы ферментативной кинетики. - М.: Мир, 1990. - 348 с.
8. Варфоломеев С.Д., Зайцев С.В. Кинетические методы в биохимических исследованиях. - М.: Изд-во МГУ, 1982. - 394 с.
9. Костерин С.А. Транспорт кальция в гладких мышцах. – Киев: Наукова Думка, 1990. - 216 с.
10. Cornish-Bowden A. Fundamentals of Enzyme Kinetics. – London: Portland Press Ltd., 1995. -343 p.
- 11.Остерман Л.А. Хроматография белков и нуклеиновых кислот. – М.: Наука, 1985. – 536 с.
- 12.О. Микеш, Й. Новак, З. Прохазка, М. Гейтманек, К. Шебеста, В. Томашек, О. Мотл, Л. Новотный, Я. Штамберг. Лабораторное руководство по хроматографическим и смежным методам. – М.: Мир, 1982. – Ч. I – 400 с.
- 13.О. Микеш, Й. Новак, З. Прохазка, М. Гейтманек, К. Шебеста, В. Томашек, О. Мотл, Л. Новотный, Я. Штамберг. Лабораторное руководство по хроматографическим и смежным методам. – М.: Мир, 1982. – Ч. II – 381 с.
- 14.Amersham Pharmacia Biotech. Gel filtration. Principles and Methods. – Sweden: Rahms i Lund. – 2000. – 103 p.
- 15.Amersham Pharmacia Biotech. Ion Exchange Chromatography. Principles and Methods. – Sweden: Rahms i Lund. – 2000. – 159 p.
- 16.Amersham Pharmacia Biotech. Reversed Phase Chromatography. Principles and Methods. – Sweden: Västra Aros Tryckeri AB. – 1999. – 86 p.
- 17.Amersham Pharmacia Biotech. Hydrophobic Interaction Chromatography. Principles and Methods. – Sweden: Rahms i Lund. – 2000. – 104 p.

18. Amersham Pharmacia Biotech. Affinity Chromatography. Principles and Methods. – Sweden: RAK Design AB. – 2000. – 160 p.
19. Державна Фармакопея України.- Харків.- 2001.- Вид.1 – 503 с..
20. Европейська Фармакопея.- 2002.-Вид. 4. – 1768 с.
21. Британська Фармакопея.- 1999. – 1146 с.
22. Американська Фармакопея.- 2000.- Вид.24 – 2498 с. та Доповнення.
23. Технологія і стандартизація лікарств.- Харьков «РИГЕР».- 1996.-777 с.
24. Государственная Фармакопея СССР. - Москва «Медицина»,1989.- Вып.1 – 324 с.
25. Государственная Фармакопея СССР. - Москва «Медицина»,1990.- Вып.2 – 344 с.
26. Сучасні вимоги до організації роботи лабораторій з аналізу якості лікарських засобів / Варченко В.Г., Сур С.В., Черних В.П. та ін. – Х.:вид-во НФАУ,2002 – 202 с.
27. Алеев Ю.Г. Экоморфология. - Киев: Наук. думка, 1986.
28. Алимов А.Ф. Элементы теории функционирования водных экосистем. СПб.: Наука, 2000.
29. Бигон М., Харпер Дж., Таунсенд К. Экология. Особи, популяції і сообщества. - М.: Мир, 1989 (в двух томах).
30. Биоповреждения /Под ред. В.Д.Ильчева – М.: Высш. Школа - 1987
31. Вернадский В.И. Живое вещество. - М.: Наука, 1978.
32. Второв П.П., Дроздов Н.Н. Рассказы о биосфере. - М.: Просвещение, 1981.
33. Голубец М.А. Актуальные вопросы экологии. - Киев: Наук.думка, 1982.
34. Емельянов И.Г. Разнообразие и его роль в функциональной устойчивости и эволюции экосистем. - Киев, 1992.
35. Константинов А.С. Общая гидробиология.- М.: Высш.шк., 1986.
36. Одум Ю. Экология. - М.: Мир, 1986 (в двух томах).
37. Протасов А.А. Пресноводный перифитон. - Киев: Наук. думка, 1994
38. Кашкаров Д.Н. Среда и сообщество: Основы синэкологии. - М.:Медгиз, 1933.
39. Межжерин В.А., Емельянов И.Г., Михалевич О.А. Комплексные подходы в изучении популяций мелких млекопитающих. - Киев: Наук. думка, 1991.