

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

**Кафедра управления и экономики фармации с курсами фармакогнозии,
фармацевтической технологии, фармацевтической и токсикологической
химии**

Рабочая программа дисциплины
Генетика и генетические технологии в промышленной 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	90 ч.
самостоятельная работа	54 ч.
Промежуточная аттестация, форма/семестр	Зачет / 9 семестр

Тверь, 2024

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.б.н. Кудряшова М.Н., доцент кафедры управления и экономики фармации с курсами фармакогнозии, фармацевтической технологии, фармацевтической и токсикологической химии, к.фарм.н. Ильина Н.Н.

Внешняя рецензия дана заместителем генерального директора по качеству ООО «КОМПАНИЯ «ДЕКО», д.фарм.н. Моисеевым Д.В.

Рабочая программа рассмотрена и одобрена на заседании кафедры «22» мая 2024 г. (протокол № 5)

Рабочая программа рассмотрена и одобрена на заседании профильного методического совета «23» мая 2024 г. (протокол № 5)

Рабочая программа утверждена на заседании центрального координационно-методического совета «10» июня 2024 г. (протокол № 9)

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 модуля является формирование у обучающихся знаний и навыков в области приложения генетических технологий в промышленную биофармацию.

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;

– 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;

2. Планируемые результаты обучения по дисциплине

Формируемые компетенции	Индикатор достижения	Планируемые результаты обучения
СПК-1 Способность понимать, излагать, критически анализировать информацию в области генетических технологий, используемых в промышленных биотехнологиях, применять её в практической деятельности и делать выводы, основываясь на полученной информации	ИСПК-1.1 Анализирует и применяет информацию в области генетических технологий, используемых в промышленных биотехнологиях в практической деятельности	Знает: – современное состояние методов «редактирования» геномов микроорганизмов; – методы секвенирования и методы обработки данных секвенирования; – основы метода анализа дифференциальной экспрессии генов; – методологическую основу метаболической инженерии; – основные принципы и компоненты биотехнологических процессов получения фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов; – основные требования к микроорганизмам и микробным сообществам, используемым в биогеотехнологиях. Умеет: – разрабатывать стратегии современного конструирования штамма-продуцента; – делать выводы о роли биоэкономики в обеспечении устойчивого развития; – аргументировать свою позицию по вопросу

		<p>преимуществ и недостатков использования биотехнологий для решения проблем экологии;</p> <ul style="list-style-type: none"> – анализировать экономические, правовые и экологические аспекты биотехнологического производства фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. <p>Владеет навыками:</p> <ul style="list-style-type: none"> – интеграции полученных знаний в проектную задачу построения множественных выравниваний; – анализа рынка, оценки мировых трендов и позиционирования отечественных возможностей в развитии по данному направлению; – определения путей развития биоэкономики с учетом проанализированных рисков <p>Демонстрирует готовность: критически анализировать информацию в области генетических технологий, используемых в промышленных биотехнологиях и делать выводы, основываясь на полученной информации; интеграции полученных знаний в решение практических задач; разрабатывать стратегии развития с учётом возможностей и современных требований</p>
<p>СПК-3 Готовность применять профессионально профилированные знания и практические навыки для прогнозирования и определения потенциала использования биотехнологий</p>	<p>ИСПК-3.1 Оценивает потенциал использования биотехнологий в технологическом процессе производства лекарственных препаратов</p>	<p>Знает:</p> <ul style="list-style-type: none"> – понятие метаболизма с точки зрения источника соединений с высоким рыночным потенциалом; – особенности биотехнологических процессов получения фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов; – потенциал переработки отечественного углеводородного сырья; <p>Умеет:</p> <ul style="list-style-type: none"> – определять потенциал развития биоэкономики и её преимущества; – определять роль и перспективы развития биотехнологий в биоэкономике; <p>Владеет навыками:</p> <ul style="list-style-type: none"> – оценки эффективности процесса; анализа используемых технологий с точки зрения влияния на окружающую среду <p>Демонстрирует готовность: прогнозировать и определять потенциал использования биотехнологий; масштабировать лабораторные процессы с учетом потенциала и перспектив развития; корректировать реализацию технологии в соответствии с влиянием на окружающую среду</p>

<p>СПК-5 Способность понимать современные проблемы в сфере промышленных биотехнологий, и использовать фундаментальные теоретические знания и практические навыки для постановки и решения задач</p>	<p>ИСПК-5.1 Использует фундаментальные теоретические знания и практические навыки для анализа и решения задач в различных областях промышленной биотехнологии с целью эффективного и экологически безопасного производства лекарственных средств</p>	<p>Знает:</p> <ul style="list-style-type: none"> - процесс биотехнологических производств; - направления и примеры использования биотехнологий в различных отраслях; - направления развития отраслей биоэкономики; - микроорганизмы-продуценты основных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов; - основные микробиологические процессы и микробные консорциумы, используемых в биогеотехнологиях и технологиях защиты окружающей среды; - роль биотехнологий в влиянии на актуальные проблемы экологии; <p>Умеет:</p> <ul style="list-style-type: none"> - анализировать перспективы развития и внедрения новых биогеотехнологий; - определять возможности использования природных и генномодифицированных штаммов микроорганизмов в биотехнологических процессах получения фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов; - определять возможности использования мутантных и генномодифицированных штаммов для биоремедиации; - определять возможности направленной модификации микробных сообществ очистных сооружений. <p>Владеет навыками:</p> <ul style="list-style-type: none"> - анализа двойного применения биотехнологий; - формулирования путей решения рисков, возникающих в процессе развития биоэкономики; - сопоставления полученных результатов практической части с теоретическими знаниями, полученными в ходе лекционной части; - оценивания преимуществ и недостатков использования биотехнологий. <p>Демонстрирует готовность: применять фундаментальные теоретические знания и практические навыки для постановки и решения практических задач; решать современные проблемы в сфере промышленных биотехнологий</p>
--	---	--

3. Место дисциплины в структуре основной профессиональной образовательной программы

Модуль «Генетика и генетические технологии в промышленной биотехнологии» является факультативной частью ОПОП специалитета по специальности 33.05.01 Фармация

Модуль «Генетика и генетические технологии в промышленной биотехнологии» содержательно дополняет, углубляет и расширяет полученные обучающимися ранее знания о живых системах, делая акцент на практическом применении генетических технологий в различных областях промышленной биотехнологии с целью эффективного и экологически безопасного получения фармацевтических субстанций и производства лекарственных препаратов, защиты окружающей среды и внедрения экологически безопасных биотехнологий.

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.

Освоение Модуля требует первичных знаний и умений, связанных с исследованием биологических объектов.

Перечень дисциплин, усвоение которых студентами необходимо для изучения модуля «Генетика и генетические технологии в промышленной 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 90 часов, выделенных на контактную работу обучающихся с преподавателем, и 54 часа самостоятельной работы обучающихся.

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 зачет.

II. Учебная программа дисциплины

1. Содержание модуля

Раздел 1. Лекция 1. Введение в дисциплину. Основы биохимии и молекулярной генетики.

Понятие промышленной биотехнологии. Применение ферментов и микроорганизмов для промышленной переработки и производства химических соединений, материалов, топлива, биотехнологического получения фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. Общая характеристика подходов для создания новых практически полезных ферментов, микроорганизмов, сообществ микроорганизмов.

Физико-химические особенности структуры нуклеиновых кислот. Кольцевые молекулы двойных спиралей ДНК, понятие о суперспирализации, ее биологическая роль в клетках микроорганизмов.

Физико-химические особенности структуры и функционирования белков и ферментов. Механизмы ферментативного катализа и кинетика ферментативных реакций.

Основные генетические процессы в клетках микроорганизмов и их регуляция. Механизмы репликации и контроль копияности плазмид. Механизмы общей и сайт-специфической рекомбинации. Транскрипция и ее регуляция на различных уровнях. Синтез белка – генетический код, механизм трансляции и ее регуляция. Стабильность РНК и белка в клетках бактерий.

Методы генетического обмена. Генетическая трансформация, природная и индуцированная. Слияние протопластов. Конъюгация у бактерий. Лизогения и трансдукция, общая и специфическая.

Лекция 2. Метаболизм и регуляция.

Метаболизм как источник соединений с высоким рыночным потенциалом. Метаболическая сеть. Общие представления о микробном метаболизме. Понятие катаболизма и анаболизма, общие метаболические

Лекция 3. Методы анализа геномов. Метагеномика. Биоинформатика.

Разнообразие и структура геномов прокариот и эукариот. Методы секвенирования первого, второго, третьего поколений. Методы обработки данных секвенирования. Картирование ридов. Поиск мутаций. Анализ дифференциальной экспрессии генов. Биологические базы данных. Поиск в биологических базах данных. Выравнивание последовательностей. Методы поиска гомологов. Методы метагеномики. Установление видового состава микробного сообщества. Сборка геномов и метагеномов.

Лекция 4. Редактирование геномов. Синтез генов.

Методы генетической модификации микроорганизмов, мутагенез и селекция, геновая инженерия, методы направленной модификации – метод обмена аллелей, рекомбинирование λ -red, CRISPR-Cas системы редактирования. Разнообразие систем CRISPR-Cas.

Лекция 5. Метаболическая инженерия.

Метаболическая инженерия – рождение и эволюция термина, современное определение; фундаментальная основа, но ярко выраженная прикладная направленность на индустриализацию получаемых практически значимых результатов. Стадии развития метаболической инженерии, их сущность, методологическая основа и принципиальные различия. Развитие и современное состояние методов «редактирования» геномов микроорганизмов.

Лекция 6. Метаболическая инженерия.

Представление о структуре и составных частях современной системной метаболической инженерии. Задачи системной биологии и методы получения экспериментальных данных. Достижения синтетической биологии и ее вклад в успехи системной метаболической инженерии. Сходство и принципиальное различие традиционных рандомизированного мутагенеза с последующей генетической селекцией и современной адаптивной лабораторной эволюцией. Результаты наиболее научно-практически значимых исследований в области метаболической инженерии.

Раздел 2. Лекция 1. Понятие и основы биоэкономики.

Определение биоэкономики, основные понятия и термины. Задачи и цели биоэкономики. Основные отрасли биоэкономики. Содержание отраслей биоэкономики и их развитие.

Связь развития биоэкономики с повышением энергоэффективности, эффективным использованием отходов, развитием возобновляемой энергетики на основе биомассы, экологизацией промышленного сектора, повышением устойчивости сельского хозяйства, производством новых продуктов питания, развитием медицинских технологий и получением

лекарственных средств. Преимущества биоэкономики. Определение возможностей и потенциала развития биоэкономики - мировые тренды и методы их оценки. Пример анализа рынка с позиции научно-технического и технологического уровня, а также с оценкой перспектив отечественных производственных возможностей. Биоэкономика в России.

Роль и место биотехнологий в биоэкономике. Внедрение в промышленность и их применение.

Лекция 2. Штаммы, музеи, патентование

Понятие и группы штаммов. Характерные особенности штамма. Требования к выбору штамма.

Отбор и модификация промышленных штаммов-продуцентов фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов.

Работа со штаммами. Представление о подготовке посевного материала, подготовке питательных сред, процессе ферментации с контролем ее проведения. Формирование представления о процессе очистки культуральной жидкости, концентрации и получении готовых препаративных форм.

Подходы к выделению и очистке биологически активных соединений и лекарственных средств. Музеи штаммов на промышленных предприятиях. Патентование штаммов и их депонирование в уполномоченных коллекциях. Цель и задачи. Суть процедуры. Три формы депонирования - особенности использования.

Российская Федерация - крупнейшая биотехнологическая держава. Предпосылки становления и препятствия на пути реализации.

Лекция 3. Аппаратное оформление микробиологических производств

Аппаратное оформление микробиологических производств. Общее представление о всей цепочке технологического процесса. Процесс биотехнологических производств.

Особенности биотехнологических процессов получения фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов.

Описание необходимого оборудования для производства любых биопрепаратов. Выделение и очистка продуктов биотехнологий - методы и характерные особенности.

Понятие регламента. Особенности лабораторного и промышленного регламента. Трудности масштабирования – путь от лабораторного до промышленного регламента.

Нормативные документы, регламентирующие биотехнологические производства фармацевтического профиля. Требования лабораторной, клинической и производственной практики в биотехнологическом фармацевтическом производстве. Системы GLP, GCP и GMP.

Раздел 3. Лекция 1. Биогеотехнологии и защита окружающей среды

Биогеотехнология. Определение биогеотехнологии и биогидрометаллургии, основные понятия, термины. Технологии получения цветных и благородных металлов из сульфидных руд. Основные принципы, лежащие в основе биогидрометаллургических технологий. Разнообразие микроорганизмов, используемых в биогеотехнологических процессах (таксономические и физиологические группы), их биогеохимическая и биотехнологическая роль. Механизмы взаимодействия микроорганизмов с сульфидными минералами руд. Биотехнологии получения металлов из руд. История развития. Основные технологические процессы. Опыт практического применения биогидрометаллургических технологий. Перспективы развития новых направлений в биогидрометаллургии и внедрения новых биогидрометаллургических технологий. Биотехнологии для решения природоохранных проблем в горно-металлургическом комплексе (очистка сточных вод от сульфатов, ионов металлов, цианидов и тиоцианатов).

Микробиологические методы повышения нефтеотдачи. Определение нефтяной микробиологии, и ее основных задач. Микробиологические методы повышения нефтеотдачи в общем процессе разработки нефтяного месторождения. Специфические физико-химические факторы, характерные для нефтяных месторождений. Основные функциональные группы микроорганизмов нефтяных пластов. Классическая схема трофической цепи заводняемого нефтяного пласта. Диссимиляционная сульфатредукция, осуществляемая на месторождениях нефти анаэробными гетеро- и автотрофными микроорганизмами. Типы метаногенеза в нефтяных пластах. Нефтьвытесняющие метаболиты, их классификация и принцип действия в нефтяном пласте. Классификация и принцип выбора биотехнологий

Лекция 2. Биогеотехнологии и защита окружающей среды

Технологии очистки сточных вод. История создания и развития очистных сооружений. Фундаментальные основы очистки сточных вод (физические, физико-химические и биологические методы). Фракции сточной воды. Общая схема и основные этапы очистки сточных вод. Понятие «активный ил» – центральное звено биологической очистки сточных вод (состав, типы – плавающий, прикреплённый). Микроорганизмы и микробные сообщества, входящие в активный ил, понятие «флоккула» и флоккулообразование. Общие представления об основных микробиологических процессах – аэробные и анаэробные гетеротрофные микроорганизмы, нитрификация, денитрификация, анаммокс, фосфатаккумуляция, сульфатредукция, метаногенез.

Основы технологии очистки сточных вод. Общая схема очистного сооружения. Понятие биореактора-аэротенка (проточные, последовательно-периодического типа). Примеры современных технологий полной биологической очистки стоков (различные технологические зоны, рециклы). Метановое сбраживание – базовые понятия. Технология Анаммокс. Нитри-денитрификация. Продвинутое сложные технологии очистки – (биофильтры, гранулированные илы, очистка от цианидов, анаэробное окисление метана, очистка воздуха от аммония и сероводорода).

Практические занятия

1. Белок-нуклеиновое узнавание, регуляторные белки.

Принципы белок-нуклеинового узнавания. Классификация взаимодействий. Взаимодействия регуляторных белков с сайтами ДНК в В-форме – общие принципы; альтернативные модели кинетики поиска белком специфических сайтов связывания с ДНК.

Рассмотрение ДНК узнающих доменов в регуляторных белках на примере Н-Т-Н или Н-Л-Н элементов, Homeodomain-, Leu-zipper- TALEN-содержащих регуляторных белков, белков, содержащих b-структуры в «узнающем» домене и др. Специфические взаимодействия на примере РНК полимеразы E.coli-сигма(70) – промотор, репрессоры lambdaCI и Cro – операторы, CAP-белок – CAP-сайт ДНК.

2. Регуляция метаболизма.

Сходства и различия метаболизма различных организмов, принципиальные возможности метаболических прививок. Интенсификация биосинтеза целевых продуктов методом микробиологического синтеза.

Микробиологический синтез и микробиологическая трансформация в получении фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов

3. Методы анализа геномов.

Работа с последовательностями в форматах FASTA и GenBank. Поиск последовательностей в базах данных алгоритмами BLAST, PSI-BLAST. Построение множественных выравниваний. Филогенетический анализ последовательностей. Анализ данных секвенирования нового поколения, чтение и анализ FASTQ файлов. Картирование ридов.

4. Метаболическая инженерия.

Стадии прецизионно-ориентированных модификаций геномов микроорганизмов-продуцентов – от использования рекомбинантных плазмид до редактирования целевого участка бактериальных хромосом методами рекомбинирования.

5. Метаболическая инженерия.

Конкретные примеры успешных исследований системной метаболической инженерии, базирующихся на экспериментальных результатах системной и/или синтетической биологии. Разработка стратегии современного конструирования штамма-продуцента.

Метаболическая инженерия как новый подход в фармацевтическом производстве.

6. Экскурсия-практикум

Форма работы – экскурсия. Организация экскурсии на действующее предприятие. Знакомство с оборудованием и лабораторными процессами в промышленных масштабах.

7. Биогеотехнологии и защита окружающей среды

Знакомство с технологиями очистки сточных вод на примере лабораторных установок удаления азота и фосфора. Лабораторное моделирование – неотъемлемая и обязательная часть разработки новых и оптимизации любых существующих технологий, в том числе - очистки сточных вод. Понятие лабораторного регламента (отличие от регламента лабораторной

установки). Основные блоки реактора – емкостное оборудование/гидравлика, насосное оборудование (расходы), электрооборудование (нагрев, насосы, воздух), автоматика (датчики, контроллеры, электроника, софт), биология, аналитика (мокрая химия, датчики). Понятие о масштабировании процессов. Ознакомление обучающихся с аппаратным оформлением лабораторных установок для моделирования технологий очистки сточных вод – проточного и SBR-типа (последовательно-периодического типа). Ознакомление обучающихся с различными типами реакторов, моделирующих технологии: окислительного типа (удаление С и аммония), удаления С и азота (нитри-денитрификация), Анаммокс, удаления (С и Р) и всех биогенных элементов (С, N, P).

8 Экскурсия-практикум

Форма работы – экскурсия.

Экскурсия на действующие очистные сооружения для знакомства с действующими метантенками (Курьяновские или Люберецкие очистные сооружения АО Мосводоканал, или в «Федеральный научный агроинженерный центр ВИМ» (ФГБНУ ФНАЦ ВИМ)).

2. Учебно-тематический план

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

Коды (номера) модулей(разделов) дисциплины и тем	Контактная работа обучающихся с преподавателем			Всего часов на контактную работу	Самостоятельная работа студента, включая подготовку к экзамену (зачету)	Итого часов	Формируемые компетенции			Используемые образовательные технологии, способы и методы обучения	Формы текущего, в т.ч. рубежного контроля успеваемости
	лекции	практические занятия	Зачет				СПК-1	СПК-3	СПК-5		
1	2	3	5	6	7	8	9	10	11	13	14
Раздел 1. Лекция 1	4			4	3	7	x			Л, А	С
Лекция 2	4			4	2	7	x			Л, А	С
Лекция 3	4			4	2	6	x	x		Л, А	С
Лекция 4	2			2	2	4		x		Л, А	С
Лекция 5	2			2	2	4		x		Л, А	С
Лекция 6	2			2	2	4		x		Л, А	С
Раздел 2. Лекция 1	2			2	2	4	x		x	Л, А	С
Лекция 2	2			2	2	4	x		x	Л, А	С
Лекция 3	2			2	2	4			x	Л, А	С
Раздел 3. Лекция 1	2			2	2	4			x	Л, А	С
Лекция 2	2			2	1	3			x	Л, А	С
Практические занятия											
Тема 1		7		7	3	10	x	x		КС, Р	Т, С, ЗС
Тема 2		6		6	3	9	x	x		КС, Р	Т, С, ЗС
Тема 3		6		6	3	9	x	x		А, КС, МГ	Т, С, ЗС
Тема 4		6		6	3	9	x	x		А, КС, МГ	Т, С, ЗС

Тема 5		6		6	3	9	x	x		КС, Р	Т, С, ЗС
Тема 6		7		7	3	10		x		Р	С, ЗС
Тема 7		10		10	3	13			x	Р	С, ЗС
Тема 8		10		10	3	13			x	УИРС	Пр
Зачет			4	4	8	12					
ИТОГО:	28	58	4	90	54	144					

Список сокращений

Образовательные технологии, способы и методы обучения: лекция (Л), метод малых групп (МГ), учебно-исследовательская работа студента (УИРС), подготовка рефератов (Р), аналитическая записка (А), ситуационные кейс-задания (СК).

Формы текущего, в т.ч. рубежного контроля успеваемости: Т – тестирование, Пр – оценка освоения практических навыков (умений), ЗС – решение ситуационных задач, 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 equisimilis*.

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.

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 рестрикцирующих эндонуклеаз 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 (биоинверсии) 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»**.

1.3 Примеры тем рефератов:

1. Перспективные источники углерода, азота и ростовых факторов.
2. Антибиотикорезистентность и пути ее формирования.
3. Биохимия различных типов брожения.
4. Физико-химические особенности структуры нуклеиновых кислот. Физико-химические особенности структуры и функционирования белков и ферментов. Механизмы ферментативного катализа и кинетика ферментативных реакций.
5. Распределение основных отраслей хозяйства. Описание примеров использования биотехнологий в фармацевтической отрасли.
6. Отходы. Отходы - негативный результат промышленности или ценный ресурс. Раскрыть тему на конкретном примере.
7. Микробиологический синтез лекарственного препарата. Раскрыть тему на конкретном примере.

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.

1.4 Примерные темы аналитических записок

1. Успешные примеры изменения метаболизма и регуляции биосинтетических генов для решения задач системной метаболической инженерии (Metabolic grafting, Retrosynthesis Metabolic Control Engineering и др.).

2. Основы и понятия биоэкономики как науки. Проведение анализа рынка, оценка мировых трендов и позиционирование отечественных возможностей. Предложить пути развития биоэкономики с учетом рисков. Указать возможные пути их решения.

3. Биоремедиация. Провести сравнительный анализ технологии биоремедиации, применяемой для защиты окружающей среды, с традиционным методом очистки, выполняющим аналогичную задачу. Указать достоинства и недостатки. Предложить решения по устранению недостатков в применении современной биотехнологии.

4. Сравнить с использованием научной литературы природные и генно-модифицированные штаммы-продуценты одного из витаминов по выбору студента.

1.5 Примерные темы Кейс-заданий

1. Для последовательности белка SpCas9 (идентификатор в базе данных GenBank Q99ZW2.1) найдите путем поиска в базах данных ряд белков гомологов с идентичностью последовательности не менее 70%. Постройте множественное выравнивание. Путем поиска и анализа научной литературы определите фрагмент/домен белка, отвечающий за связывание РАМ-последовательности ДНК CRISPR-Cas комплексом. Используя множественное выравнивание, проанализируйте вариабельность этого домена у разных видов бактерий.

2. Проанализируйте проект, над которым вы самостоятельно работаете в рамках модуля “Генетика и генетические технологии в промышленной биотехнологии”. Оцените ваш проект с точки зрения его влияния на окружающую среду и/или возможных рисков его реализации. В случае выявления негативного влияния, адаптируйте необходимые критерии в соответствии с принципами и критериями устойчивого развития. В случае выявления рисков, предложите варианты по их снижению или устранению.

На основе полученных результатов при необходимости скорректируйте стратегию дальнейшего планирования и выполнения проекта;

или проанализируйте проблему существующего производства, предложенные им способы решения, а также ваше предложение по решению проблем или снижению рисков их возникновения.

Например:

Проблема - влияние процессов горнорудной компании «Полиметалл» на окружающую среду.

Решение - компания декларирует приверженность ESG-принципам и с каждым годом увеличивает свои вложения в экологические проекты:

- непрерывный мониторинг состояния окружающей среды вблизи расположения предприятий и проведение мероприятий по ее сохранению;

- постепенный переход к использованию сухого складирования отходов от горнодобывающей и обрабатывающей промышленности от традиционного возведения дамб с целью снижения рисков, связанных с утечками и авариями.

Результат - итогом постоянно проводимых мероприятий по соблюдению ESG-принципов компания «Полиметалл» четвертый раз подряд занимает первое место в рэнкинге.

Какие биотехнологии могли бы также помочь компании закрепить свой результат?

1.6 Контрольные вопросы к зачету

Вопросы по теме «Молекулярная генетика»

1. Основные генетические процессы в клетках микроорганизмов и их регуляция.
2. Механизмы общей и сайт-специфической рекомбинации.
3. Транскрипция и ее регуляция на различных уровнях.
4. Методы генетического обмена.
5. Генетическая трансформация, природная и индуцированная.
6. Общие представления о микробном метаболизме. Понятие катаболизма и анаболизма, общие метаболические предшественники, передача энергии в клетках.
7. Центральный метаболизм *E. coli* при росте на глюкозе и других сахарах.

Вопросы по теме «Методы анализа геномов. Биоинформатика. Метагеномика»

1. Разнообразие и структура геномов прокариот и эукариот.
2. Методы секвенирования первого, второго, третьего поколений.
3. Методы обработки данных секвенирования. Картирование ридов. Поиск мутаций.
4. Анализ дифференциальной экспрессии генов.
5. Биологические базы данных. Поиск в биологических базах данных.

Вопросы по теме «Метаболическая инженерия»

1. Метаболическая инженерия – определение; фундаментальная направленность исследований и их практическая значимость. Этапы развития, методологическая основа и принципиальные различия.
2. Примеры выдающихся успехов современной метаболической инженерии (создание продуцентов аминокислот, известные мономеры для синтеза полимеров (1,3-пропандиол), антибиотиков (7-ADCA), искусственные мономеры для синтеза полимеров (1,4-бутандиол), артемизинин, биотопливо (изо-бутанол)).
3. Современные методы редактирования геномов микроорганизмов. От плазмидных модификаций до рандомизации целевых последовательностей в хромосоме на основе рекомбинирования с селекцией (устойчивость к антибиотикам) и контра-селекцией (SacB, I-SceI, CRISPR/Cas).
4. Краткая характеристика компонентов современного этапа исследований системной метаболической инженерии.
5. Постгеномные X-омные технологии как экспериментальная основа системной биологии и системной метаболической инженерии.
6. Роль построения различных метаболических моделей организмов в современной биоинженерии и синтетической биологии.
7. Флюксомика и 13C-анализ метаболических потоков.

Вопросы по теме «Биоэкономика и использование биотехнологий»

1. Определение, задачи и цели биоэкономики.
2. Отрасли биоэкономики. Их содержание и развитие.

3. Практическое применение и влияние биоэкономики на производственные процессы.
4. Потенциала развития биоэкономики в мире - тренды и возможности.
5. Отечественные возможности развития биоэкономики (с позиции научно-технического, технологического уровня, с оценкой перспектив отечественных производственных возможностей).
6. Роль и место биотехнологий в биоэкономике.
7. Двойное применение биотехнологий.
8. Биологическая безопасность. Контроль, негативные сценарии, способы предотвращения.
9. Условия применения биотехнологий в различных отраслях и перспективы их развития.
10. Значение биопрепаратов в добыче углеводородного сырья и потенциале его переработки.
11. Роль биотехнологий в производстве фармацевтической продукции и в области здравоохранения.
12. Основные принципы и компоненты биотехнологических процессов получения фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов

Вопросы по теме «Штаммы, музеи, патентование»

1. Определение штаммов, их группы и характерные особенности.
2. Требования к выбору штамма.
3. Этапы работы с штаммами. Суть и результат.
4. Поддерживающая селекция на предприятии.
5. Музеи штаммов на промышленных предприятиях - цели и задачи.
6. Патентование штаммов - суть и цели процедуры.
7. Задачи депонирования в уполномоченных коллекциях.
8. Формы депонирования и их особенности.
9. Особенности штаммов-продуцентов, используемых для получения лекарственных препаратов.

Вопросы по теме «Аппаратное оформление микробиологических производств»

1. Цепочка технологического процесса.
2. Необходимое оборудование для производства биопрепаратов.
3. Методы выделения и очистки продуктов биотехнологий.
4. Понятие лабораторный регламент. Характерные особенности.
5. Понятие промышленного регламента. Характерные особенности.
6. Трудности масштабирования технологии в условиях крупнотоннажного производства.
7. Требования производственной практики в биотехнологическом фармацевтическом производстве.
8. Принципы систем GLP, GCP и GMP.

Вопросы по теме «Технологии очистки сточных вод»

1. Масштаб и роль очистки сточных вод в качестве жизни человека, экологии.
2. Суть технологий очистки сточных вод.
3. От чего чистят сточные воды – основные загрязнители.
4. Основные процессы, лежащие в основе технологий очистки сточных вод (физические, химические, биологические).
5. Основные физиологические группы микроорганизмов, используемые в технологиях очистки стоков.
6. Что такое активный ил. Типы по прикреплению, структуре.
7. Биохимические основы удаления С.
8. Биохимические основы удаления N.
9. Биохимические основы удаления P.
10. Суть технологии Анаммокс
11. Базовая схема очистного сооружения.
12. Понятие биореактора – аэротенка.
13. Основные зоны реакторов по удалению С, N, P.
14. Что такое рецикл?

15. Понятие и назначение метанового сбраживания.
16. Можно ли очистить воду от ядов?
17. Связь очистки сточных вод и воздуха, использование биофильтров.

Вопросы по теме «Метантенки, анаэробное сбраживание, лабораторные и промышленные установки»

1. История использования биогаза как альтернативного источника энергии.
2. Понятие процесса анаэробного сбраживания для получения биогаза и других ценных продуктов метаболизма.
3. Основные субстраты для анаэробного сбраживания.
4. Этапы анаэробного сбраживания, основные физиологические группы микроорганизмов.
5. Основные лимитирующие факторы процесса анаэробного сбраживания.
6. Наиболее значимые технологические параметры, влияющие на процесс анаэробного сбраживания.
7. Классификация технологий анаэробного сбраживания.
8. Основные конструкции анаэробных реакторов.
9. Ограничения анаэробного сбраживания.
10. Возможные пути преодоления существующих ограничений анаэробного сбраживания.
11. Новые тренды в анаэробном сбраживании.

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 (зачет)

В соответствии с основной профессиональной образовательной программой и учебным планом по завершению обучения по дисциплине в девятом семестре проводится зачет.

2.1. Примеры тестовых заданий:

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 *Erwiniaherbicola*;

- 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. Плазида 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 Критерии оценки тестовых заданий:

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

- 70% и менее – не зачтено;
- 71-100% заданий -зачтено.

Время, отводимое для решения 50 заданий в тестовой форме – 30 мин.

Студенты, получившие неудовлетворительную оценку на первом этапе, к собеседованию не допускаются.

2.3 Примеры ситуационных задач и контрольных вопросов:

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 гибридной технологии получения моноклональных антител.

2.3 Критерии оценки ситуационных задач и контрольных вопросов

«зачтено» - студент дает правильные ответы на 71% и более заданий в тестовой форме и 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, но при этом делает несущественные ошибки, которые быстро исправляет самостоятельно или при незначительной коррекции преподавателем;

«не зачтено» - студент дает правильные ответы на 70% и менее заданий в тестовой форме или при собеседовании 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.

Фонд оценочных средств для промежуточной аттестации приведён 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. Биотехнология : учебник / ред. В. А. Колодязная, М. А. Самотруева . – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020 . – 382 с. : рис. - Библиогр.: с. 367-368, Прил.: с. 369-378, Предм. указ.: с. 379-382 .

2. 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.

б). Дополнительная литература:

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

2. Медицинская и биологическая физика [Электронный ресурс] : учебник / Ремизов А.Н. - 4-е изд., испр. и перераб. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970424841.html>

3. Фармацевтическая биотехнология. Руководство к практическим занятиям. [Электронный ресурс] / Орехов С.Н. / Под ред. В.А. Быкова, А.В. Катлинского - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970413036.html>

4. Фармацевтическая биотехнология [Электронный ресурс] / Орехов С.Н. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970424995.html>

5. Туманов, Ю. В. Медицинская биотехнология : диагностика заболеваний и создание лекарственных препаратов / Ю. В. Туманов, А. Н. Болдырев, А. И. Аутеншлюс, Новосибирский гос. мед. ун-т . – Новосибирск : Новосибирский гос. медицинский ун-т, 2016 . – 213 с.

6. Шмид Р. Наглядная биотехнология и генетическая инженерия : пер. с нем. / Р. Шмид . – 3-е изд., испр . – Москва : Лаборатория знаний, 2020 . – 324 с. : рис., табл. - Библиогр.: с. 294-316 . – (Наглядная медицина) . - ISBN 978-5-00101-198-9 : 919.60 .

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

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

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.informio.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](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.
Размещены в ЭИОС 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**

СПК-1

1) Типовые задания для оценивания результатов сформированности компетенции на уровне «Знать» (воспроизводить и объяснять учебный материал с требуемой степенью научной точности и полноты):

ЗАДАНИЯ В ТЕСТОВОЙ ФОРМЕ

1. В биофильтрах используется:

- а) высокое давление и сорбция;
- б) крупнозернистый материал с бактериальной пленкой;
- в) активный ил.

2. Преимуществом барботажных ферментеров является:

- а) экономическая выгода;
- б) равномерное распределение воздуха;
- в) пенообразование.

3. Отличительные признаки эрлифного реактора:

- а) механическое перемешивание культуральной жидкости;
- б) перемешивание среды барботированием;
- в) циркуляция среды за счет потока воздуха;
- г) циркуляция среды за счет электромагнитных волн;
- д) циркуляция среды за счет тепловой конвекции.

4. Преимуществом барботажных ферментеров является:

- а) экономическая выгода;
- б) равномерное распределение воздуха;
- в) пенообразование.

5. Недостатком ферментера с механическим перемешиванием является:

- а) технологическая сложность оборудования;
- б) затруднения, связанные с изменением технологических условий;
- в) экономическая выгода;
- г) риск контаминации культуральной среды через мешалки.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДЛЯ ИНДИВИДУАЛЬНОГО СОБЕСЕДОВАНИЯ ИЛИ ПИСЬМЕННОЙ РАБОТЫ

1. Охарактеризуйте аппаратуру, применяемую для процесса ферментации. В чем преимущества и недостатки ферментеров с механическим перемешиванием?
2. Какой метод культивирования используют в биореакторах с механическим перемешиванием? Охарактеризуйте известные вам методы культивирования.
3. В чем особенности работы барботажных колонн? Каковы их достоинства и недостатки перед другими типами биореакторов?

4. В чем особенности работы эрлифных биореакторов? Каковы их достоинства и недостатки перед другими типами биореакторов?
5. Какие Вы знаете аппараты, применяемые для отделения биомассы клеток?

2) Типовые задания для оценивания результатов сформированности компетенции на уровне «Уметь» (решать типичные задачи на основе воспроизведения стандартных алгоритмов решения):

1. Одно из возможных решений энергетической проблемы – это производство биогаза путем метанового «брожения». В настоящее время для биометаногенеза чаще используют отходы животноводства и сточные воды городов. Какие этапы включает биометаногенез? Охарактеризуйте их. Какие устройства используются в производстве биогаза?
2. При производстве масла путем ферментации для улучшения вкуса и лучшей сохранности используют штаммы бактерий *Streptococcus lactis* и близких видов, а затем – смешанные культуры, включающие *Leuconostoc citrovorum* и *L. dextranicum*. Для культивирования штаммов микроорганизмов используют барботажные колонны. После отделения культуральной жидкости осуществляют выделение продуктов биосинтеза экструзионными методами. Охарактеризуйте аппаратуру, применяемую для процесса ферментации. В чем особенности работы барботажных колонн? Как проводят подготовку и стерилизацию питательных сред? Как осуществляют предложенный метод выделения продуктов биосинтеза?
3. Йогурт – один из древнейших продуктов, получаемых путем ферментации. Для получения желаемой консистенции продукта, вкуса и запаха бактерии *Streptococcus thermophilus* и *Lactobacillus bulgaricus* должны содержаться в культуре приблизительно в равных количествах. Для культивирования штаммов микроорганизмов используют барботажные колонны. После отделения биомассы клеток осуществляют выделение продуктов биосинтеза химическим методом. В чем особенности работы барботажных колонн? Каковы их достоинства и недостатки перед другими типами биореакторов?
4. Белок одноклеточных организмов (БОО) может обладать весьма большой питательной ценностью. Производство его связано с крупномасштабным выращиванием определенных микроорганизмов, которые собирают и перерабатывают в пищевые продукты. Перечислите преимущества выращивания микробов. Какой метод культивирования используют в производстве БОО? Охарактеризуйте его. Какой тип биореакторов вы бы использовали? Обоснуйте свой выбор. Какие меры безопасности необходимо соблюдать при производстве БОО?
5. Современные источники энергии – ГЭС (гидроэлектростанции), ТЭС (теплоэлектростанции), АЭС (атомные электростанции) – вызывают серьезные нарушения во внешней среде. Они служат причиной затопления территорий, изменения ландшафта, гибели биоценозов, загрязняют атмосферу и водоемы, нарушают альгологический баланс и т.д. К каким типам загрязнений водоемов они приводят? Охарактеризуйте известные вам методы очистки сточных вод. Какие устройства и сооружения используют для этих целей?

Перечень практических навыков:

- 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.

3) Типовые задания для оценивания результатов сформированности компетенции на уровне «Владеть» (решать усложненные задачи на основе приобретенных знаний, умений и навыков, с их применением в нетипичных ситуациях, формируется в процессе практической деятельности):

1. Впервые кальциферол был выделен из рыбьего жира в 1936 г. А Виндаусом и применен при лечении рахита. При микробиологическом производстве витамина D₂ в качестве продуцента используют биомассу дрожжей *Brevibacteriumflavum* и *Corynebacteriumglutaminicum*, содержащую 0,2–0,3% диаминоурацила – предшественника витамина D₂. В анаэробных условиях культивирования происходит накопление в клетках дрожжей β-аланина – предшественника диаминоурацила. Ферментацию ведут 6-7 суток. При УЗ-воздействии на предшественник получают витамин D₂, который либо используется как пищевая добавка, либо подвергается дальнейшей очистке с помощью хроматографии с целью получения кристаллов фиолетового цвета. Оцените правильность выбора технологии.

2. При производстве лизина для формирования биомассы продуцентов *Bacillusalbeii* и *Proteusrettgeri* в посевной аппарат загрузили свекловичную мелассу, молочную сыворотку, гидролизаты крахмала и экстракты кукурузы для стимулирования роста и выращивали продуцент в течение 5 суток при температуре 18-20 °С и pH 5,0. Оцените правильность выбора технологии.

3. При производстве триптофана биомассу дрожжей выращивали при t = 65 °С в среде содержащей свекловичную мелассу, мочевину и минеральные компоненты. Через 3 суток в ферментер с мешалкой ввели 5%-й спиртовой раствор антралиловой кислоты и 50% раствор мочевины. Через 10 часов вводят дополнительно источник углерода (25% раствор кукурузного экстракта). Антралиловую кислоту и мочевину подают через каждые 10 часов, а кукурузный экстракт – через 20 часов. Оцените правильность выбора технологии.

4. При микробиологическом производстве витамина B₁₂ для получения высокоочищенных препаратов пропионовокислые бактерии выращиваются в ферментерах с механическим перемешиванием на средах, содержащих питательные вещества – глюкоза, казеиновый гидролизат, соевая и рыбная мука, витамины, неорганические соли. По окончании первой ростовой фазы 8 суток добавляют предшественник – 5,7-диметилформамид, который способствует переводу неактивных форм в природный продукт. Бактерии плохо переносят перемешивание, поэтому в среду вводят детергенты – стеарат калия, ПЭО-400, предотвращающие оседание бактерий. Общее время ферментации – 2 суток. Оцените правильность выбора технологии.

5. Для подготовки посевного материала выращивание мутантного штамма гриба *Erwinicaherbicola*, продуцента рибофлавина, осуществляется в посевных ферментаторах на пшенице в течение 10 дней при температуре 18 – 20 °С. Оцените правильность выбора технологии.

СПК-3

1) Типовые задания для оценивания результатов сформированности компетенции на уровне «Знать» (воспроизводить и объяснять учебный материал с требуемой степенью научной точности и полноты):

ЗАДАНИЯ В ТЕСТОВОЙ ФОРМЕ

1. Типичным продуцентом триптофана является:

- а) *Corynebacterium glutamicum*;
- б) *Serratiamarcescens*;
- в) *Brevibacteriumflavum*;
- г) *Candida utilis*.

2. В химико-ферментативном способе получения L-лизина принимают участие бактерии:

- а) *Bacillus albei*;
- б) *Proteus rettgeri*;
- в) *Candida laurentii*;
- г) *Alcaligenesobae*.

3. При химико-ферментативном способе получения полусинтетических пенициллинов синтез ампицилина осуществляется мутантом:

- а) *Streptomyces coelicolor*;
- б) *Pseudomonasmelanogenum*;
- в) *Streptomyces violaceontber*;
- г) *Kluyveraciophila*.

4. Биосинтез макролидов инициирует:

- а) фенилуксусная кислота;
- б) пропионовая кислота;
- в) диметилщистеин;
- г) фенилаланин.

5. Основное преимущество ферментативной биоконверсии стероидов перед химической трансформацией состоит:

- а) в доступности реагентов;
- б) в избирательности воздействия на определенные функциональные группы стероида
- в) в сокращении времени процесса;
- г) в получении принципиально новых соединений.

6. Для генно-инженерного получения инсулина используют трансформированные клетки:

- а) *Candida utilis*;
- б) *Erwinicaherbicola*;
- в) *Bacillus subtilis*;
- г) *Escherichia coli*.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДЛЯ ИНДИВИДУАЛЬНОГО СОБЕСЕДОВАНИЯ ИЛИ ПИСЬМЕННОЙ РАБОТЫ

1. Какие способы получения инсулина идентичного человеческому были разработаны? Этапы развития работ по генно-инженерному получению инсулина.
2. Как осуществляется твердофазный способ культивирования?
3. Какова функциональная активность рестрицирующихэндоуклеаз и ДНК-лигаз?

4. Дайте определение понятию «вектор». Какие требования предъявляют к векторам? Типы векторов.
5. Каково назначение питательных сред? Приведите их классификацию. Методы стерилизации питательных сред. Как подготавливают посевной материал для инокуляции?

2) Типовые задания для оценивания результатов сформированности компетенции на уровне «Уметь» (решать типичные задачи на основе воспроизведения стандартных алгоритмов решения):

1. Методами мутагенеза и селекции получены штаммы *Eremothecium ashbyii*, способные выделять до 1,8 мг рибофлавина в 1 мл среды, и штаммы *Brevibacterium ammoniigenes*, продуцирующие до 1 г HSKoA на 1 л среды. Что называют селекцией? Дайте определение понятию «мутант». Какие виды мутантов используются в биотехнологии? Какие виды внутриклеточной регуляции метаболизма микроорганизмов выделяют? Охарактеризуйте основные механизмы ферментной регуляции метаболизма в клетках микроорганизмов.
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 *Escherichiacoli*, включенных в полиакриламидный гель, в Швеции используется пенициллинацилаза из *Escherichiacoli*, ковалентно связанная с активированным носителем полисахаридной природы. Охарактеризуйте предложенные методы иммобилизации ферментов.
3. Получение рекомбинантных белков человека решает проблему дефицита сырья, так как из человеческих тканей в промышленном масштабе получать их невозможно. Так, методами генной инженерии получают рекомбинантный соматотропный гормон под торговым названием «Нордитропин Симплекс» (МНН – *Соматропин (Somatropin)*). Соматотропин в клетках *Escherichiacoli* и в культуре клеток животных был получен в 1982 г. одновременно в Институте Пастера (Париж) и в Институте молекулярной биологии (Москва). Опишите этапы микробиологического синтеза соматропина.
4. Успехи генетической инженерии привели к тому, что свыше 100 белков человека могут сохранять свою видоспецифичность. Они нарабатываются как лекарственные средства путем микробиологического синтеза. Так, методами генетической инженерии был получен рекомбинантный лейцин-энкефалин, входящий в состав препарата «Даларгин» (МНН – *Тирозин-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетат (Tyrosine-alanyl-glycyl-phenylalanyl-leucyl-argininediacetate)*). Опишите этапы микробиологического синтеза лейцин-энкефалина.
5. Получение интерферонов из клеток человека имеет целый ряд недостатков. На современном этапе наиболее перспективный метод – биосинтез интерферонов с помощью генетически сконструированных микроорганизмов. Так, с помощью генно-инженерных технологий получают рекомбинантный человеческий α -2b интерферон под торговым названием «Реальдирон» (МНН – Интерферон альфа (Interferon alfa)). Какие виды интерферонов существуют? Механизм действия интерферонов. В чем недостатки традиционных методов получения интерферонов? Получение рекомбинантного интерферона.

Перечень практических навыков:

- 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.

3) Типовые задания для оценивания результатов сформированности компетенции на уровне «Владеть» (решать усложненные задачи на основе приобретенных знаний, умений и навыков, с их применением в нетипичных ситуациях, формируется в процессе практической деятельности):

1. При производстве лизина для формирования биомассы продуцентов *Bacillus albei* и *Proteus rettgeri* в посевной аппарат загрузили свекловичную мелассу, молочную сыворотку, гидролизаты крахмала и экстракты кукурузы для стимулирования роста и выращивали продуцент в течение 5 суток при температуре 18-20 °С и рН 5,0. Оцените правильность выбора технологии.

2. При производстве триптофана биомассу дрожжей выращивали при $t = 65\text{ }^{\circ}\text{C}$ в среде содержащей свекловичную мелассу, мочевины и минеральные компоненты. Через 3 суток в ферментер ввели 5%-й спиртовой раствор антраниловой кислоты и 50% раствор мочевины. Через 10 часов вводят дополнительно источник углерода (25% раствор кукурузного экстракта). Антраниловую кислоту и мочевины подают через каждые 10 часов, а кукурузный экстракт – через 20 часов. Оцените правильность выбора технологии.

3. При микробиологическом производстве витамина В₁₂ для получения высокоочищенных препаратов пропионовокислые бактерии выращиваются на средах, содержащих питательные вещества – глюкоза, казеиновый гидролизат, соевая и рыбная мука, витамины, неорганические соли. По окончании первой ростовой фазы 8 суток добавляют предшественник – 5,7-диметилформамид, который способствует переводу неактивных форм в природный продукт. Бактерии плохо переносят перемешивание, поэтому в среду вводят детергенты – стеарат калия, ПЭО-400, предотвращающие оседание бактерий. Общее время ферментации – 2 суток. Оцените правильность выбора технологии.

4. При микробиологическом производстве стрептомицина в качестве продуцента используют бактерии *Bacillus brevis* (генетически нестабильны). Для стабилизации штаммов вводятся уплотняющие агенты – агар и крахмал. Контроль биосинтеза осуществляет ДНК-плазмида. Бактерии выращиваются на средах, содержащих питательные вещества – мясной и дрожжевой гидролизат, экстракт кукурузы, хлорид кобальта. Культивирование проводят в условиях усиленной аэрации при температуре 20-22 °С и рН 4,5-5,0. Оцените правильность выбора технологии.

5. 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.

СПК-5

1) Типовые задания для оценивания результатов сформированности компетенции на уровне «Знать» (воспроизводить и объяснять учебный материал с требуемой степенью научной точности и полноты):

ЗАДАНИЯ В ТЕСТОВОЙ ФОРМЕ

1. В химико-ферментативном способе получения L-лизина принимают участие бактерии:

- а) *Bacillus albei*;
- б) *Proteus rettgeri*;
- в) *Candida laurentii*;
- г) *Alcaligenesobae*.

2. Типичным продуцентом триптофана является:

- а) *Corynebacterium glutamicum*;
- б) *Serratiamarcescens*;
- в) *Brevibacterium flavum*;
- г) *Candida utilis*.

3. При химико-ферментативном способе получения полусинтетических пенициллинов синтез ампицилина осуществляется мутантом:

- а) *Streptomyces coelicolor*;
- б) *Pseudomonas melanogenum*;
- в) *Streptomyces violaceoflavus*;
- г) *Kluyveromyces fragilis*.

4. Биосинтез макролидов инициирует:

- а) фенилуксусная кислота;
- б) пропионовая кислота;
- в) диметилцитостеин;
- г) фенилаланин.

5. Основное преимущество ферментативной биоконверсии стероидов перед химической трансформацией состоит:

- а) в доступности реагентов;
- б) в избирательности воздействия на определенные функциональные группы стероида
- в) в сокращении времени процесса;
- г) в получении принципиально новых соединений.

6. Для генно-инженерного получения инсулина используют трансформированные клетки:

- а) *Candida utilis*;
- б) *Erwinia herbicola*;
- в) *Bacillus subtilis*;
- г) *Escherichia coli*.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДЛЯ ИНДИВИДУАЛЬНОГО СОБЕСЕДОВАНИЯ ИЛИ ПИСЬМЕННОЙ РАБОТЫ

1. Какие способы получения инсулина идентичного человеческому были разработаны? Этапы развития работ по генно-инженерному получению инсулина.
2. Как осуществляется твердофазный способ культивирования?
3. Какова функциональная активность рестрикцирующих эндонуклеаз и ДНК-лигаз?
4. Дайте определение понятию «вектор». Какие требования предъявляют к векторам? Типы векторов.
5. Каково назначение питательных сред? Приведите их классификацию. Методы стерилизации питательных сред. Как подготавливают посевной материал для инокуляции?

2) Типовые задания для оценивания результатов сформированности компетенции на уровне «Уметь» (решать типичные задачи на основе воспроизведения стандартных алгоритмов решения):

1. Методами мутагенеза и селекции получены штаммы *Eremothecium ashbyii*, способные выделять до 1,8 мг рибофлавина в 1 мл среды, и штаммы *Brevibacterium ammoniogenes*, продуцирующие до 1 г HSKoA на 1 л среды. Что называют селекцией? Дайте определение понятию «мутант». Какие виды мутантов используются в биотехнологии? Какие виды внутриклеточной регуляции метаболизма микроорганизмов выделяют? Охарактеризуйте основные механизмы ферментной регуляции метаболизма в клетках микроорганизмов.
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 *Escherichiacoli*, включенных в полиакриламидный гель, в Швеции используется пенициллинацилаза из *Escherichiacoli*, ковалентно связанная с активированным носителем полисахаридной природы. Охарактеризуйте предложенные методы иммобилизации ферментов.
3. Получение рекомбинантных белков человека решает проблему дефицита сырья, так как из человеческих тканей в промышленном масштабе получать их невозможно. Так, методами генной инженерии получают рекомбинантный соматотропный гормон под торговым названием «Нордитропин Симплекс» (МНН – *Соматропин (Somatropin)*). Соматотропин в клетках *Escherichiacoli* и в культуре клеток животных был получен в 1982 г. одновременно в Институте Пастера (Париж) и в Институте молекулярной биологии (Москва). Опишите этапы микробиологического синтеза соматропина.
4. Успехи генетической инженерии привели к тому, что свыше 100 белков человека могут сохранять свою видоспецифичность. Они нарабатываются как лекарственные средства путем микробиологического синтеза. Так, методами генетической инженерии был получен рекомбинантный лейцин-энкефалин, входящий в состав препарата «Даларгин» (МНН – *Тирозин-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетат (Tyrosine-alanyl-glycyl-phenylalanyl-leucyl-argininediacetate)*). Опишите этапы микробиологического синтеза лейцин-энкефалина.

5. Получение интерферонов из клеток человека имеет целый ряд недостатков. На современном этапе наиболее перспективный метод – биосинтез интерферонов с помощью генетически сконструированных микроорганизмов. Так, с помощью генно-инженерных технологий получают рекомбинантный человеческий α -2b интерферон под торговым названием «Реальдирон» (МНН – Интерферон альфа (Interferonalfa)). Какие виды интерферонов существуют? Механизм действия интерферонов. В чем недостатки традиционных методов получения интерферонов? Получение рекомбинантного интерферона.

Перечень практических навыков:

- 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.

3) Типовые задания для оценивания результатов сформированности компетенции на уровне «Владеть» (решать усложненные задачи на основе приобретенных знаний, умений и навыков, с их применением в нетипичных ситуациях, формируется в процессе практической деятельности):

1. При производстве триптофана биомассу дрожжей выращивали при $t = 65\text{ }^{\circ}\text{C}$ в среде содержащей свекловичную мелассу, мочевины и минеральные компоненты. Через 3 суток в ферментер ввели 5%-й спиртовой раствор антраниловой кислоты и 50% раствор мочевины. Через 10 часов вводят дополнительно источник углерода (25% раствор кукурузного экстракта). Антраниловую кислоту и мочевины подают через каждые 10 часов, а кукурузный экстракт – через 20 часов. Оцените правильность выбора технологии.

2. При производстве лизина для формирования биомассы продуцентов *Bacillus albei* и *Proteus rettgeri* в посевной аппарат загрузили свекловичную мелассу, молочную сыворотку, гидролизаты крахмала и экстракты кукурузы для стимулирования роста и выращивали продуцент в течение 5 суток при температуре 18-20 $^{\circ}\text{C}$ и рН 5,0. Оцените правильность выбора технологии.

3. При микробиологическом производстве витамина B_{12} для получения высокоочищенных препаратов пропионовокислые бактерии выращиваются на средах, содержащих питательные вещества – глюкоза, казеиновый гидролизат, соевая и рыбная мука, витамины, неорганические соли. По окончании первой ростовой фазы 8 суток добавляют предшественник – 5,7-диметилформамид, который способствует переводу неактивных форм в природный продукт. Бактерии плохо переносят перемешивание, поэтому в среду вводят детергенты – стеарат калия, ПЭО-400, предотвращающие оседание бактерий. Общее время ферментации – 2 суток. Оцените правильность выбора технологии.

4. При микробиологическом производстве стрептомицина в качестве продуцента используют бактерии *Bacillus brevis* (генетически нестабильны). Для стабилизации штаммов вводятся уплотняющие агенты – агар и крахмал. Контроль биосинтеза осуществляет ДНК-плазмида. Бактерии выращиваются на средах, содержащих питательные вещества – мясной и дрожжевой гидролизат, экстракт кукурузы, хлорид кобальта. Культивирование проводят в условиях усиленной аэрации при температуре 20-22 °С и рН 4,5-5,0. Оцените правильность выбора технологии.

5. 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.

Справка

о материально-техническом обеспечении рабочей программы дисциплины
Генетика и генетические технологии в промышленной 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 _____ учебный год
в рабочую программу дисциплины (модуля, практики)**

(название дисциплины, модуля, практики)

для обучающихся _____ курса,

специальность (направление подготовки): _____

форма обучения: очная/заочная

Изменения и дополнения в рабочую программу дисциплины рассмотрены на

заседании кафедры « _____ » _____ 202__ г. (протокол № _____)

Зав. кафедрой _____

Содержание изменений и дополнений

№ п/п	Раздел, пункт, номер страницы, абзац	Старый текст	Новый текст	Комментарий
1				
2				
3				