

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Тверской государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра фармации и клинической фармакологии

Рабочая программа дисциплины
Б1.О.44 Основы биотехнологии

для обучающихся 5 курса,

направление подготовки (специальность)
33.05.01 Фармация,

форма обучения
очная

Трудоемкость, зачетные единицы/часы	4 з.е. / 144 ч.
в том числе:	
контактная работа	80 ч.
самостоятельная работа	64 ч.
Промежуточная аттестация, форма/семестр	Экзамен / 9

Тверь, 2026

Разработчики: заведующая кафедрой управления и экономики фармации с курсами фармакогнозии, фармацевтической технологии, фармацевтической и токсикологической химии, д.м.н., профессор Демидова М.А., доцент кафедры управления и экономики фармации с курсами фармакогнозии, фармацевтической технологии, фармацевтической и токсикологической химии, к.фарм.н. Ильина Н.Н.

Внешняя рецензия дана исполнительным директором ОАО «Тверская фармацевтическая фабрика» Агейчик Д.Е.

Рабочая программа рассмотрена и одобрена на заседании кафедры «05» мая 2026 г. (протокол № 5)

Рабочая программа рассмотрена и одобрена на заседании профильного методического совета «22» мая 2026 г. (протокол № 6)

Рабочая программа утверждена на заседании центрального координационно-методического совета «27» августа 2026 г. (протокол № 1)

I. Пояснительная записка

Рабочая программа дисциплины разработана в соответствии с федеральным государственным образовательным стандартом высшего образования (ФГОС ВО) по направлению подготовки (специальности) 33.05.01 Фармация, утвержденного приказом Министерства образования и науки РФ от 27 марта 2018 г. N 219, с учётом рекомендаций основной профессиональной образовательной программы (ОПОП) высшего образования.

1. Цель и задачи дисциплины

Целью освоения дисциплины является формирование у обучающихся общепрофессиональных компетенций (ОПК-1), обязательных профессиональных компетенций (ПКО-1, ПКО-4) для осуществления фармацевтической деятельности в сфере обращения лекарственных средств в соответствии с законодательством Российской Федерации и федеральным государственным образовательным стандартом.

Задачами освоения дисциплины являются:

- Обучить студентов деятельности провизора, исходя из знаний молекулярной биологии и генетики продуцентов, совершенствования производства методами генной инженерии и инженерной энзимологии, знания фундаментальных основ методов контроля качества и подлинности препаратов, получаемых биотехнологическими методами;
- Обучить студентов изготовлению биотехнологических лекарственных препаратов, оценке качества сырья, приготовлению питательных сред, полупродуктов и готовых лекарственных средств;
- Сформировать у студентов компетенции, позволяющие правильно оценивать соответствие биотехнологического производства правилам good manufacturing practice (GMP), соответствие требованиям экологической безопасности применительно к используемым на производстве биообъектам-продуцентам и целевым продуктам;
- Обучить студентов выбирать наиболее эффективные и рациональные способы совершенствования биообъектов и методы выращивания культур клеток и тканей на основе современных концепций, принятых в мировой практике, а также выработка навыков разработки технологии выбранных лекарственных форм;
- Научить проводить оценку качества рекомбинантных белков как лекарственных препаратов.

2. Планируемые результаты обучения по дисциплине

Формируемые компетенции	Индикатор достижения	Планируемые результаты обучения
ОПК-1. Способен использовать основные биологические, физико-химические, химические, математические методы для разработки, исследований и экспертизы лекарственных средств, изготовления	ИДОПК-1-2 Применяет основные физико-химические и химические методы анализа для разработки, исследований и экспертизы лекарственных средств, лекарственного растительного сырья и биологических объектов	Владеть: навыками применения физико-химических и химических методов анализа для разработки, исследований и оценки качества лекарственных средств и лекарственного растительного сырья в соответствии с требованиями нормативной документации; Уметь: проводить оценку качества лекарственных средств и лекарственного растительного сырья в соответствии с нормативной документацией и оценивать их качество по полученным результатам; использовать нормативную, справочную, научную литературу для решения профессиональных задач;

лекарственных препаратов		Знать: положения нормативно-технической документации в области разработки, исследований и экспертизы лекарственных средств, лекарственного растительного сырья и биологических объектов; структуру нормативной документации, регламентирующей требования к качеству лекарственных средств лекарственного растительного сырья и биологических объектов.
	ИДОПК-1-4 Применяет математические методы и осуществляет математическую обработку данных, полученных в ходе разработки лекарственных средств, а также исследований и экспертизы лекарственных средств, лекарственного растительного сырья и биологических объектов	Владеть: навыками математической обработки результатов анализа; Уметь: проводить оценку качества лекарственных средств и лекарственного растительного сырья в соответствии с нормативной документацией и проводить математическую обработку полученных данных; Знать: положения нормативно-технической документации в области разработки, исследований и экспертизы лекарственных средств, лекарственного растительного сырья и биологических объектов; структуру нормативной документации, регламентирующей требования к качеству лекарственных средств лекарственного растительного сырья и биологических объектов.
ПКО-1. Способен изготавливать лекарственные препараты для медицинского назначения	ИДПКО-1-8 Выполняет стадии технологического процесса производства лекарственных препаратов промышленного производства	Владеть: навыками приготовления посевного материала, формирования и подготовки питательных сред, загрузки питательной среды в ферментер, поддержания определенных условий среды, оптимальных для осуществления процесса ферментации, выделения и очистки готового продукта Уметь: анализировать технологический регламент производства с выделением отдельных стадий и операций, производить расчеты состава питательной среды, осуществлять процесс ферментации, выделять и очищать готовый продукт Знать: требования нормативной документации, регламентирующей проведение биотехнологического процесса, основных продуцентов биологически активных веществ и условия их культивирования, правила GMP, процесс создания рекомбинантных организмов, клеточных культур, основы трансформации биологически активных соединений с помощью микроорганизмов
ПКО-4. Способен	ИДПКО-4-1 Проводит	Владеть: навыками применения

участвовать в мониторинге качества, эффективности и безопасности лекарственных средств и лекарственного растительного сырья	фармацевтический анализ фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ и лекарственных препаратов для медицинского применения заводского производства в соответствии со стандартами качества	химических и инструментальных методов анализа для оценки качества фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ и лекарственных препаратов для медицинского применения заводского производства Уметь: определять качество и чистоту лекарственных средств и растительного сырья на основе их физических, физико-химических и химических свойств и оформлять документацию о соответствии их качества требованиям ГФ и других НД; Знать: нормативные и методические документы по контролю качества лекарственных средств, фармацевтическому порядку, санитарному режиму.
	ИДПКО-4-6 Осуществляет регистрацию, обработку и интерпретацию результатов проведенных испытаний лекарственных средств, исходного сырья и упаковочных материалов	Владеть: навыками проведения контроля качества лекарственных средств, исходного сырья и упаковочных материалов в соответствии с действующим законодательством; Уметь: анализировать результаты исследований, интерпретировать результаты проведенных испытаний; Знать: порядок регистрации и обработки результатов проведенных испытаний лекарственных средств, исходного сырья и упаковочных материалов

3. Место дисциплины в структуре основной профессиональной образовательной программы

Дисциплина «Основы биотехнологии» входит в обязательную часть Блока 1 ОПОП специалитета. Биотехнология позволяет сформировать научное мировоззрение, логическое мышление и привить студентам надлежащие профессиональные навыки.

Дисциплина «Основы биотехнологии» излагает современное состояние актуального направления научно-технического прогресса в области фармации и в медицине: получение лекарственных средств при помощи макро- и микроорганизмов и промышленных катализаторов.

Изучение данной дисциплины связано с тем, что провизору необходимо знать основы получения с помощью биотехнологии широко применяемых в настоящее время таких групп лекарственных средств, как антибиотики, ферменты, гормоны, витамины и др. ,

Предусматривается получение знаний, умений и практических навыков при изучении биотехнологического способа производства, способов синтеза, контроля, выделения и очистки лекарственных средств, а также важно значение процессов и аппаратов, используемых для этих целей, и особенностей и преимуществ биотехнологии лекарственных средств.

Основы биотехнологии является профилирующим предметом, расширяющим знания, навыки и компетенции провизора общего профиля и формирующим в конечном итоге специалиста с высшим образованием по специальности "Фармация".

Уровень начальной подготовки обучающегося для успешного освоения дисциплины:
Знать принципы систематизации химических веществ, взаимосвязь между строением и фармакологическим действием веществ; способы получения биологически активных веществ.

Уметь использовать правила и нормы санитарно-гигиенического режима, правила обеспечения асептических условий изготовления лекарственных средств, фармацевтический порядок в соответствии с действующими нормативными документами; применять общие принципы выбора, устройства и принципа работы технологического оборудования;

Владеть техникой оптимизации технологии лекарственных форм на основании биофармацевтической концепции; иметь опыт оценки биофармацевтических и технологических показателей полупродуктов и лекарственных форм.

Перечень дисциплин и практик, усвоение которых студентами необходимо для изучения биотехнологии:

Медицинская и биологическая физика

Теоретические основы физических методов исследования лекарственных средств. Принципы работы приборов и расчетов при их использовании.

Биология

Клетка как основа наследственности и воспроизведения. Строение и функции клетки (различия клеток прокариот и эукариот). Строение клеточной стенки бактерий. Функции ДНК, РНК в клеточном метаболизме. Селекция, генетические основы селекции. Понятие о генотипе и фенотипе. Наследственность, изменчивость, отбор микроорганизмов. Рекомбинация. Методы селекции. Молекулярные основы наследственности. Особенности строения генетического материала про- и эукариот. Транскрипция ДНК, ее компоненты. РНК-полимераза и промотор. Трансляция, ее этапы, функция рибосом. Генетический код и его свойства. Репликация ДНК и ее генетический контроль. Рекомбинация, ее типы и модели. Мутационный процесс. Классификация мутаций, мутагенов. Внехромосомные генетические элементы (плазмиды, половой фактор F, бактериофаги). Исследование структуры и функции гена. Регуляция экспрессии генов.

Химия биогенных элементов

Систематизация неорганических веществ, физические, химические и физико-химические методы их анализа.

Органическая химия

Систематизация органических веществ, реакционная способность соединений, взаимосвязь между строением и фармакологическим действием, физические, химические и физико-химические методы их анализа. Характеристика основных классов органических соединений, входящих в состав живой материи; энергетика обмена веществ, его гормональная регуляция, взаимосвязь обмена веществ и принципы его регуляции.

Физическая и коллоидная химия

Основные понятия и законы химической термодинамики: термодинамика химического равновесия, фазовых равновесий, разбавленных растворов, растворов электролитов. Адсорбция и поверхностные явления в биологических системах. Основные принципы хроматографии, ее применение. Кинетика химических реакций и катализ. Понятие о дисперсных системах. Молекулярно-кинетические и оптические свойства коллоидных систем. Устойчивость и коагуляция коллоидных систем. Поверхностные явления. Диффузия, виды диффузии. Высокомолекулярные биологические коллоидные системы, свойства растворов белков и полисахаридов. Физико-химические свойства гелей, роль гелей в биологических объектах.

Микробиология

Положение микроорганизмов среди других организмов. Общая биология протистов: водоросли, простейшие. Грибы. Вирусы. Механизм поступления в клетки эукариотов и прокариотов экзогенных веществ. Теория лимитирования и ингибирования роста клеток элементами питания. Взаимодействие клеток и среды, влияние внешних физических и физико-химических факторов на рост и биосинтез у микроорганизмов. Норма и стресс, проблема сохранения способности к сверхсинтезам. Способы культивирования микроорганизмов. Метаболизм микроорганизмов. Образование микроорганизмами биологически активных

веществ. Асептика, стерильность, способы стерилизации; микробная контаминация лекарственных средств.

Общая фармацевтическая химия

Все виды фармацевтического анализа для стандартизации и контроля качества лекарственных средств с использованием Государственной фармакопеи и других видов нормативной документации.

Фармакогнозия

Химический состав лекарственного растительного сырья; локализация действующих веществ; методы химической и биологической стандартизации сырья.

Общая фармацевтическая технология

Изготовление лекарственных форм на основе современных технологий и биофармацевтических исследований в соответствии с международной системой требований и стандартов; принципы создания современных лекарственных средств. Теоретические законы различных процессов преобразования лекарственных средств и вспомогательных веществ в лекарственные формы. Общие принципы выбора, устройства и принципа работы технологического оборудования (установки для фильтрования, аппараты для стерилизации, получение воды очищенной и др.). Основы экологической безопасности изготовления лекарственных средств, технику безопасности, правила охраны труда. Основные нормативные документы, касающиеся изготовления, контроля качества, хранения и применения лекарственных средств; приказы МЗ РФ, методические указания и инструкции, утвержденные МЗ РФ.

4. Объём дисциплины составляет 4 зачетные единицы, 144 академических часа, в том числе 80 часов, выделенных на контактную работу обучающихся с преподавателем, и 64 часа самостоятельной работы обучающихся, в том числе выделенных на подготовку к экзамену.

5. Образовательные технологии

В процессе преподавания дисциплины используются следующие образовательные технологии, способы и методы формирования компетенций: проблемная лекция, мозговой штурм, «круглый стол», участие в научно-практических конференциях, учебно-исследовательская работа студента, подготовка письменных аналитических работ, подготовка и защита рефератов, экскурсии в галеновый и мазевой цеха Тверской фармацевтической фабрики.

Элементы, входящие в самостоятельную работу студента: подготовка к семинарским и практическим занятиям, рефератов, работа с Интернет-ресурсами, работа с электронными справочниками, самостоятельное освоение разделов – процессы и аппараты в биотехнологии; введение в биотехнологию; история развития биотехнологии; основные направления и разделы биотехнологии; биотехнология и проблемы экологии и охраны окружающей среды; иммунобиотехнология лекарственных средств; биотехнология стероидных гормонов; создание моноклональных антител; сферы практического применения моноклональных антител; генетическая инженерия растений.

6. Формы промежуточной аттестации

После завершения обучения дисциплине в 9 семестре проводится двухэтапный курсовой экзамен.

II. Учебная программа дисциплины

1. Содержание дисциплины

Раздел 1. Общая характеристика биотехнологических процессов.

1.1. Введение в биотехнологию.

1.1.1. История развития биотехнологии.

1.1.2. Основные направления и разделы биотехнологии.

1.1.3. Биотехнология и проблемы экологии и охраны окружающей среды.

1.2. Процессы и аппараты в биотехнологии.

1.2.1. Основные этапы биотехнологического процесса. Общая характеристика.

- 1.2.2. Питательные среды
 - 1.2.3. Получение продукта
- 1.3. Объекты биотехнологии
 - 1.3.1. Микроорганизмы, биообъекты растительного и животного происхождения, макромолекулы
 - 1.3.2. Совершенствование биообъектов методами селекции и мутагенеза.
 - 1.3.3. Механизмы регуляции метаболизма в клетке.
- 2. **Раздел 2** Биотехнология производства метаболитов.
 - 2.1. Биотехнология получения первичных метаболитов: аминокислот
 - 2.1.1. Общие принципы конструирования штаммов микроорганизмов-продуцентов аминокислот как первичных метаболитов
 - 2.1.2. Механизмы биосинтеза лизина, триптофана, аргинина
 - 2.1.3. Химико-энзиматический синтез аминокислот
 - 2.2. Биотехнология витаминов и коферментов
 - 2.2.1. Традиционные методы получения (выделение из природных источников и химический синтез)
 - 2.2.2. Микробиологический синтез витаминов и конструирование штаммов-продуцентов методами генетической инженерии
 - 2.3. Биотехнология ферментов
 - 2.3.1. Производство ферментных препаратов
 - 2.3.2. Ферменты, используемые как лекарственные средства
 - 2.3.3. Ферментные препараты как биокатализаторы в фармацевтической промышленности
 - 2.3.4. Ферменты трансформации В-лактамовых антибиотиков
 - 2.3.5. Ферментные препараты, используемые в генетической инженерии
 - 2.4. Инженерная энзимология
 - 2.4.1. Инженерная энзимология и повышение эффективности биообъектов в условиях производства
 - 2.4.2. Нерастворимые носители органической и неорганической природы
 - 2.4.3. Способы иммобилизации ферментов
 - 2.4.4. Биокатализ в тонком органическом синтезе
 - 2.4.5. Иммобилизация целых клеток микроорганизмов и растений
 - 2.5. Биотехнология антибиотиков
 - 2.5.1. Биологическая роль антибиотиков как вторичных метаболитов
 - 2.5.2. Пути создания высокоактивных продуцентов антибиотиков
 - 2.5.3. Биотехнологический процесс получения антибиотиков
 - 2.5.4. Полусинтетические антибиотики
 - 2.6. Биотехнология стероидных гормонов
 - 2.6.1. Традиционные источники получения стероидных гормонов
 - 2.6.2. Биоконверсия стероидов
- 3. **Раздел 3** Основы генетической инженерии
 - 3.1. Основные принципы технологии рекомбинантной ДНК
 - 3.1.1. Ферменты, используемые в генетической инженерии
 - 3.1.2. Понятие вектора в генетической инженерии
 - 3.1.3. Химический синтез фрагментов ДНК
 - 3.1.4. Методы секвенирования
 - 3.1.5. Включение чужеродного гена в векторную молекулу
 - 3.1.6. Трансформация микробной клетки
 - 3.2. Биотехнология рекомбинантных гормонов
 - 3.2.1. Биотехнологическое производство рекомбинантного инсулина
 - 3.2.2. Синтез различных классов интерферона человека
 - 3.2.3. Микробиологический синтез соматостатина и соматостатина

- 3.3. Генетическая инженерия растений
 - 3.3.1. Применение методов генетической инженерии для совершенствования растений
 - 3.3.2. Векторы на основе Ti-плазмид и Ri-плазмид
 - 3.3.3. Методы прямого переноса генов в клетки растений
- 4. **Раздел 4** Основы клеточной инженерии
 - 4.1. Использование методов клеточной инженерии в создании микроорганизмов и клеток растений
 - 4.1.1. Слияние протопластов микроорганизмов и растений
 - 4.1.2. Методы клеточной инженерии применительно к животным клеткам
 - 4.1.3. Гибридомы
 - 4.2. Иммунобиотехнология лекарственных средств
 - 4.2.1. Основные составляющие и пути функционирования иммунной системы
 - 4.2.2. Иммуномодулирующие агенты: иммуностимуляторы и иммуносупрессоры
 - 4.2.3. Производство моноклональных антител
 - 4.2.4. Области применения моноклональных антител

2. Учебно-тематический план

2. Учебно-тематический план дисциплины (в академических часах) и матрица компетенций*

Коды (номера) модулей(разд елов) дисциплины и тем	Контактная работа обучающихся с преподавателем				Всего часов на контакт ную работу	Самостоят ельная работа студента, включая подготовк у к экзамену (зачету)	Итого часов	Формируемые компетенции			Используемые образовательные технологии, способы и методы обучения	Формы текущег о, в т.ч. рубежно го контрол я успеваем ости
	ле кц ии	се ми на ры	практич еские занятия	экзамен				<i>О П К- 1</i>	<i>ПКО -1</i>	<i>ПКО-4</i>		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	13	14
1.												
1.1.	1	5			6	2	8	X	X	X	ЛВ, РД, РБ, УИРС, Р, ВФ	Т, С, Пр, ЗС
1.2.	1	5			6	2	8	X	X	X	ЛВ, РД, РБ, УИРС, Р	Т, С, Пр, ЗС
1.3.	1	5			6	2	8	X	X	X	ЛВ, РД, РБ, УИРС, Р	Т, С, КЗ, ЗС
2.												
2.1	1	5			6	2	8	X	X	X	ЛВ, РД, РБ, УИРС, Р	Т, С, Пр, ЗС
2.2.	1	5			6	2	8	X	X	X	ЛВ, РД, РБ, УИРС, Р	Т, С, Пр, ЗС
2.3.	1	5			6	2	8	X	X	X	ЛВ, РД, РБ, УИРС, Р	Т, С, Пр, ЗС
2.4.	1	5			6	2	8	X	X	X	ЛВ, РД, РБ, УИРС, Р, ВФ	Т, С, Пр, ЗС
2.5.	1	4			5	2	7	X	X	X	ЛВ, РД, РБ, УИРС, Р	Т, С, Пр, ЗС

2.6.	1	4			5	2	7	X	X	X	ЛВ, РД, РБ, УИРС, Р	Т, С, КЗ, ЗС
3.												
3.1.	1	4			5	2	7	X	X	X	ЛВ, РД, РБ, УИРС, МГ, Р	Т, С, Пр, ЗС
3.2.	1	4			5	2	7	X	X	X	ЛВ, РД, РБ, УИРС, МГ, Р	Т, С, Пр, ЗС
3.3.	1	5			6	2	8	X	X	X	ЛВ, РД, РБ, УИРС, Р	Т, С, КЗ, ЗС
4.												
4.1.	1	5			6	2	8	X	X	X	ЛВ, РД, РБ, УИРС, Р, НПК	Т, С, Пр, ЗС
4.2.	1	5			6	2	8	X	X	X	ЛВ, РД, РБ, УИРС, Р	Т, С, КЗ, ЗС, Р
Экзамен						36	36					
ИТОГО:	14	66			80	64	144					

Список сокращений

Образовательные технологии, способы и методы обучения: лекция-визуализация (ЛВ), метод малых групп (МГ), регламентированная дискуссия (РД), участие в научно-практических конференциях (НПК), учебно-исследовательская работа студента (УИРС), подготовка рефератов (Р), просмотр видеофильмов (ВФ), рассказ-беседа (РБ).

Формы текущего, в т.ч. рубежного контроля успеваемости: Т – тестирование, Пр – оценка освоения практических навыков (умений), ЗС – решение ситуационных задач, КЗ – контрольное задание, Р – написание и защита реферата, С – собеседование по контрольным вопросам

III. Фонд оценочных средств для контроля уровня сформированности компетенций (Приложение № 1)

1. Оценочные средства для текущего, в т.ч. рубежного контроля успеваемости

1.1. Примеры заданий в тестовой форме:

1. Трансверсия – это вид внутригенной мутации, заключающийся:

- а) «выпадении» части генетического материала;
- б) в замене пурина на другой пурин;
- в) в замене пиримидина на другой пиримидин;
- г) в замене пурина на пиримидин;
- д) в замене пиримидина на пурин.

2. Биотехнологический процесс получения аскорбиновой кислоты включает:

- а) культивирование трансформированных клеток *Erwinicaherbicola*;
- б) микробиологическое расщепление расщеплением целлюлозы;
- в) совместное культивирование микроорганизмов *Corinebacterium* и *Erwinicaherbicola*;
- г) последовательное культивирование микроорганизмов *Corinebacterium* и *Erwinicaherbicola*;
- д) культивирование штамма *Streptococcus seguisimilis*.

3. Получение полусинтетических пенициллинов основано на:

- а) изменении ацильной группировки;
- б) изменении структуры аминокислотной цепи;
- в) процессах метилирования;
- г) увеличении числа функциональных групп;
- д) гидролизе β -лактамного цикла.

4. Плазмида представляет собой:

- а) определенный штамм кишечной палочки, используемый для биотехнологических целей;
- б) кольцеобразная ДНК, внехромосомный элемент генетической информации;
- в) участок цепи РНК, несущий информацию о структуре гена;
- г) вирус, размножающийся в цитоплазме микробной клетки;
- д) хромосому, используемую в качестве вектора для введения ДНК в клетки бактерий.

5. Гибридома – это:

- а) белок, синтезируемый В-лимфоцитами в ответ на попадание в организм различных антигенов и специфически с ними взаимодействующий;
- б) тип ткани у животных с неполным разграничением клеток;
- в) химерный белок, состоящий из двух доменов, один из которых обладает свойствами антитела, а другой – токсина;
- г) клеточная линия, полученная при слиянии нормальных антителообразующих клеток (лимфоцитов) и миеломных клеток;
- д) слившиеся протопласты разных материнских клеток.

Эталоны ответов:

1 – г; 2 – а; 3 – а; 4 – б; 5 – г.

1.1.1. Критерии оценки тестового контроля:

Уровень выполнения студентами тестовых заданий оценивается по четырехбалльной шкале. Студентом даны правильные ответы на задания в тестовой форме (из 10 тестовых заданий):

- менее 71% – «неудовлетворительно»;

- 71-80% заданий –«удовлетворительно»;
- 81-90% заданий –«хорошо»;
- 91-100% заданий –«отлично».

1.2. Примеры контрольных вопросов для собеседования:

Какие существуют методы контроля параметров, влияющих на ферментацию?

Как получают культуру с высокой плотностью?

Какова функциональная активность рестрикцирующихэндонуклеаз и ДНК-лигаз?

Каковы функции ген-маркера и полилинкера?

Какие основные методы получения трансгенных растений существуют?

1.2.1. Критерии оценки при собеседовании:

- студент демонстрирует системные теоретические знания, владеет терминологией, логично и последовательно объясняет сущность, явлений и процессов, делает аргументированные выводы и обобщения, приводит примеры, показывает свободное владение монологической речью и способность быстро реагировать на уточняющие вопросы – **«отлично»**;
- студент демонстрирует прочные теоретические знания, владеет терминологией, логично и последовательно объясняет сущность, явлений и процессов, делает аргументированные выводы и обобщения, приводит примеры, показывает свободное владение монологической речью, но при этом делает несущественные ошибки, которые быстро исправляет самостоятельно или при незначительной коррекции преподавателем – **«хорошо»**;
- студент демонстрирует неглубокие теоретические знания, проявляет слабо сформированные навыки анализа явлений и процессов, недостаточное умение делать аргументированные выводы и приводить примеры, показывает недостаточно свободное владение монологической речью, терминологией, логичностью и последовательностью изложения, делает ошибки, которые может исправить только при коррекции преподавателем – **«удовлетворительно»**;
- студент отказывается отвечать или демонстрирует незнание теоретических основ предмета, несформированные навыки анализа явлений и процессов, не умеет делать аргументированные выводы и приводить примеры, показывает слабое владение монологической речью, не владеет терминологией, проявляет отсутствие логичности и последовательности изложения, делает ошибки, которые не может исправить даже при коррекции преподавателем – **«неудовлетворительно»**;

1.2. Примеры ситуационных задач:

Задача 1. Успехи генетической инженерии привели к тому, что свыше 100 белков человека могут сохранять свою видоспецифичность. Они нарабатываются как лекарственные средства путем микробиологического синтеза. Получение рекомбинантных белков человека решает проблему дефицита сырья, так как из человеческих тканей в промышленном масштабе получать их невозможно. На первом месте по объему производства и стоимости продукции рекомбинантного белка как лекарственного средства находится хорошо известный гормон – инсулин, контролирующий уровень глюкозы в крови. Работы по генно-инженерному получению инсулина человека начались в 70-е годы прошлого столетия.

В данной ситуации прокомментируйте:

- этапы развития технологии получения рекомбинантного инсулина человека;
- схему получения генно-инженерного человеческого инсулина.

Эталон ответа:

Инсулин – небольшой глобулярный белок, содержащий 51 аминокислотный остаток и состоящий из двух полипептидных цепей, связанных между собой двумя дисульфидными мостиками. Цепь А содержит 21 аминокислотный остаток, а цепь В — 30 аминокислотных остатков. Между собой цепи А и В связаны двумя дисульфидными связями. Еще одна такая связь имеется между остатками цистеина, находящимися в А-цепи. Общая стереоструктура молекулы поддерживается этими тремя дисульфидными связями, и любое изменение в ней ведет к исчезновению гормональной активности инсулина.

Инсулин синтезируется β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы; 70% мРНК, выделенных из этих клеток, кодируют именно этот белок.

Синтезируется он в виде одноцепочечного предшественника — препроинсулина, содержащего концевой сигнальный пептид (23 аминокислотных остатка) и 35-звенный соединительный пептид (С-пептид).

При удалении сигнального пептида в клетке образуется проинсулин из 86 аминокислотных остатков, в котором А и В-цепи инсулина соединены С-пептидом, обеспечивающим им необходимую ориентацию при замыкании дисульфидных связей. После протеолитического отщепления С-пептида образуется инсулин.

Синтез обеих цепей инсулина и соединение их дисульфидными связями для получения инсулина были проведены в 1963-1965 гг. тремя коллективами исследователей в США, Китае и ФРГ.

В начале 70-х гг. советскими учёными был предложен химический синтез инсулина. Осуществить в промышленном масштабе столь дорогостоящий и сложный синтез полипептидного гормона, состоящего из десятков аминокислотных остатков, нерентабельно, в том числе и по причине малого выхода.

В 1980 г. датская компания «Новоиндастри» разработала метод превращения инсулина свиньи в инсулин человека путем ферментативного замещения 30-го остатка аланина в цепи В на остаток треонина с последующей хроматографической очисткой продукта, в результате был получен однокомпонентный инсулин человека 99% чистоты. Оба инсулина не различались по активности и времени действия.

Работы по генно-инженерному получению инсулина начались в 70-е годы прошлого столетия. В бактериях синтезируется около 100000 молекул инсулина на бактериальную клетку.

Промышленное производство рекомбинантного инсулина было впервые начато в 1982 г. В настоящее время его годовой оборот составляет около одной трети общего оборота всех рекомбинантных белков, используемых в медицине.

В 1978 г. были синтезированы отдельные цепи человеческого инсулина посредством экспрессии их синтетических генов в клетках *E. coli*. Синтетический ген подстраивался к 3'-концу гена фермента β -галактозидазы и вводился в векторную плазмиду (pBR322). Клетки *E. coli*, трансформированные рекомбинантными плазмидами, производили гибридные (химерные) белки. Эти белки состояли из фрагмента β -галактозидазы и А или В пептида инсулина, присоединенного к ней через остаток метионина. При обработке химерного белка бромцианом пептид освобождается. Однако замыкание дисульфидных мостиков между образованными цепями инсулина происходило с трудом.

Полученный генно-инженерный человеческий инсулин не вызывает аллергических реакций, так как он видоспецифичен.

Выделение и очистка рекомбинантного инсулина требуют особой тщательности, так как в этом случае необходимо освободиться от микробных липо и гликопротеинов. Их примеси в рекомбинантном инсулине вследствие токсичности могут вызвать нежелательные побочные эффекты.

Для получения очищенного инсулина человека выделенный из биомассы гибридный белок подвергают химико-ферментативной трансформации и соответствующей хроматографической очистке (фронтальной, гель-проникающей, анионообменной, гелевой и ВЭЖХ).

Использование аффинной хроматографии значительно снизило содержание в препарате загрязняющих белков с более высокой м.м., чем у инсулина. К таким белкам относятся проинсулин и частично расщепленные проинсулины, которые способны индуцировать выработку антиинсулиновых антител. Стандартизация инсулина по загрязнению классифицирует препараты на обычные, содержащие проинсулина более 1 %, монопиковые – менее 0,3% п, улучшенные монопиковые – менее 0,005% и монокомпонентные, содержащие менее 0,001% проинсулина.

Контроль качества генно-инженерного инсулина предполагает контроль дополнительных показателей, характеризующих стабильность рекомбинантного штамма и плазмиды, отсутствие постороннего генетического материала в препарате, идентичность экспрессируемого гена и др. (всего 22 показателя).

Задача 2. Большую роль в получении БАВ играет биотрансформация карденолидов, гликозиды которых используются в медицине для лечения болезней сердца. Растения наперстянки (*Digitalis lanata*) в большом количестве синтезируют дигитоксин вместо необходимого дигоксина. Для соответствующей биотрансформации с успехом используют недифференцированную суспензионную культуру наперстянки.

Проанализируйте ситуацию с обоснованием:

- роли биотрансформации (био конверсии) при получении лекарственных средств на основе культур растительных клеток;
- преимущества иммобилизации растительных клеток при получении на их основе лекарственных веществ;
- выбора форм и методов иммобилизации растительных клеток.

Эталон ответа:

Часто синтез метаболитов в суспензионной культуре останавливается на промежуточных этапах, не доходя до получения необходимого целевого продукта. В этом случае получение конечного продукта возможно, благодаря процессу биотрансформации, суть которого в изменении промежуточных метаболитов с помощью культур других растений или клеток бактерий с целью повышения биологической активности конкретной химической структуры.

Пример: превращение дигитоксина в дигоксин клетками *Digitalis lanata*. Недифференцированные культуры клеток *Digitalis lanata* сами по себе не образуют сердечных гликозидов, но могут осуществлять реакции биотрансформации субстратов, добавленных в питательную среду. Растения наперстянки (*Digitalis lanata*) в большом количестве синтезируют дигитоксин вместо необходимого дигоксина. Для соответствующей биотрансформации с успехом используют недифференцированную суспензионную культуру наперстянки. Иммобилизованные клетки этой культуры способны долгое время с постоянной скоростью трансформировать β -метилдигитоксин в β -метилдигоксин (за счет реакции 12-гидроксилирования, катализируемой ферментом, находящимся в клетках *Digitalis lanata*).

Другой пример: культура клеток женьшеня корневого происхождения способна биотрансформировать (гликозилировать) фенольные соединения (продукты жизнедеятельности суспензионной культуры клеток корня *Panax ginseng*).

Еще один пример — биотрансформация карденолидов, в которых содержатся гликозиды, используемые в медицине для лечения болезней сердца.

Для успешного осуществления процессов биотрансформации необходимо постоянно проводить селекцию специализированных линий клеток и оптимизировать условия культивирования.

Иммобилизованные клетки по сравнению с суспензионными культурами имеют следующие преимущества:

- многократное использование;
- четкое отделение биомассы от продуктов метаболизма;

- увеличение продолжительности культивирования на стадии активного биосинтеза;
- получение большего количества вторичных метаболитов;
- сокращение времени ферментации;
- увеличение срока работы клеток (иммобилизованные клетки с низкой скоростью роста способны к интенсивной выработке метаболитов).

Для иммобилизации клетки каллусной культуры помещают (встраивают) в определенные носители: альгинат кальция; агарозные шарики; трехмерные сетчатые структуры из нейлона, порошкового металла, полиуретана (в частности, такие системы используются для иммобилизации каллусной культуры клеток *Digitalis lanata*) или адсорбируют в них. Носитель с клетками помещают в питательную среду, клетки при этом остаются живыми. Они прекращают рост, но продолжают синтез метаболитов, выделяя их в среду. Основные условия иммобилизации — выделение метаболитов в питательную среду и свободное извлечение метаболитов, например, алкалоидов из питательной среды.

Задача 3. Аскорбиновая кислота в мировом промышленном производстве витаминной продукции в целом занимает наибольшую долю – около 40 тыс. т в год. Ее синтез был разработан швейцарскими учеными А. Грюсснером и С. Рейхштейном в 1934 г. Синтез аскорбиновой кислоты является многостадийным химическим процессом, в котором только одна стадия представлена биотрансформацией.

В настоящее время широкое использование биотехнологических процессов позволяет совершенствовать синтез аскорбиновой кислоты, сокращая многоэтапные и дорогие химические стадии.

Проанализируйте ситуацию с точки зрения:

- усовершенствование технологии получения витамина С;
- возможности увеличения выхода целевого продукта с использованием рекомбинантных микроорганизмов.

Эталон ответа:

В настоящее время для крупномасштабного производства L-аскорбиновой кислоты (витамина С) используют весьма трудоемкий процесс, включающий одну микробиологическую стадию и несколько химических; исходным субстратом для него является D-глюкоза. На последнем этапе этого процесса 2-кетогулоновая кислота (2-KLG) превращается в кислых условиях в L-аскорбиновую кислоту.

Биохимические исследования метаболизма различных микроорганизмов показали, что 2-KLG можно получить другим путем. Так, одни бактерии (*Acetobacter*, *Gluconobacter* и *Erwinia*) могут превращать глюкозу в 2,5-дикетогулоновую кислоту (2,5-DKG), а другие (*Corynebacterium*, *Brevibacterium* и *Arthrobacter*), синтезирующие фермент 2,5-DKG-редуктазу, — преобразовывать 2,5-DKG в 2-KLG.

Используемый в настоящее время способ получения аскорбиновой кислоты можно усовершенствовать, если включить в него совместное культивирование указанных микроорганизмов для превращения глюкозы в 2-KLG. К сожалению, такое культивирование имеет свои трудности. Например, используемые микроорганизмы могут иметь разные оптимумы температуры и pH, могут различаться также состав среды и скорость роста. Иными словами, условия культивирования, оптимальные для одного организма, могут быть неприемлемы для другого, что приведет к спонтанному «вымыванию» из среды одного из них. В подобных случаях можно культивировать микроорганизмы последовательно, правда такой процесс трудно будет сделать непрерывным, если для роста микроорганизмов необходимы существенно разные среды.

Наилучшим выходом из этой ситуации было бы создание одного микроорганизма, синтезирующего все ферменты, необходимые для превращения глюкозы в 2-KLG. *Erwinia herbicola* осуществляет превращение D-глюкозы в 2,5-DKG в несколько стадий, катализируемых разными ферментами, в то время как *Corynebacterium* sp. для превращения 2,5-DKG в 2-KLG необходима только одна стадия. Следовательно, наиболее

простой способ создания одного микроорганизма, способного превращать D-глюкозу в 2-KLG, состоит в выделении гена 2,5- DKG-редуктазы *Corynebacterium* sp. и введении его в *Erwinia herbicola*.

Трансформированные клетки *Erwinia* активно превращали D-глюкозу непосредственно в 2-KLG, при этом собственные ферменты *Erwinia*, локализованные во внутренней мембране бактериальной клетки, преобразовывали глюкозу в 2,5-DKG, а 2,5- DKG - редуктаза, локализованная в цитоплазме, катализировала превращение 2,5-DKG в 2-KLG. Таким образом, с помощью генетических манипуляций метаболические реакции, протекающие в столь разных микроорганизмах, удалось осуществить в одном из них. Этот гибрид приобрел способность синтезировать конечный продукт комбинированного метаболического пути. Такой организм можно использовать как фабрику для производства 2-KLG, заменяющую первые три стадии в том процессе получения L-аскорбиновой кислоты, который используется в настоящее время.

1.3.1. Критерии оценки при решении ситуационных задач:

- студент демонстрирует системные теоретические знания, необходимые для решения ситуации, описанной в условии задачи, владеет терминологией, логично и последовательно объясняет сущность, явлений и процессов, делает аргументированные выводы и обобщения, приводит примеры – **«отлично»**;
- студент демонстрирует прочные теоретические знания, необходимые для решения ситуации, описанной в условии задачи, владеет терминологией, логично и последовательно объясняет сущность, явлений и процессов, делает аргументированные выводы и обобщения, приводит примеры, но при этом делает несущественные ошибки, которые быстро исправляет самостоятельно или при незначительной коррекции преподавателем – **«хорошо»**;
- студент демонстрирует неглубокие теоретические знания, которых недостаточно для правильной оценки описанной в условии задачи ситуации, проявляет слабо сформированные навыки анализа явлений и процессов, недостаточное умение делать аргументированные выводы и приводить примеры, показывает недостаточно свободное владение терминологией, логичностью и последовательностью изложения, делает ошибки, которые может исправить только при коррекции преподавателем – **«удовлетворительно»**;
- студент не дает ответ по задаче или демонстрирует незнание теоретических основ предмета, несформированные навыки анализа явлений и процессов, не умеет делать аргументированные выводы и приводить примеры, не владеет терминологией, проявляет отсутствие логичности и последовательности изложения, делает ошибки, которые не может исправить даже при коррекции преподавателем – **«неудовлетворительно»**.

1.3Примеры тем рефератов:

1. Перспективные источники углерода, азота и ростовых факторов.
2. Биотехнология производства спиртов. [Получение этилового спирта](#).
3. Антибиотикорезистентность и пути ее формирования.
4. Биохимия различных типов брожения.

1.5.1. Критерии оценки реферата:

Критерии оценки реферата:

«5» (отлично) – реферативная работа написана и оформлена согласно методическим указаниям к выполнению реферативных работ; тема раскрыта, материал изложен точно, для написания использовались интернет ресурсы, качество защиты - устный доклад;

«4» (хорошо) – реферативная работа написана и оформлена согласно методическим указаниям к выполнению реферативных работ; тема раскрыта, в изложении материала имеются незначительные неточности, для написания использовалась учебная и дополнительная литература, качество защиты - устный доклад с частичным зачитыванием текста;

«3» (удовлетворительно) – в оформлении реферативной работы имеются отклонения от методических указаний к выполнению реферативных работ; тема раскрыта не в полном объеме, в изложении материала имеются неточности, для написания использовалась только учебная литература, качество защиты - непрерывное чтение;

«2» (неудовлетворительно) – нарушена структура работы (согласно методическим указаниям к выполнению реферативных работ); тема не раскрыта, в изложении материала имеются грубые ошибки в определениях, классификациях, терминологии, качество защиты - непрерывное чтение с ошибками.

Перечень практических навыков (умений), которые необходимо освоить студенту

- поддерживать оптимальные условия для биосинтеза целевого продукта и решать ситуационные задачи при отклонениях от этих условий;
- обеспечивать условия асептического проведения технологического процесса;
- оценивать применяемые на производстве и в лаборатории методы работы с рекомбинантными штаммами;
- проводить выделение и очистку лекарственных веществ из биомассы и культуральной жидкости;
- проводить исследования по совершенствованию биотехнологического процесса;
- выбирать оптимальные условия хранения лечебно-диагностических препаратов и оценивать их качество в процессе длительного хранения;
- обеспечивать соблюдение правил промышленной гигиены, охраны окружающей среды, охраны труда и техники безопасности.
- работать с нормативной документацией, лабораторными, опытно-промышленными регламентами и др.;
- корректировать технологические параметры ферментации.

2. Оценочные средства для промежуточной аттестации по итогам освоения дисциплины (экзамен)

В соответствии с основной профессиональной образовательной программой и учебным планом по завершению обучения по дисциплине в девятом семестре проводится двухэтапный *курсовой экзамен*.

2.1. Этапы экзамена

Первый этап – решение 100 заданий в тестовой форме.

Второй этап - решение одной ситуационной задачи с последующим собеседованием по контрольным вопросам.

2.2. Первый этап экзамена

К первому этапу экзамена допускаются студенты, выполнившие учебную программу по дисциплине и имеющие допуск к сдаче экзаменационной сессии.

2.2.1. Примеры тестовых заданий для первого этапа экзамена:

1. Трансверсия – это вид внутригенной мутации, заключающийся:

- а) «выпадении» части генетического материала;
- б) в замене пурина на другой пурин;
- в) в замене пиримидина на другой пиримидин;

- г) в замене пурина на пиримидин;
- д) в замене пиримидина на пурин.

2. Биотехнологический процесс получения аскорбиновой кислоты включает:

- а) культивирование трансформированных клеток *Erwinicaherbicola*;
- б) микробиологическое расщепление расщеплением целлюлозы;
- в) совместное культивирование микроорганизмов *Corinebacterium* и *Erwinicaherbicola*;
- г) последовательное культивирование микроорганизмов *Corinebacterium* и *Erwinicaherbicola*;
- д) культивирование штамма *Streptococcuseguisimilis*.

3. Получение полусинтетических пенициллинов основано на:

- а) изменении ацильной группировки;
- б) изменении структуры аминопенициллановой кислоты;
- в) процессах метилирования;
- г) увеличении числа функциональных групп;
- д) гидролизе β -лактамного цикла.

4. Плазмида представляет собой:

- а) определенный штамм кишечной палочки, используемый для биотехнологических целей;
- б) кольцеобразная ДНК, внехромосомный элемент генетической информации;
- в) участок цепи РНК, несущий информацию о структуре гена;
- г) вирус, размножающийся в цитоплазме микробной клетки;
- д) хромосому, используемую в качестве вектора для введения ДНК в клетки бактерий.

5. Гибридома – это:

- а) белок, синтезируемый В-лимфоцитами в ответ на попадание в организм различных антигенов и специфически с ними взаимодействующий;
- б) тип ткани у животных с неполным разграничением клеток;
- в) химерный белок, состоящий из двух доменов, один из которых обладает свойствами антитела, а другой – токсина;
- г) клеточная линия, полученная при слиянии нормальных антителообразующих клеток (лимфоцитов) и миеломных клеток;
- д) слившиеся протопласты разных материнских клеток.

2.2.2. Критерии оценки экзаменационных тестовых заданий:

Студентом даны правильные ответы на задания в тестовой форме (из 100 тестовых заданий):

- 70% и менее – 2 «неудовлетворительно»;
- 71-80% заданий - 3 «удовлетворительно»;
- 81-90% заданий - 4 «хорошо»;
- 91-100% заданий - 5 «отлично».

Время, отводимое для решения 100 заданий в тестовой форме – 60 мин.

Студенты, получившие неудовлетворительную оценку на первом этапе, к решению ситуационных задач не допускаются с выставлением итоговой оценки за экзамен «неудовлетворительно». На переекзаменовке такие обучающиеся сдают 1-й и 2-й этапы экзамена.

2.3. Второй этап экзамена

Ко второму этапу экзамена допускаются студенты, получившие положительную оценку за решение заданий в тестовой форме. Время, отводимое на подготовку решения ситуационной задачи ответа на контрольные вопросы – 30 мин.

2.3.1.Примеры ситуационных задач и контрольных вопросов для второго этапа экзамена:

1. При микробиологическом производстве грамицидина С в качестве продуцента используют актиномицеты *Streptomyces griseus*. Штаммы микроорганизмов выращиваются на средах на основе мясного и дрожжевого гидролизатов, содержащих минеральные и органические соли. Культивирование проводят в условиях интенсивной аэрации при температуре 27-29 °С и рН 7,0-7,5. Антибиотик извлекают экстракцией хлороформом. Оцените правильность выбора технологии.

Вопросы:

1. Получение экологически чистой энергии. Биогаз. Фотопроизводство водорода.
2. Требования к носителям для иммобилизации. Виды носителей. Охарактеризуйте адсорбционную иммобилизацию белковых молекул.
3. Получение рекомбинантного соматотропина человека.

2. Обычно для иммобилизации как ферментов, так и клеток используют уже готовые коммерческие препараты активированных носителей («матриц»). В России разработан препарат пенициллинацилазы, состоящий из клеток *Escherichia coli*, включенных в полиакриламидный гель, в Швеции используется пенициллинацилаза из *Escherichia coli*, ковалентно связанная с активированным носителем полисахаридной природы. Охарактеризуйте предложенные методы иммобилизации ферментов.

Вопросы:

1. Получение антибиотиков химико-ферментативным путем (на примере ампициллина).
2. Основные источники загрязнения и засорения водоемов. Охарактеризуйте методы очистки сточных вод.
3. Поли- и моноклональные антитела как лекарственные средства. Этапы и сущность гибридомной технологии получения моноклональных антител.

2.3.2.Критерии оценки ситуационных задач и контрольных вопросов для второго этапа экзамена.

- студент демонстрирует системные теоретические знания, необходимые для решения ситуации, описанной в условии задачи, владеет терминологией, логично и последовательно объясняет сущность, явлений и процессов, делает аргументированные выводы и обобщения, приводит примеры – **«отлично»**;

- студент демонстрирует прочные теоретические знания, необходимые для решения ситуации, описанной в условии задачи, владеет терминологией, логично и последовательно объясняет сущность, явлений и процессов, делает аргументированные выводы и обобщения, приводит примеры, но при этом делает несущественные ошибки, которые быстро исправляет самостоятельно или при незначительной коррекции преподавателем – **«хорошо»**;

- студент демонстрирует неглубокие теоретические знания, которых недостаточно для правильной оценки описанной в условии задачи ситуации, проявляет слабо сформированные навыки анализа явлений и процессов, недостаточное умение делать аргументированные выводы и приводить примеры, показывает недостаточно свободное владение терминологией, логичностью и последовательностью изложения, делает ошибки, которые может исправить только при коррекции преподавателем – **«удовлетворительно»**;

- студент не дает ответ по задаче или демонстрирует незнание теоретических основ предмета, несформированные навыки анализа явлений и процессов, не умеет делать аргументированные выводы и приводить примеры, не владеет терминологией, проявляет отсутствие логичности и последовательности изложения, делает ошибки, которые не может исправить даже при коррекции преподавателем – **«неудовлетворительно»**.

2.4. Критерии выставления итоговой оценки за экзамен

«отлично» - выполнено 91% и более тестовых заданий, студент обладает полными и систематическими знаниями, умеет применять их при анализе смоделированной ситуации, способен обосновать правильность подобранного метода и условий производства, продемонстрировать возможности логического и творческого подхода к выполнению задания.

«хорошо» - выполнено 81-90% тестовых заданий, дан полный ответ при решении ситуационной задачи, допускается наличие несущественных ошибок и недочетов, которые студент может исправить при коррекции их преподавателем.

«удовлетворительно» - выполнено 71-80% тестовых заданий, дан не полный ответ при решении ситуационной задачи, студент показывает удовлетворительное знание по биотехнологическому производству биологически-активных веществ и совершенствованию биообъектов, допуская недочеты, которые может исправить при коррекции преподавателем.

«неудовлетворительно» - выполнено менее 70% тестовых заданий, знания отрывочные, студент не владеет достаточным уровнем теоретических знаний по методам, используемым при получении более продуктивных биообъектов и биообъектов с другими качествами, повышающими возможность их использования в промышленном производстве (устойчивость к инфекциям, рост на менее дефицитных средах, большее соответствие требованиям промышленной гигиены и т.д.), отсутствие удовлетворительных знаний по организации биотехнологического производства.

Фонд оценочных средств для проверки уровня сформированности компетенций по итогам освоения дисциплины для каждой формируемой компетенции создается в соответствии с образцом, приведенным в Приложении № 1.

IV. Учебно-методическое и информационное обеспечение дисциплины

1. Перечень основной и дополнительной учебной литературы, необходимой для освоения дисциплины:

а). Основная литература:

1. [Орехов, С.Н.](#) Фармацевтическая биотехнология: руководство к практическим занятиям: учебное пособие / [С.Н. Орехов](#); ред. [В.А. Быков](#), [А.В. Катлинский](#). – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 381 с. – Текст : непосредственный.

2. Биотехнология : учебник / под ред. В. А. Колодязной, М. А. Самотруевой. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 384 с. : ил. - DOI: 10.33029/9704-5436-7-BTH-2020-1-384. - ISBN 978-5-9704-5436-7. – Текст : непосредственный.

б). Дополнительная литература:

1. Клиническая генетика. Геномика и протеомика наследственной патологии : учебное пособие / Мутовин Г.Р. - 3-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – Текст : электронный // URL : <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970411520.html>

2. Фармацевтическая биотехнология. Руководство к практическим занятиям. / Орехов С.Н. / Под ред. В.А. Быкова, А.В. Катлинского - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Текст : электронный // URL : <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970413036.html>

3. Фармацевтическая биотехнология / Орехов С.Н. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – Текст : электронный // URL : <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970424995.html>

2. Перечень учебно-методического обеспечения для самостоятельной работы обучающихся по дисциплине

1. Биотехнология : Методические указания для самостоятельной работы студентов / Демидова М.А., Харитонов Е.В. – Тверская гос. мед. акад., 2011. – 58 с. – Текст : непосредственный.

3. Перечень ресурсов информационно-телекоммуникационной сети «Интернет», необходимых для освоения дисциплины

Профессиональные базы данных, информационные справочные системы и электронные образовательные ресурсы:

- Электронный справочник «Информио» для высших учебных заведений (www.informuo.ru);
Электронный библиотечный абонемент Центральной научной медицинской библиотеки Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова // <http://www.emll.ru/newlib/>;
Информационно-поисковая база Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>);
База данных «Российская медицина» (<http://www.scsml.rssi.ru/>)
Официальный сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации // <https://minzdrav.gov.ru/>;
Российское образование. Федеральный образовательный портал. // <http://www.edu.ru/>;
Клинические рекомендации: <http://cr.rosminzdrav.ru/>;
Электронный образовательный ресурс Web-медицина (<http://webmed.irkutsk.ru/>)

4. Перечень информационных технологий, используемых при осуществлении образовательного процесса по дисциплине, включая перечень программного обеспечения и информационных справочных систем

4.1. Перечень лицензионного программного обеспечения:

1. Microsoft Office 2016:
 - Access 2016;
 - Excel 2016;
 - Outlook 2016;
 - PowerPoint 2016;
 - Word 2016;
 - Publisher 2016;
 - OneNote 2016.
2. ABBYY FineReader 11.0
3. Карельская Медицинская информационная система К-МИС
4. Программное обеспечение для тестирования обучающихся SunRAV TestOfficePro
5. Программное обеспечение «Среда электронного обучения 3KL»
6. Компьютерная программа для статистической обработки данных SPSS
7. Экспертная система обнаружения текстовых заимствований на базе искусственного интеллекта «Рукоконтекст»
8. Справочно-правовая система Консультант Плюс

4.2. Перечень электронно-библиотечных систем (ЭБС):

1. Электронно-библиотечная система «Консультант студента» (www.studmedlib.ru);
2. Справочно-информационная система MedBaseGeotar (mbasegeotar.ru)
3. Электронная библиотечная система «elibrary» (<https://www.elibrary.ru/>)

5. Методические указания для обучающихся по освоению дисциплины.

Методические указания представлены в электронной образовательной среде университета.

V. Описание материально-технической базы, необходимой для осуществления образовательного процесса по дисциплине

Приложение № 2

VI. Научно-исследовательская работа студента

Изучение специальной литературы и другой научно-технической информации о достижениях современной отечественной и зарубежной науки и техники; участие в проведении научных исследований или выполнении технических разработок; сбор, обработка, анализ и систематизация научно-технической информации по теме; проведение научных исследований; подготовка и выступление с докладом на занятии, заседании кружка СНО, на итоговой студенческой конференции; публикации в сборниках студенческих работ.

VII. Сведения об обновлении рабочей программы дисциплины
Представлены в Приложении № 3

**Фонды оценочных средств
для проверки уровня сформированности компетенций (части компетенций)
для промежуточной аттестации по итогам освоения дисциплины
33.05.01 фармацевция**

ОПК-1

Способен использовать основные биологические, физико-химические, химические, математические методы для разработки, исследований и экспертизы лекарственных средств, изготовления лекарственных препаратов

ИДОПК-1-2. Применяет основные физико-химические и химические методы анализа для разработки, исследований и экспертизы лекарственных средств, лекарственного растительного сырья и биологических объектов

ИДОПК-1-4. Применяет математические методы и осуществляет математическую обработку данных, полученных в ходе разработки лекарственных средств, а также исследований и экспертизы лекарственных средств, лекарственного растительного сырья и биологических объектов

Задание комбинированного типа с выбором верного и обоснованием выбора из предложенных

Выберите один правильный ответ.

Задание 1.

Накопление биомассы в биотехнологическом производстве осуществляется в

- 1) инокуляторах
- 2) ферментерах
- 3) культиваторах
- 4) перколяторах

Ответ: 2

Обоснование: в соответствии с особенностями технологического процесса.

Задание 3.

Способность превращать (сбраживать) сахар в этанол обладают

- 1) *Aspergillus oryzae*;
- 2) *Aspergillus terricola*;
- 3) *Escherichia coli*;
- 4) *Bacillus subtilis*;
- 5) *Saccharomyces cerevisiae*.

Ответ: 5

Обоснование: в соответствии с особенностями данного микроорганизма.

Задание закрытого типа на установления соответствия

Задание 1

Прочитайте текст и установите соответствие

Установите соответствие между режимом добавления субстрата и количеством вносимых питательных веществ.

К каждой позиции, данной в левом столбце, дайте соответствующую позицию из правого столбца:

Режим добавления субстрата при периодической ферментации	Количество вносимых питательных веществ
а) Экспоненциальный	1) Во все большем количестве по мере увеличения концентрации клеток

б) Ступенчатый	2) В количестве, обеспечивающем постоянную скорость роста клеток
в) Непрерывный	3) Одинаковые количества в течение всей ферментации

Запишите выбранные цифры под соответствующими буквами

а	б	в
2	1	3

Задание 2

Прочитайте текст и установите соответствие

Установите соответствие между классами и примерами ферментов.

К каждой позиции, данной в левом столбце, дайте соответствующую позицию из правого столбца:

Класс ферментов	Примеры
а) Оксидоредуктазы	1) аспартаза, фумараза
б) Трансферазы	2) протеинкиназа, пируваткиназа
в) Гидролазы	3) протеазы, амилазы, целлюлазы
г) Лиазы	4) глюкооксидаза, каталаза, алкогольдегидрогеназа

Запишите выбранные цифры под соответствующими буквами

а	б	в	г
4	2	3	1

Задание 3

Прочитайте текст и установите соответствие

Установите соответствие между классом фермента и катализируемой реакцией.

К каждой позиции, данной в левом столбце, дайте соответствующую позицию из правого столбца:

Класс ферментов	Катализируемые реакции
а) Оксидоредуктазы	1) Перенос различных химических групп от одного субстрата к другому
б) Трансферазы	2) Гидролитическое расщепление химических связей субстратов
в) Гидролазы	3) Восстановительные и окислительные процессы
г) Лиазы	4) Отщепление химической группы с образованием двойной связи или, например, присоединение химической группы по двойной связи

Запишите выбранные цифры под соответствующими буквами

а	б	в	г
3	1	2	4

Задание закрытого типа на установления соответствия

Задание 1

Прочитайте текст и установите последовательность

Генно-инженерный эксперимент состоит из следующих последовательных стадий.

1.	Выделение плазмид ДНК из клеток организма, чьи характеристики интересны
----	---

	биотехнологу, и выделение ДНК-вектора
2.	Рестрикция векторной ДНК с переводом в линейную структуру
3.	Рестрикция исходной ДНК на фрагменты с интересующими генами
4.	Соединение интересующего гена исходной ДНК с ДНК-вектора и получение гибридной рекомбинантной молекулы ДНК
5.	Выделение клонированной ДНК и секвенирование азотистых оснований в рекомбинантном ее фрагменте
6.	Идентификация колоний, содержащих гибридные ДНК
7.	Посев «реципиента» с «новой» молекулой ДНК на питательные среды, состав которых позволяет расти только клеткам с рекомбинантными ДНК
8.	Введение рекомбинантной молекулы ДНК в организм «реципиента», например, в <i>E. coli</i>

Запишите соответствующую последовательность цифр, определяющих порядок проведения стадий слева направо

1	3	2	4	8	7	6	5
---	---	---	---	---	---	---	---

Задание 2

Прочитайте текст и установите последовательность

Любой биотехнологический процесс состоит из следующих последовательных стадий.

1.	Приготовление лекарственных форм препарата
2.	Ферментация
3.	Приготовление и стерилизация питательной среды
4.	Выделение и очистка целевого биотехнологического продукта
5.	Приготовление посевного материала продуцента биологически активных веществ

Запишите соответствующую последовательность цифр, определяющих порядок проведения стадий слева направо

5	3	2	4	1
---	---	---	---	---

Задания открытой формы

Дополните.

1. Производственные штаммы с высокой продуктивностью _____ и требуют постоянного контроля при хранении и постоянной проверке на продуктивность. (*нестабильны*)

2. _____ — ферменты, фрагментирующие молекулу ДНК в определенном сайте рестрикции. (*рестриктазы*)

3. Криоконсервирование в жидком азоте в основном используют для хранения клеток _____. (*животных*)

Контрольные вопросы и задания

1. Результаты применения методов клеточной инженерии.
2. Методы выделения целевого продукта из твердой фазы.
3. Методы выделения целевого продукта из жидкой фазы
4. Классификации иммуноотропных препаратов.

Практико-ориентированные задания

Задание 1

Биосинтез ЛС или БАВ в условиях производства требует создания стерильных условий при многостадийности всего процесса в целом. При этом для успешного осуществления биосинтеза необходимо не допустить контаминации целевого продукта. В условиях поставленной задачи укажите, в чем выражается многостадийность биосинтеза.

Эталон ответа. Многостадийность биосинтеза выражается в выращивании посевной среды, в приготовлении соответствующей питательной среды многокомпонентного состава, в самом процессе ведения биосинтеза, в выделении, очистке, концентрировании, сушке, фасовке и упаковке ЛС.

Задание 2

Технологическая схема получения стерильного воздуха: воздух с улицы поступает на фильтр предварительной очистки от пыли и влаги, затем поступает на компрессор (происходит сжатие воздуха, при этом воздух нагревается), затем на холодильник (для охлаждения воздуха, поступившего от компрессора, затем) воздух под давлением проходит через головной фильтр и подается на индивидуальный фильтр (у каждого ферментера). Укажите режим стерилизации индивидуальных фильтров.

Эталон ответа. Фильтры стерилизуют острым паром при 120-130 °С в течение 30 мин.

Задание 3.

Для получения рибофлавина в условиях производства необходимо приготовить питательную среду. Укажите состав этой среды.

Эталон ответа. В производственных, условиях питательную среду готовят из 1–3% мелассы, гидроля или глюкозы, 3–8% кукурузного экстракта или дрожжевого автолизата, добавляя N, P₂O₅, K, Mg, Zn.

Ситуационные и расчетные задачи

Задача 1

При производстве лизина для формирования биомассы продуцентов *Bacillus albei* и *Proteus rettgeri* в посевной аппарат загрузили свекловичную мелассу и пшено для стимулирования роста и выращивали продуцент в течение 3 суток при температуре 20-22 °С и pH 5,0.

1. Оцените правильность выбора технологии. Опишите пути устранения.
2. Какие виды препаратов лизина производят?

Эталон ответа.

1. Для повышения эффективности формирования биомассы продуцентов лизина необходимо оптимизировать состав среды: заменить цельное пшено на гидролизованные источники углерода (например, глюкозный сироп. Скорректировать условия культивирования: повысить температуру до 28–32 °С; отрегулировать pH до нейтральных или слабощелочных значений (например, 7–7,5); обеспечить аэрацию и перемешивание среды. Увеличить продолжительность культивирования до 55–72 часов.

2. Виды препаратов лизина: высокоочищенные, жидкий концентрат, сухой концентрат, высококонцентрированные кормовые препараты.

Задача 2

Объем реактора 4,5 м кубических, коэффициент загрузки 70%. Концентрация глюкозы в культуральной жидкости должна быть 5%. какой объем 40% раствора глюкозы необходимо добавить, если концентрация глюкозы в реакторе снизилась до 4,2%.

Эталон ответа.

- 1) Найдём рабочий объём культуральной жидкости в реакторе
Рабочий объём — это часть общего объёма реактора, заполненная средой:

$V_{\text{рабочий}} = V_{\text{реактора}} \times \text{коэффициент загрузки} = 4,5 \times 0,7 = 3,15 \text{ м}^3$.

2) Рассчитаем текущее и требуемое количество глюкозы в культуральной жидкости

Текущее количество глюкозы (при концентрации 4,2%):

$m_{\text{текущее}} = V_{\text{рабочий}} \times 4,2\% = 3,15 \times 0,042 = 0,1323 \text{ т} = 132,3 \text{ кг}$.

Требуемое количество глюкозы (при концентрации 5%):

$m_{\text{требуемое}} = V_{\text{рабочий}} \times 5\% = 3,15 \times 0,05 = 0,1575 \text{ т} = 157,5 \text{ кг}$.

3) Найдём, сколько глюкозы нужно добавить

Разница между требуемым и текущим количеством глюкозы:

$\Delta m = m_{\text{требуемое}} - m_{\text{текущее}} = 157,5 - 132,3 = 25,2 \text{ кг}$.

4) Рассчитаем объём 40% раствора глюкозы, который нужно добавить

В 40% растворе содержится 400 кг глюкозы на 1 м^3 (или 0,4 кг на 1 л). Чтобы получить 25,2 кг глюкозы, нужно:

$V_{\text{добавки}} = \Delta m / \text{концентрация раствора} = 25,2 / 0,4 = 63 \text{ л} = 0,063 \text{ м}^3$.

ПКО-1

Способен изготавливать лекарственные препараты для медицинского назначения

ИДПКО-1-8 Выполняет стадии технологического процесса производства лекарственных препаратов промышленного производства

Задание комбинированного типа с выбором верного и обоснованием выбора из предложенных

Выберите один правильный ответ.

Задание 1.

При кислотном гидролизе полностью разрушается аминокислота

- 1) триптофан
- 2) глутамин
- 3) лизин
- 4) фенилаланин

Ответ: 1

Обоснование: в соответствии с физико-химическими свойствами триптофана.

Задание 2.

Исходный продукт биосинтеза лизина

- 1) фенилуксусная кислота
- 2) аспарагиновая кислота
- 3) антраниловая кислота
- 4) 6-АПК

Ответ: 2

Обоснование: в соответствии с особенностями биотехнологического производства.

Задание закрытого типа на установления соответствия

Задание 1

Прочитайте текст и установите соответствие

Установите соответствие между методами биотехнологии с их кратким описанием.

К каждой позиции, данной в левом столбце, дайте соответствующую позицию из правого столбца:

Метод биотехнологии	Краткое описание
а) Генная инженерия	1) Использование микроорганизмов для получения биологически активных веществ (антибиотиков, витаминов, ферментов)

б) Клеточная инженерия	2) Создание рекомбинантных ДНК, перенос генов между организмами
в) Микробиологический синтез	3) Фиксация ферментов на носителе для многократного использования
г) Иммобилизация ферментов	4) Гибридизация соматических клеток, создание гибридом, клонирование

Запишите выбранные цифры под соответствующими буквами

а	б	в	г
2	4	1	3

Задание 2

Прочитайте текст и установите соответствие

Установите соответствие между контролируемым параметром биотехнологического процесса и методом/прибором для его измерения.

К каждой позиции, данной в левом столбце, дайте соответствующую позицию из правого столбца:

Параметр биотехнологического процесса	Метод/прибор для его измерения
а) Концентрация растворённого кислорода	1) Спектрофотометр
б) рН среды	2) Кислородный электрод
в) Плотность биомассы	3) рНметр
г) Концентрация глюкозы в среде	4) Глюкозный анализатор или биосенсор

Запишите выбранные цифры под соответствующими буквами

а	б	в	г
2	3	1	4

Задание закрытого типа на установления соответствия

Задание 1

Прочитайте текст и установите последовательность

Технологическая схема получения витамина В2 состоит из следующих последовательных стадий.

1.	Выделение и очистка целевого продукта (фильтрация, осаждение, сушка).
2.	Приготовление питательной среды (смешивание компонентов: кукурузный экстракт, глюкоза, минеральные соли и т. д.).
3.	Ферментация при температуре 28 °С, рН 7
4.	Стерилизация питательной среды при 120 °С в течение 30 минут.
5.	Инокуляция (внесение посевного материала в подготовленную среду).

Запишите соответствующую последовательность цифр, определяющих порядок проведения стадий слева направо

2	4	5	3	1
---	---	---	---	---

Задание 2

Прочитайте текст и установите последовательность

Технологическая схема получения аскорбиновой кислоты по методу Рейхштейна состоит из следующих последовательных стадий.

1.	Гидрирование Дглюкозы в Дсорбит
2.	Окисление до 2кетоглуконовой кислоты
3.	Защита гидроксильных групп: получение диацетонсорбозы
4.	Микробиологическое окисление Дсорбита в Лсорбозу
5.	Замыкание кольца (гаммалактонизация) и получение аскорбиновой кислоты

Запишите соответствующую последовательность цифр, определяющих порядок проведения стадий слева направо

1	4	3	2	5
---	---	---	---	---

Задания открытой формы

Дополните.

1. Метод, позволяющий получать генетически идентичные копии организма или клетки, называется _____ (клонирование).
2. Для длительного хранения культур продуцентов применяют метод _____, при котором клетки замораживают при очень низких температурах (криоконсервация).
3. Основной этап биотехнологического производства, на котором происходит синтез целевого продукта микроорганизмами, называется _____ (ферментация).

Контрольные вопросы и задания

1. Классификация витаминов в зависимости от физико- химических свойств и биологической активности.
2. Витамины-гормоны и их роль в организме.
3. Основные пути биосинтеза стероидных гормонов из холестерина.
4. Основные пути интенсификации микробиологической трансформации.

Практико-ориентированные задания

Задание 1.

Существенное влияние на биосинтез лизина оказывают условия культивирования продуцентов: pH среды, длительность и температура ферментации, возраст и доза посевного материала. Укажите оптимальные условия биосинтеза.

Эталон ответа. Оптимальная температура роста и биосинтеза 28–33°C; значение pH среды различается по отдельным стадиям культивирования: 6,8–7,2 для накопления биомассы, 7,6–8,2 для биосинтеза лизина. Посевной материал обычно используется в возрасте 16–24 ч, доза посевного материала, как правило, составляет 5–8% от объема засеваемой среды.

Задание 2.

После очистки и лиофилизации партии рекомбинантного интерферона получены следующие показатели: чистота — 92 % (норма ≥ 95 %); специфическая активность — $1,8 \times 10^7$ МЕ/мг (норма $\geq 2,0 \times 10^7$ МЕ/мг); содержание эндотоксинов — 0,3 ЕЭ/мг (норма $\leq 0,5$ ЕЭ/мг); стерильность — соответствует требованиям. Оцените соответствие партии стандартам качества. Если есть отклонения, предложите этап технологического процесса для повторной обработки.

Эталон ответа. Партия не соответствует стандартам по чистоте и специфической активности. Рекомендуется повторная хроматографическая очистка (аффинная или ионообменная) для повышения чистоты и активности, а после очистки повторный контроль качества по всем показателям.

Задание 3.

Перед началом ферментации биореактор и коммуникации необходимо простерилизовать паром. Режим стерилизации: 121 °С, 1,5 атм, 30 минут. При контроле качества стерилизации посев смывов с поверхности биореактора дал рост бактерий. Укажите возможные причины нарушения стерильности и предложите меры профилактики на этапе подготовки оборудования.

Эталон ответа. Недостаточная очистка от органических загрязнений. Меры: тщательная мойка с моющими средствами, ополаскивание.

Ситуационные и расчетные задачи

Задача 1

При производстве моноклональных антител в биореакторе необходимо поддерживать следующие параметры: температура: 37 ± 1 °С; pH: $7,2 \pm 0,2$; уровень растворённого кислорода (DO): 30 ± 5 % от насыщения; скорость перемешивания: 150–200 об/мин. В ходе мониторинга получены данные: температура — 39 °С; pH — 6,8; DO — 22 %; скорость перемешивания — 180 об/мин.

- 1) Укажите, какие параметры вышли за пределы нормы.
- 2) Предложите корректирующие действия для каждого случая.

Эталон ответа.

1. Температура 39 °С — выше нормы, pH 6,8 — ниже нормы, DO 22 % — ниже нормы, скорость перемешивания (180 об/мин) — в норме.

2. Для корректировки соответственно необходимо охладить биореактор, добавить раствор NaOH для повышения pH до 7,0–7,4, увеличить подачу воздуха и/или скорость перемешивания.

Задача 2.

Для запуска ферментации по производству рекомбинантного инсулина необходимо внести 5 % посевного материала от объёма питательной среды. Биореактор имеет объём 500 л, коэффициент загрузки — 80 %.

- 1) Рассчитайте рабочий объём питательной среды.
- 2) Определите, сколько литров инокулята необходимо добавить.

Эталон ответа.

- 1) Рабочий объём = $500 \times 0,8 = 400$ л.
- 2) Объём инокулята = $400 \times 0,05 = 20$ л.

Задача 3.

После завершения ферментации с *Escherichia coli* (штамм-продуцент треонина) концентрация треонина в культуральной жидкости составила 35 г/л. Для получения фармацевтического препарата требуется раствор с концентрацией 150 г/л.

- 1) Рассчитайте, во сколько раз нужно сконцентрировать культуральную жидкость.
- 2) Опишите последовательность стадий очистки треонина от примесей (биомасса, метаболиты и т. д.).

Эталон ответа:

- 1) Коэффициент концентрирования: $150 \text{ г/л} \div 35 \text{ г/л} \approx 4,3$ раза.
- 2) Последовательность стадий очистки:
 - Сепарация/фильтрация — удаление биомассы продуцента.
 - Ультрафильтрация — концентрирование и удаление низкомолекулярных метаболитов.
 - Ионообменная хроматография — очистка от ионов и органических кислот.
 - Кристаллизация при pH 5,5 и 4 °С — выделение чистого треонина.
 - Промывка этанолом — удаление остаточных примесей.
 - Сушка (лиофильная или распылительная) — получение готового порошка.

- Контроль качества (ВЭЖХ, стерильность, эндотоксины) — подтверждение соответствия стандартам.

ПКО-4

Способен участвовать в мониторинге качества, эффективности и безопасности лекарственных средств и лекарственного растительного сырья

ИДПКО-4-1 Проводит фармацевтический анализ фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ и лекарственных препаратов для медицинского применения заводского производства в соответствии со стандартами качества

ИДПКО-4-6 Осуществляет регистрацию, обработку и интерпретацию результатов проведенных испытаний лекарственных средств, исходного сырья и упаковочных материалов

Задание комбинированного типа с выбором верного и обоснованием выбора из предложенных

Выберите один правильный ответ.

Задание 1.

Типичным продуцентом глутаминовой кислоты является

- 1) *Corynebacterium glutaminicum*
- 2) *Serratia marcescens*
- 3) *E.coli*
- 4) *Candida utilis*

Ответ: 1

Обоснование: в соответствии с особенностями продуцента.

Задание 2.

Метод наиболее подходящий для очистки рекомбинантного инсулина от примесей после ферментации

- 1) дистилляция
- 2) ионообменная хроматография
- 3) центрифугирование без дополнительных этапов
- 4) экстракция органическими растворителями

Ответ: 2.

Обоснование: ионообменная хроматография позволяет селективно разделять белки по заряду.

Задание 3.

Исходный продукт биосинтеза триптофана

- 1) фенилуксусная кислота
- 2) аспарагиновая кислота
- 3) антраниловая кислота
- 4) 6-АПК

Ответ: 3

Обоснование: антраниловая кислота — прямой предшественник триптофана в биохимическом пути его синтеза.

Задание закрытого типа на установления соответствия

Задание 1.

Прочитайте текст и установите соответствие.

Установите соответствие между продуктами биотехнологического производства и методами их получения.

К каждой позиции, данной в левом столбце, дайте соответствующую позицию из правого столбца.

Продукт	Метод получения
---------	-----------------

а) Рекомбинантный интерферон	1) Ферментация с использованием дрожжевых культур
б) Витамин В ₂ (рибофлавин)	2) Микробиологический синтез с <i>Corynebacterium glutamicum</i>
в) Глутамат натрия	3) Гибридная технология
г) Моноклональные антитела	4) Генетическая инженерия (экспрессия в <i>E. coli</i> или дрожжах)

Запишите выбранные цифры под соответствующими буквами:

а	б	в	г
4	1	2	3

Задание 2.

Прочитайте текст и установите соответствие.

Установите соответствие между стадией биотехнологического производства и параметрами, которые необходимо контролировать на этом этапе.

К каждой позиции, данной в левом столбце, дайте соответствующую позицию из правого столбца.

Стадии	Параметры
а) Подготовка посевного материала	1) Концентрация целевого вещества, чистота (ВЭЖХ)
б) Ферментация (рост культуры)	2) Жизнеспособность клеток, титр культуры
в) Выделение биомассы	3) Концентрация растворённого кислорода (DO), pH, температура
г) Очистка целевого продукта	4) Эффективность осаждения/фильтрации, выход биомассы

Запишите выбранные цифры под соответствующими буквами:

а	б	в	г
2	3	4	1

Задание 3.

Прочитайте текст и установите соответствие.

Установите соответствие между показателями качества биотехнологических продуктов (рекомбинантных белков, вакцин, ферментов) и методами их контроля.

К каждой позиции, данной в левом столбце, дайте соответствующую позицию из правого столбца.

Показатель качества	Метод контроля
а) Чистота (отсутствие примесей)	1) ЛАЛтест (LALтест) или тест на кроликах
б) Стерильность	2) ВЭЖХ, электрофорез в ПААГ
в) Пирогенность	3) Посев на питательные среды (титрационный метод)
г) Специфическая активность	4) Иммуноферментный анализ (ИФА), биотест на клетках

Запишите выбранные цифры под соответствующими буквами:

а	б	в	г
2	3	1	4

Задание закрытого типа на установления соответствия

Задание 1

Прочитайте текст и установите последовательность

Контроль качества при производстве моноклональных антител состоит из следующих последовательных стадий.

1.	Контроль стерильности готовой лекарственной формы.
2.	Контроль чистоты и специфической активности субстанции.
3.	Контроль жизнеспособности и продуктивности клеточной линии-продуцента.
4.	Контроль эндотоксинов и пирогенности.
5.	Контроль стабильности при хранении (срок годности).

Запишите соответствующую последовательность цифр, определяющих порядок проведения стадий слева направо

3	2	4	1	5
---	---	---	---	---

Задание 2

Прочитайте текст и установите последовательность

Процедура реагирования на несоответствие качества биотехнологического препарата стандартам состоит из следующих последовательных стадий.

1.	Проведение расследования причин отклонения (root cause analysis).
2.	Изоляция партии и приостановка её отгрузки.
3.	Уведомление регулятора (например, Росздравнадзора) при необходимости.
4.	Разработка и внедрение корректирующих и предупреждающих действий (CAPA).
5.	Анализ риска для пациентов и оценка масштаба проблемы.

Запишите соответствующую последовательность цифр, определяющих порядок проведения стадий слева направо

2	5	1	4	3
---	---	---	---	---

Задание 3

Прочитайте текст и установите последовательность

Доклинические исследования биотехнологического лекарственного препарата состоит из следующих последовательных стадий.

1.	Оценка острой и хронической токсичности на животных.
2.	Фармакокинетические исследования (всасывание, распределение, метаболизм, выведение).
3.	Первичный скрининг биологической активности in vitro.
4.	Изучение специфической фармакологической активности in vivo.
5.	Исследования генотоксичности и канцерогенности.

Запишите соответствующую последовательность цифр, определяющих порядок проведения стадий слева направо

3	4	2	1	5
---	---	---	---	---

Задания открытой формы

Дополните.

1. Вирусные вакцины получают путем культивирования штамма с использованием _____ эмбриона или культур животных клеток (куриного).
2. В промышленных масштабах витамин С синтезируют следующими способами: метод _____ и двухстадийный ферментативный синтез (Рейхштейна).
3. Продуцентами антибиотиков являются различные виды микроорганизмов, в

основном это актиномицеты, плесневые грибы, _____ (бактерии).

Контрольные вопросы и задания

1. Основные преимущества бактериофагов.
2. Условия хранения бактериофагов без потери титра.
3. Стадии контроля качества пробиотиков.
4. Характеристика метода аффинной хроматографии.

Практико-ориентированные задания

Задание 1.

При получении высококонцентрированных препаратов триптофана из фильтрата культуральной жидкости отделение биомассы продуцента проводили фильтрованием, далее отделяли выпавший осадок, проводили сорбцию триптофана на сульфокатионитах, десорбцию водно-изопропановым раствором аммиака, затем концентрирование элюата при температуре 60-70°С, кристаллизацию и отделение полученных кристаллов, промывку и сушку при температуре 60°С. Оцените правильность выбора технологии.

Эталон ответа: Пропущен этап подкисления фильтрата соляной кислотой до pH 1,0 после отделения биомассы продуцента.

Задание 2.

При контроле качества партии рекомбинантного инсулина выявлено, что содержание высокомолекулярных примесей превышает допустимый предел (2,5 % вместо нормы ≤ 1 %). Какие возможные причины отклонения? Предложите план корректирующих действий.

Эталон ответа: возможными причинами отклонений могут быть нарушение условий хранения, неправильная очистка, агрегация белка при высокой концентрации. Для корректировки можно предложить повторную очистку хроматографическим методом, проверку условия хранения, проведение дополнительного контроля стабильности.

Задание 3.

На производстве моноклональных антител после стадии хроматографической очистки в образце обнаружен повышенный уровень эндотоксинов (0,5 ЕЭ/мл при норме $\leq 0,25$ ЕЭ/мл). Каковы возможные источники контаминации эндотоксинами? Опишите меры по устранению проблемы.

Эталон ответа: источниками контаминации эндотоксинами может быть контаминированное сырьё, недостаточная стерилизация оборудования, нарушение асептики. Для устранения проводят ЛАЛ-тест на всех этапах очистки, стерилизуют оборудование, проверяют качество воды для инъекций, усиливают контроль стерильности.

Ситуационные и расчетные задачи

Задача 1

При контроле стерильности партии раствора для инъекций (100 флаконов) в двух флаконах обнаружен рост микроорганизмов после инкубации.

- 1) Определите процент контаминированных флаконов.
- 2) Примите решение о судьбе партии согласно требованиям GMP.

Эталон ответа.

- 1) Процент контаминированных = $(2/100 \times 100\%) = 2\%$.

2) По правилам GMP любая контаминация считается критическим отклонением. Партия подлежит утилизации или повторной стерилизации (если это возможно) с последующим повторным контролем стерильности. В данном случае 2 % флаконов контаминированы, партия не соответствует требованиям стерильности.

Задача 2

В процессе хранения вакцины при +4 °С через 6 месяцев титр антител составил 1:1600 (исходный титр 1:2000). Через 12 месяцев — 1:800. Норма — не менее 1 :1000 в течение 2 лет.

- 1) Рассчитайте процент потери активности за 6 и 12 месяцев.
- 2) Оцените соответствие срока годности заявленным 2 годам.

Эталон ответа.

- 1) Потеря за 6 мес.:

$$((2000-1600)/2000) \times 100\% = 20\%.$$

Потеря за 12 мес.:

$$((2000-800)/2000) \times 100\% = 60\%.$$

- 2) Через 12 месяцев титр ниже нормы (1:800 < 1:1000), значит, заявленный срок годности 2 года не подтверждается.

Задача 3

На фармацевтическом предприятии производят рекомбинантный человеческий интерферональфа на основе культуры *Escherichia coli*. В ходе планового контроля качества партии препарата выявлено, что содержание целевого белка — 85 %.

- 1) Соответствует ли данный показатель норме?
- 2) Назовите возможные причины отклонений.
- 3) Какие методы можно применить для повышения содержания целевого белка?

Эталон ответа.

- 1) Партия не соответствует нормативным требованиям по содержанию целевого белка (85% < 90 %).

2) К возможным причинам отклонений можно отнести неполную экспрессию гена, деградацию белка протеазами, неэффективную очистку (потери на хроматографии).

3) Для повышения содержания целевого белка оптимизируют условия экспрессии (температура, индукция), используют ингибиторы протеаз, многостадийную хроматографию (ионообменная → гельфилтрация → аффинная).

Справка

о материально-техническом обеспечении рабочей программы дисциплины
Основы биотехнологии

(название дисциплины, модуля, практики)

№ п\п	Наименование специальных* помещений и помещений для самостоятельной работы	Оснащенность специальных помещений и помещений для самостоятельной работы
1	Учебная комната №2	Аптечное специализированное оборудование для производственных аптек: мебель, посуда, инвентарь и оборудование, образцы лекарственных средств, вспомогательных веществ, лекарственного растительного сырья.
2	Учебная комната №1	Письменный стол, учебные столы, стулья, компьютер с выходом в Интернет и доступом к актуальной нормативно-правовой базе, мультимедийное оборудование, сейф, холодильник; витрины для открытой и закрытой выкладки товаров аптечного ассортимента, макеты лекарственных средств, медицинских изделий, медицинских инструментов, парафармацевтической продукции.
3	Учебная аудитория № 59 для самостоятельной работы (компьютерный класс)	Учебная мебель, стулья, персональные компьютеры, объединенные в локальную сеть с выходом в Интернет и обеспечением доступа в электронную информационно-образовательную среду университета.

*Специальные помещения - учебные аудитории для проведения занятий лекционного типа, занятий семинарского типа, курсового проектирования (выполнения курсовых работ), групповых и индивидуальных консультаций, текущего контроля и промежуточной аттестации, а также помещения для самостоятельной работы.

**Лист регистрации изменений и дополнений на 2026/2027 учебный год
в рабочую программу дисциплины (модуля, практики)
Основы биотехнологии**

(название дисциплины, модуля, практики)

для обучающихся 5 курса,

специальность: 33.05.01 фармация

форма обучения: очная

Изменения и дополнения в рабочую программу дисциплины рассмотрены на заседании кафедры

« __ » _____ 202__ г. (протокол № __)

Зав. кафедрой _____ М.А. Демидова

Содержание изменений и дополнений

№ п/п	Раздел, пункт, номер страницы, абзац	Старый текст	Новый текст	Комментарий