

Белорусский государственный университет



« 01 » ноября 2016 г.

Регистрационный № УД- 3279 /уч.

**ПОЛУЧЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНЫХ БЕЛКОВ, МОНОКЛОНАЛЬНЫХ  
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ И ВАКЦИН**

**Учебная программа учреждения высшего образования  
по учебной дисциплине для специальности:**

1-31 01 02 Биохимия

специализации 1-31 01 02 02 Биохимия лекарственных средств

2016 г.

Учебная программа составлена на основе ОСВО 1-31 01 02-2013 и учебного плана УВО № G31-130/уч. 2013 г.

**СОСТАВИТЕЛЬ:**

Андрей Александрович Гилеп, заведующий лабораторией молекулярной диагностики и биотехнологии Государственного научного учреждения «Институт биоорганической химии НАН Беларуси», кандидат химических наук

**РЕКОМЕНДОВАНА К УТВЕРЖДЕНИЮ:**

Кафедрой биохимии Белорусского государственного университета (протокол № 12 от 17 мая 2016 г.);

Учебно-методической комиссией биологического факультета Белорусского государственного университета (протокол № 3 от 30 ноября 2016 г.)

## ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

Учебная дисциплина «Получение рекомбинантных белков, моноклональных терапевтических антител и вакцин» является одним из спецкурсов, предназначенных для студентов специальности 1-31 01 02 «Биохимия» специализации 1-31 01 02 02 Биохимия лекарственных средств.

Биотехнологическое направление сегодня является одним из самых перспективных в области создания высокоэффективных лекарств, воздействующих на организм намного эффективнее, чем традиционные химические средства. Генно-инженерные лекарственные средства, представляют собой естественные природные биорегуляторы и биологически активные вещества, синтез которых для медицинских целей вне организма невозможен или весьма затруднителен. В настоящее время сконструированы лекарства, способные бороться с такими ранее неизлечимыми недугами как СПИД, гепатиты, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, и др. К таким препаратам относятся: инсулин, гормон роста, урокиназа, факторы свертывания крови, эритропоэтин, интерфероны, интерлейкины и их ингибиторы, колониестимулирующие факторы и факторы роста, тканевый активатор плазминогена, вакцины, моноклональные антитела и другие. Ежегодно в мире продается более чем на 30 млрд. долл. США препаратов, полученных при помощи биотехнологии: лекарств, вакцин, диагностикумов

Наибольшее развитие в последнее время получило создание таргетных лекарственных средств на основе антител. Так, применение моноклональных антител является в настоящее время широко используемой формой иммунотерапии онкологических заболеваний. В ходе ее используются синтезированные вне организма антитела, что не требует активного участия иммунной системы пациентов, реактивность которой часто снижена. Разработан целый ряд моноклональных антител против различных опухолеассоциированных антигенов. Некоторые из них обладают высокой терапевтической активностью и уже широко применяются в клинике, другие еще находятся на стадии лабораторных испытаний. Кроме этого, значительные перспективы имеет применение антител для терапии аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний, а также для предупреждения отторжения трансплантата.

Статистические данные по продажам и финансированию производства биотехнологических лекарственных средств за последние три года свидетельствуют о том, что моноклональные антитела составляют значительную и быстро растущую часть (ежегодный прирост более 20 %) рынка фармацевтических препаратов. Их производством в настоящее время занимается около 200 компаний.

При этом необходимо отметить, что существуют определенные особенности рекомбинантных белков, отличающих их от большинства терапевтических средств. Терапевтическая эффективность действия рекомбинантных белков, а также их стабильность зависят от

третичной/четвертичной структуры молекулы белка и особенностей посттрансляционной модификации данного белка. В связи с этим предъявляются определенные требования к производству и контролю качества к рекомбинантным белкам, применяемым с терапевтической и диагностической (*in vivo*) целью у человека.

**Цель учебной дисциплины** состоит в овладении студентами знаниями и навыками по получению, характеристике и применению рекомбинантных белков, моноклональных антител и вакцин в медицине и ветеринарии.

Учебная дисциплина тесно связана с дисциплинами «Структурная биохимия», «Выделение и очистка продуктов биотехнологий», «Основы биотехнологии», «Инженерная энзимология» и др.

В результате изучения дисциплины обучаемый должен:

**знать:**

- цель, задачи получения рекомбинантных белков, моноклональных антител и вакцин;
- принципы получения и закономерности биотехнологии генно-инженерных эукариотических и прокариотических продуцентов;
- современные биотехнологические методы и аппаратурное оформление процессов в биофармацевтике (культивирование, сепарация, хроматография, ультра- и микрофльтрация и т.д.);
- новейшие достижения в области фармацевтикой биотехнологии и перспективы их использования при лечении заболеваний различной природы, поиска и разработке новых биологически активных биотехнологических субстанций, обладающих фармакологическими свойствами и их всестороннее изучение;

**уметь:**

- использовать основные законы биологии и биотехнологии для оценки степени биофармакопродуктивности генно-инженерных прокариотических и эукариотических продуцентов;
- использовать методы теоретической и экспериментальной биотехнологии и современное приборное обеспечение в биофармацевтике.

**владеть:**

- основными приемами оценки биофармакопродуктивности генно-инженерных прокариотических и эукариотических продуцентов;
- методами современной экспериментальной биотехнологии, применяемыми в биофармацевтике.

В соответствии с образовательным стандартом изучение учебной дисциплины должно обеспечить формирование у специалиста следующих компетенций:

АК-1. Уметь применять базовые научно-теоретические знания для решения теоретических и практических задач.

АК-2. Владеть системным и сравнительным анализом.

АК-3. Владеть исследовательскими навыками.

АК-4. Уметь работать самостоятельно.

ПК-12. Подбирать соответствующее оборудование, аппаратуру, приборы и инструменты и использовать их при осуществлении производственной деятельности;

ПК-13. Учитывать основные принципы организации производств при выполнении профессиональной деятельности и обоснованно формулировать рекомендации по совершенствованию технологического процесса;

ПК-17. Владеть информацией о производствах, основанных на использовании биологических объектов в Республике Беларусь, странах ближнего и дальнего зарубежья, и использовать ее в производственной деятельности.

В соответствии с учебным планом программа учебной дисциплины рассчитана на 110 часов, из них 40 часов аудиторных. Распределение по видам занятий: 26 – лекционные, 10 – лабораторные занятия, 4 – аудиторный контроль управляемой самостоятельной работы. Изучение учебной дисциплины осуществляется в 8 семестре. Форма аттестации по учебной дисциплине – экзамен.

## СОДЕРЖАНИЕ УЧЕБНОГО МАТЕРИАЛА

### **1. Терапевтические рекомбинантные белки**

Терапевтическое применение рекомбинантных белков и вакцин. Базовые критерии в разработке рекомбинантных терапевтических белков. Терапевтические белки заместительной терапии. Терапевтические белки стимулирующей терапии. Белковые вакцины. Применение рекомбинантных белков в ветеринарии.

### **2. Терапевтические антитела**

Моноклональные антитела как терапевтические средства: основные направления применения, достижения, проблемы и перспективы. Типы терапевтических антител. Молекулярные мишени терапевтических антител. Применение терапевтических антител для лечения раковых заболеваний. Применение терапевтических антител для лечения наследственных и инфекционных заболеваний. Перспективы антиген-специфической индивидуализированной иммунотерапии на основе Т-лимфоцитов и дендритных клеток. Противоопухолевые вакцины нового поколения и их разновидности.

### **3. Рекомбинантные белки для диагностики**

Методы диагностики с применением рекомбинантных белков. Основы иммуноанализа. Иммунодиагностика опухолевых заболеваний. Методы *in vitro*, *in vivo* и иммуноморфологического анализа. Разработка и освоение новых диагностических систем. Методы контроля качества диагностических систем.

### **4. Рекомбинантные белки для доклинических испытаний**

Получение и применение в доклинических испытаниях потенциальных мишеней действия лекарственных средств. Методы проведения скрининга потенциальных специфических лигандов молекулярных мишеней с

использованием высокоочищенных препаратов рекомбинантных белков. Получение и применение в доклинических испытаниях ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных средств.

#### **5. Технология получения рекомбинантных антител**

Типы и назначение рекомбинантных антител. Методы получения рекомбинантных антител. Гибридомные технологии. Фаговые дисплейные методы в получении рекомбинантных антител. Направленная эволюция рекомбинантных антител. Белковая инженерия. Создание сшитых белковых комплексов и конъюгатов антител с лекарственными соединениями с целью повышения терапевтической эффективности.

#### **6. Методы получения рекомбинантных белков для терапевтического применения**

Создание продуцентов рекомбинантных белков и оптимизация условий культивирования. Разработка и оптимизация методов выделения и очистки рекомбинантных белков. Хроматографические методы. Микро- и ультрафильтрация. Концентрирование белков. Диализ. Методы стабилизации рекомбинантных белков. Проблемы масштабирования получения и очистки рекомбинантных белков. Получение препаратов для терапевтического применения. Условия хранения. Валидация разработанных процессов очистки.

#### **7. Методы контроля качества рекомбинантных белков**

Разработка и освоение новых методов контроля качества препаратов рекомбинантных белков. Характеристика структуры и конформации рекомбинантного белка. Физико-химическая характеристика. Идентификация примесей, связанных с процессом получения продукта. Идентификация примесей, родственных продукту. Количественный анализ. Иммунохимические свойства / Активность. Валидация методов контроля.

#### **8. Обзор рынка биофармацевтической и молекулярно-диагностической продукции**

Национальные и международные нормативные правовые акты, технические нормативные правовые акты, стандарты и руководства, устанавливающие требования к организации производства, контроля качества и безопасности рекомбинантных белков, моноклональных антител и вакцин, применяемых с терапевтической целью у человека. Обзор рынка ведущих компаний занимающихся производством рекомбинантных белков, моноклональных терапевтических антител и вакцин. Обзор рынка Беларуси и Союзного государства в области создания и производства рекомбинантных белков, моноклональных антител и вакцин.

**УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКАЯ КАРТА УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЫ**  
**Дневная форма получения высшего образования**

Номер раздела, темы	Название раздела, темы	Количество аудиторных часов					Количество часов УСР	Форма контроля знаний
		Лекции	Практические занятия	Семинарские занятия	Лабораторные занятия	Иное		
1.	Введение. Терапевтические рекомбинантные белки	4					2	Контрольная работа
2.	Терапевтические антитела	4					2	Контрольная работа
3.	Рекомбинантные белки для диагностики	4						
4.	Рекомбинантные белки для доклинических испытаний	4						
5.	Технология получения рекомбинантных антител	2						
6.	Методы получения рекомбинантных белков для терапевтического применения	4			6			Отчеты по лабораторным работам
7.	Методы контроля качества рекомбинантных белков	2			4			Отчеты по лабораторным работам
8.	Обзор рынка биофармацевтической и молекулярно-диагностической продукции	2						





## ИНФОРМАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

### ЛИТЕРАТУРА

#### Основная

1. *Прищеп Т.П.* Основы фармацевтической биотехнологии. Учебное пособие./ Т.П.Прищеп, В.С. Чучалин, К.Л. Зайков, Л.К. Михалева, Л.С. Белова. Ростов н/Д.,:Феникс; Томск: Издательство НТЛ, 2006.
2. *Егорова Т.А.* Основы биотехнологии/ Т.А.Егорова, С.М .Клунова, Е.А. Живухина. М.: Academia, 2003 г.
3. *Глик Б.* Молекулярная биотехнология. Принципы и применение / Б. Глик, Дж. Пас-тернак. М.: Мир, 2002 г.
4. EMEA/CHMP/BWP/157653/2007 «Guideline on development, production, characterisation and specifications for monoclonal antibodies and related products», London, 18 December 2008, 11 p.
5. Breedveld F. Therapeutic monoclonal antibodies // *Lancet*. – 2000. – V. 355. – P. 735–740.
6. Reichert, J. M. Monoclonal antibodies as innovative therapeutics // *Curr. Pharm. Biotechnol.* – 2008. – № 9. – P. 423–430.
7. James, K. & Bell, G. T. Human monoclonal antibody production. Current status and future prospects // *J. Immunol. Methods*. – 1987. – № 100. – P. 5–40.
8. Aaron L. Nelson, Eugen Dhimolea and Janice M. Reichert. Development trends for monoclonal antibody therapeutics // *Nature Reviews. Drug Discovery*. – 2010. – V. 9.

#### Дополнительная:

1. *Овчинников Ю.А.* Биоорганическая химия / Ю.А. Овчинников. – М.: Просвещение, 1987.
2. *King D.J.*, Applications and engineering of monoclonal antibodies. 1998, London ; Philadelphia: Taylor & Francis. x, 249 p.
3. *Marshall S.A.*, et al., Rational design and engineering of therapeutic proteins. *Drug Discov Today*, 2003. **8**(5): p. 212-21
4. *Swartz J.R.*, Advances in Escherichia coli production of therapeutic proteins. *Curr Opin Biotechnol*, 2001. **12**(2): p. 195-201.
5. *An Z.*, Therapeutic monoclonal antibodies : from bench to clinic. 2009, Hoboken, N.J.: John Wiley & Sons. xv, 889 p
6. *Steinitz M.* Human monoclonal antibodies : methods and protocols. *Methods in molecular biology*, Springer Science+Business Media, xi, 364 p.
7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed> - База научных данных в области биомедицинских наук.
8. [www.swissprot.com](http://www.swissprot.com) – свободный доступ к международной базе данных по первичным и 3D структурам ферментов.

## **ПЕРЕЧЕНЬ КОНТРОЛЬНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ УПРАВЛЯЕМОЙ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ**

1. Промежуточный зачет по разделу «Терапевтические рекомбинантные белки».
2. Промежуточный зачет по разделу «Терапевтические антитела».

## **ПЕРЕЧЕНЬ ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СРЕДСТВ ДИАГНОСТИКИ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧЕБНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СТУДЕНТОВ**

В качестве формы итогового контроля по дисциплине используется экзамен. Оценка учебных достижений студента на экзамене производится по десятибалльной шкале.

Для оценки профессиональных компетенций студентов используется следующий диагностический инструментарий:

- устные и письменные опросы на лабораторных занятиях;
- выполнение заданий в тестовой форме;
- проверка ведения лабораторных журналов;
- защита подготовленного студентом реферата.

## **ПЕРЕЧЕНЬ ЛАБОРАТОРНЫХ ЗАНЯТИЙ**

1. Методы получения рекомбинантных белков для терапевтического применения 6ч.
2. Методы контроля качества рекомбинантных белков 4ч.

## **МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ**

Для организации самостоятельной работы студентов по учебной дисциплине рекомендуется использовать современные информационные технологии: разместить в сетевом доступе комплекс учебных и учебно-методических материалов (программа курса, учебно-методический комплекс, методические указания к лабораторным занятиям, задания в тестовой форме, темы рефератов, список рекомендуемой литературы и информационных ресурсов и др.). Для общей оценки качества усвоения студентами учебного материала предлагается использование рейтинговой системы.

## **МЕТОДИКА ФОРМИРОВАНИЯ ИТОГОВОЙ ОЦЕНКИ**

При пропуске лекции по неуважительной причине предусмотрено написание реферата по пропущенной теме (не менее 7 рукописных страниц).

Лабораторные занятия должны отрабатываться со своей группой строго по расписанию.

Итоговая (рейтинговая) оценка определяется по формуле

$$\text{Итоговая оценка} = A \times 0,4 + B \times 0,6, \text{ где}$$

*A* – средний балл по лабораторным занятиям и УСП (минимальная положительная оценка 4 балла, максимальная – 10 баллов).

*B* – экзаменационный балл.

Рейтинговая оценка выставляется только в случае успешной сдачи экзамена (4 балла и выше).

## ПРОТОКОЛ СОГЛАСОВАНИЯ УЧЕБНОЙ ПРОГРАММЫ УВО

Название дисциплины, с которой требуется согласование	Название кафедры	Предложения об изменениях в содержании учебной программы по изучаемой учебной дисциплине	Решение, принятое кафедрой, разработавшей учебную программу (с указанием даты и номера протокола) <sup>1</sup>
Структурная биохимия	Биохимии	Отсутствуют Зав. кафедрой И.В. Семак	Утвердить согласование протокол № 12 от 17 мая 2016 г.
Выделение и очистка продуктов биотехнологий	Биохимии	Отсутствуют Зав. кафедрой И.В. Семак	Утвердить согласование протокол № 12 от 17 мая 2016 г.
Основы биотехнологии	Микробиологии	Отсутствуют Зав. кафедрой В.А. Прокулевич	Утвердить согласование протокол № 12 от 17 мая 2016 г.
Инженерная энзимология	Биохимии	Отсутствуют Зав. кафедрой И.В. Семак	Утвердить согласование протокол № 12 от 17 мая 2016 г.

<sup>1</sup> При наличии предложений об изменениях в содержании учебной программы по изучаемой учебной дисциплине

**ДОПОЛНЕНИЯ И ИЗМЕНЕНИЯ К УЧЕБНОЙ ПРОГРАММЕ  
ПО ИЗУЧАЕМОЙ УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЕ**  
на \_\_\_\_ / \_\_\_\_ учебный год

№№ п	Дополнения и изменения	Звание

Учебная программа пересмотрена и одобрена на заседании кафедры  
(протокол № \_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.)

Заведующий кафедрой

\_\_\_\_\_ (степень, звание)                      \_\_\_\_\_ (подпись)                      \_\_\_\_\_ (И.О.Фамилия)

**УТВЕРЖДАЮ**  
Декан факультета

\_\_\_\_\_ (степень, звание)                      \_\_\_\_\_ (подпись)                      \_\_\_\_\_ (И.О.Фамилия)