

БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной работе
и образовательным инновациям

О.Г. Прохоренко

05 июля 2024

Регистрационный № УД-1351 /м.



БИОТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВ

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

7-06-0531-01 Химия

Профилизация:

Химический дизайн новых материалов

2024 г.

Учебная программа УВО составлена на основе ОСВО 7-06-0531-01-2023, учебного плана УВО № М44-5.5-04/уч. от 29.12.2022.

СОСТАВИТЕЛЬ:

Хруцкий Валерий Юрьевич, старший преподаватель кафедры радиационной химии и химико-фармацевтических технологий химического факультета

РЕЦЕНЗЕНТ:

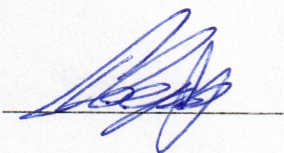
Семенкова Галина Николаевна, ведущий научный сотрудник НИЛ НИИ экспериментальной и клинической медицины Белорусского государственного медицинского университета, кандидат биологических наук, доцент

РЕКОМЕНДОВАНА К УТВЕРЖДЕНИЮ:

Кафедрой радиационной химии и химико-фармацевтических технологий химического факультета Белорусского государственного университета (протокол № 14 от 20.06.2024)

Научно-методическим советом Белорусского государственного университета (протокол № 9 от 28.06.2024)

Заведующий кафедрой, к.х.н.



Р.Л.Свердлов

ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

Текущий прогресс в усовершенствовании существующих и появлении кардинально новых биологических технологий во многих сферах человеческой деятельности, от пищевой промышленности до медицины, при производстве постоянно расширяющегося ассортимента продуктов, от биосенсоров до вакцинных препаратов, требует от современного специалиста, задействованного в разработке новых методов синтеза и исследования химических веществ и материалов, владения базовыми принципами организации биотехнологического производства и понимания специфики применения биообъектов в промышленном производстве.

При этом одним из ключевых аспектов, повлиявших на успех сектора биотехнологии, является растущий спрос на фармацевтическую продукцию. И примерно 4 из каждых 10 лекарственных препаратов производятся на основе биотехнологий, что можно объяснить увеличением потребности в орфанных препаратах и персонализированной медицине. Профессиональная деятельность специалиста по производству основных фармацевтических продуктов и фармацевтических препаратов подразумевает ознакомление с основными аспектами общей и фармацевтической биотехнологии.

Цель учебной дисциплины «Биотехнология лекарств» заключается в изучении прикладных аспектов биологической технологии как технологии применения биологических объектов и процессов на примере высокотехнологичного наукоемкого промышленного производства фармацевтических продуктов, а также формирование системных знаний, умений и навыков по принципам получения, выделения, очистки и контроля качества биотехнологических продуктов.

Задачи учебной дисциплины:

- сформировать ключевые представления об использовании биообъектов в биотехнологии как альтернативном, перспективном и инновационном методе промышленного производства различных продуктов, в том числе лекарственных средств;
- отразить основные преимущества и достижения современной биотехнологии, ее взаимосвязь с биологическими науками и вклад в глобальный и отечественный сектор экономики, включая фармацевтический рынок;
- представить специфику и требования по надлежащей организации биотехнологического производства с применением соответствующего аппаратного оформления, особенности процесса культивирования продуцентов биологически активных веществ в асептических условиях и работы с биообъектами как высокоорганизованными системами в целом;
- ознакомить с основными типами продукции, производимыми различными отраслями биотехнологии, и требованиями для получения высококачественной и стандартизированной;

- сформировать взгляд на отличительные принципы частной фармацевтической биотехнологии получения антибиотиков, моноклональных антител, вакцинных препаратов, ферментных и гормональных препаратов на основе рекомбинантных белков, и других лекарственных средств, произведенных с применением как ферментов и клеток микроорганизмов, так культур животных и растительных клеток и трансгенных животных.

Место учебной дисциплины в системе подготовки специалиста с высшим образованием. В связи с тем, что изучаемая дисциплина носит междисциплинарный характер, для успешного освоения учебной программы и компетентного использования полученных знаний на практике необходимо **иметь высшее образование первой ступени по специальности «Химия».**

Учебная дисциплина относится к модулю «Перспективные химические технологии и материалы» компонента учреждения высшего образования.

Освоение учебной дисциплины «Биотехнология лекарств» наряду с другими дисциплинами в соответствии с учебным планом должно обеспечить формирование **специализированной компетенции:**

СК-9. Предлагать области применения новых материалов и технологий в химической и фармацевтической отрасли, в научной и инновационной деятельности.

В результате освоения учебной дисциплины «Биотехнология лекарств» обучающийся должен

знать:

- современные достижения биотехнологической отрасли, ее вклад в научно-технический прогресс, тренды фармацевтической биотехнологии;
- уровни организации и свойства живых систем, структурные отличия различных типов биообъектов и специфику методов работы с ними;
- основы молекулярной биологии и генетики продуцентов биологически активных веществ;
- фундаментальные основы генетической, метаболической инженерии и инженерной энзимологии;
- основные принципы организации биотехнологического производства, его иерархическую структуру, методы оценки эффективности производства, принципиальную схему биотехнологического производства;
- особенности моделирования, масштабирования и оптимизации биотехнологических схем и процессов;
- биохимические, химические и физические процессы, протекающие в биореакторных системах и на стадиях постферментативной обработки, связанных с выделением и очисткой целевого продукта;
- закономерности кинетики роста продуцента и образования продуктов метаболизма, модели роста продуцента и образования целевых продуктов;
- основные методы культивирования продуцентов биологически активных веществ;

- современные типы биотехнологической продукции, в том числе лекарственные средства, получаемые биотехнологическим путем и особенности их производства;

- основные нормативные документы, относящиеся к разработке, производству, контролю качества, международным и отечественным стандартам применительно к получаемым биотехнологическими методами лекарственным средствам, а также к их продуцентам,

уметь:

- обеспечить требуемые условия хранения промышленных продуцентов биологически активных веществ;

- конструировать питательные среды, выбирать и рассчитывать режим их стерилизации;

- выбирать ферментационное и вспомогательное оборудование, определить режим его стерилизации;

- учитывать влияние биотехнологических факторов на эффективность технологического процесса и качество конечного продукта;

- обеспечивать условия асептического проведения технологического процесса, соблюдение правил промышленной гигиены;

- осуществлять постадийный контроль и стандартизацию получаемых продуктов;

- проводить исследования по совершенствованию биотехнологического процесса и оценивать технологическую эффективность производства,

владеть:

- междисциплинарным подходом к решению сложных задач фундаментального и прикладного характера в области биотехнологии;

- навыками организации безопасной работы в асептических условиях в микробиологической и биотехнологической лаборатории.

Образовательный процесс по данной учебной дисциплине способствует у обучающегося развитию ценностно-личностного, духовного потенциала, формированию качества патриота и гражданина, готового к активному участию в экономической, производственной, социально-культурной и общественной жизни страны.

Структура учебной дисциплины

Учебная дисциплина преподается в 3 семестре. Форма получения углубленного высшего образования – очная. Общее количество часов для очной формы получения высшего образования – 90 часов, из них аудиторных 36 часов:

лекции – 24 часа (включая 10 часов с применением ДОТ), семинарские занятия – 12 часов (включая 4 часа с применением ДОТ).

Формы промежуточной аттестации по учебной дисциплине – экзамен. Трудоемкость учебной дисциплины составляет 3 зачетные единицы.

СОДЕРЖАНИЕ УЧЕБНОГО МАТЕРИАЛА

Тема 1 Введение в общую биотехнологию. Продуцент как ключевой объект биотехнологии. Методы получения оптимального продуцента

1.1 История развития и объекты биотехнологии

Краткая история и задачи биотехнологии. Связь биотехнологии с фундаментальными и прикладными дисциплинами. Современная биотехнология как одно из основных направлений научно-технического прогресса. Цветовая классификация биотехнологий. Фармацевтическая биотехнология.

Классификация объектов (макромолекулы, вирусы, микроорганизмы и макроорганизмы, клеточные культуры) биотехнологии. Специфика биотехнологии микроорганизмов, растений и животных.

Промышленные биокатализаторы на основе индивидуальных ферментов и мультиферментных комплексов. Ферментативный биокатализ, иммобилизованные ферменты. Биоконверсия (биотрансформация) при получении биологически активных веществ.

Вирусы: структура, принципы классификации, культуральные свойства. Клеточные системы для культивирования вирусов. Микроорганизмы как основные объекты биотехнологии. Промышленные и модельные микроорганизмы, культуральные свойства. Микробиологическая культура, аксеническая культура, штамм. Выделение и способы хранения штаммов микроорганизмов. Международные и национальные коллекции культур микроорганизмов. Уровни биологической безопасности, патогенные и непатогенные микроорганизмы. Основные группы продуктов, получаемых с помощью ферментации.

Водоросли и плантационные растения как объекты биотехнологии. Животные организмы как объекты биотехнологии. Трансгенные организмы. Биоэтика в биотехнологии. Культуры растительных тканей и тканей млекопитающих. Основные группы биологически активных соединений, получаемых из макроорганизмов и клеточных культур.

1.2 Основы молекулярной биологии и биотехнологии. Полимеразная цепная реакция

Клетка как структурная единица жизни, клеточное деление. Прокариоты и одноклеточные эукариоты: сходство и отличия клеточного строения и метаболизма, принципы классификации. Основные типы гетерополимерных биомолекул (нуклеиновые кислоты, полипептиды): структура, физико-химические свойства, нативная конформация, функции. Взаимодействие нуклеиновых кислот и белков. Геномика, протеомика и биоинформатика.

Общие представления о матричных процессах синтеза биополимеров: репликация, транскрипция и трансляция. Репликация как процесс биосинтеза молекул ДНК по полуконсервативному механизму, пострепликативная

модификация ДНК, значение репликации в клеточном цикле. Синтез полинуклеотидов *in vitro*. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) как метод амплификации целевых фрагментов нуклеиновых кислот. Общая схема проведения и основные компоненты для реализации ПЦР. ПЦР с применением обратной транскриптазы. Автоматизация и области применения ПЦР. Химический синтез ДНК: амидофосфитный метод синтеза олигонуклеотидов. Транскрипция как процесс биосинтеза молекул РНК, промоторные области ДНК, этапы транскрипции, РНК-полимераза прокариот и РНК-полимеразы I, II, III эукариот, посттранскрипционная модификация эукариотической пре-мРНК. Трансляция как процесс биосинтеза молекул белка, регуляторные трансляционные последовательности в составе нетранслируемых регионов (UTR) в молекуле мРНК, основные этапы трансляции, основные компоненты трансляционного комплекса. Посттрансляционная модификация белка. Значение транскрипции и трансляции для функционирования клетки.

Ген, генотип, геном. Генетический код как универсальный механизм перевода последовательности нуклеотидов в последовательность аминокислот. Особенности организации генетического материала у бактерий и эукариот. Экзон-интронная организация генов эукариот. Классификация генов по функциональному назначению: структурные и регуляторные. Основные принципы регуляции экспрессии генов. Конститутивная и индуцибельная экспрессия генов. Оперонная модель регуляции транскрипции прокариот (модель Ф. Жакоба и Ж. Моно). Позитивная и негативная регуляция индуцибельного лактозного оперона *E. coli*. Триптофановый оперон как пример репрессибельного оперона *E. coli*.

1.3 Микробные и клеточные культуры в биотехнологическом производстве. Способы совершенствования продуцентов биологически активных веществ. Генетическая инженерия в конструировании продуцентов

Биотехнология микроорганизмов. Выбор микроорганизма-продуцента, обусловленный его потенциальными биосинтетическими возможностями и условиями практического применения, требования к промышленным штаммам (устойчивость к инфекциям, рост на менее дефицитных субстратах, соответствие требованиям промышленной гигиены и др.). Культуры *Escherichia coli* и *Saccharomyces cerevisiae*. Экстремофильные микроорганизмы. Традиционные методы селекции микроорганизмов, отбор спонтанных мутантов. Мутагенез и селекция. Классификация мутационных изменений генетического материала. Физические и химические мутагенные факторы и механизм их действия на ДНК. Мутагенез *in vivo* и *in vitro*. Методы прямого и непрямого отбора искомым мутантных штаммов. Пути отбора мутантных штаммов с повышенным уровнем продукции.

Генетическая (генная) инженерия или технология рекомбинантных ДНК как способ конструирования и совершенствования продуцентов, области применения генной инженерии. Основные принципы и подходы к

технологии рекомбинантной ДНК (рекДНК). Основные этапы создания продукта рекДНК. Основные инструменты генной инженерии (ферменты, векторные системы, искусственные олигонуклеотиды).

Ферменты, действующие на нуклеиновые кислоты, как инструменты для генно-инженерных манипуляций. Рестрикционные ферменты и ДНК-лигазы. Классификация эндонуклеаз рестрикции, особенности ферментативной активности рестриктаз II типа. Сайты рестрикции, палиндромные последовательности и линкеры. Метилтрансферазы, РНК-полимеразы, обратные транскриптазы, различные экзо- и эндонуклеазы, полинуклеотидкиназы и фосфатазы. Плазмиды как внехромосомные генетические элементы, классификация плазмид по функциям, однокопийные и мультикопийные плазмиды, практическое применение. Роль плазмидной и фаговой ДНК в генетическом конструировании продуцентов биологически активных веществ. Сайт-направленный мутагенез (*in vitro*) и его значение при конструировании продуцентов. Инженерная рестрикционная система CRISPR/Cas9 для целенаправленного редактирования генома (*in vivo*).

Методы выделения и секвенирования генов. Способы интеграции чужеродного гена в векторную молекулу. Векторные системы: клонирующие векторы и векторы экспрессии, обязательные требования к векторам. Векторы для экспрессии в прокариотических и эукариотических системах. Основные типы векторов для прокариот (плазмиды, фаги λ и M13, космиды). Плазмидные векторы и их обязательные функциональные элементы. Космида, функциональная значимость *cos*-сайтов ДНК бактериофага λ . Челночные векторы. Вирусные векторы на основе бактериофагов λ и M13. Вектор на основе полиомавируса SV40. Геномные библиотеки. Методы клонирования генов с использованием метода ПЦР и векторных систем.

Методы введения рекДНК в реципиентную клетку: небиологическая трансформация с применением векторных систем, химическая трансформация CaCl_2 , электротрансформация, липофекция, микроинъекция, биолистика. Методы идентификации и выделения клонов, содержащих рекДНК и заданный структурный ген. «Бело-голубой» скрининг как пример метода инсерционной инактивации.

Проблемы экспрессии чужеродных генов в микроорганизмах. Способы обеспечения возможности экспрессии генов млекопитающих в микробной клетке. Стабилизация чужеродных белков (целевых продуктов) в клетках. Проблемы лизогении и онкогенов при культивировании биообъектов. Закономерности роста и развития культур клеток млекопитающих. Особенности поведения и развития нормальных, трансформированных и опухолевых клеток. Характеристика свойств конечных (ограниченных) и постоянных (иммортиализованных) клеточных линий. Способы получения культивируемых животных клеток, создание и особенности существования первичных культур. Клеточная линия, клеточный штамм. Динамика развития клеточных линий и влияние физических, химических и биологических

факторов. Монослойные и суспензионные клеточные культуры. Стратегии иммобилизации клеток. Культура СНО.

Методы получения культивируемых *in vitro* клеток растений. Свойство тотипотентности растительных клеток как основа их биотехнологического применения. Процессы каллусогенеза и формирование первичного каллуса. Особенности роста растительных клеток в культурах. Способы выделения и условия культивирования растительных протопластов. Использование соматической гибридизации для преодоления межвидовых барьеров нескрещиваемости. Особенности метаболизма растительных клеток *in vitro*. Этапы и методы клонального микроразмножения, его достоинства и недостатки.

Тема 2 Прикладные аспекты организации биотехнологического производства

2.1 Общая схема организации биотехнологического процесса. Подготовительный этап

Принципы экономической обоснованности, целесообразного уровня технологических разработок и удешевления биотехнологического производства. Общая характеристика, классификация и основные этапы биотехнологических процессов (upstream and downstream processing). Условия, необходимые для работы биообъектов в биотехнологических системах.

Жизнеобеспечение микроорганизмов и культур клеток высших растений и животных. Классификация питательных сред по назначению, составу и консистенции. Химический состав питательных сред: биогенные элементы, макро- и микроэлементы, факторы роста, индикаторы, антибиотики и др. Последствия субстратного лимитирования и избыточного содержания компонентов питательных сред. Регуляция состава питательной среды и воздействия физических факторов при ферментации. Расчетные и экспериментальные методы составления оптимальных питательных сред.

Критерии выбора метода стерилизации в промышленном производстве. Стерилизация газов, жидкостей, малого и крупного оборудования. Методы стерилизации питательных сред. Принципы расчета режима стерилизации питательных сред в промышленных условиях. Сохранение биологической полноценности сред при их стерилизации. Основные источники контаминации в фармацевтическом производстве. Мероприятия по снижению риска контаминации, проведение операций в асептических условиях, зонирование помещений. Асептика, антисептика, дезинфекция. Проблемы герметизации оборудования и коммуникаций. Стерилизация ферментационного оборудования и коммуникаций. Очистка и стерилизация технологического воздуха. Значение защиты биообъектов от контаминации и предотвращения выброса в окружающую среду.

Многоэтапность подготовки посевного материала, мониторинг и масштабирование инокулята. Типы посевного материала, особенности консервации разных видов посевного материала, сохранение

жизнеспособности и асептики при хранении посевной культуры. Гипотермическое хранение и криоконсервация, гибель клеток при неудачной консервации.

2.2 Культивирование продуцентов. Аппаратурное оформление биотехнологического процесса

Модели роста клеточной культуры. Скорость биохимических реакций в клеточных системах (скорость поглощения субстрата и образования продукта, стехиометрия). Кинетические кривые роста культуры-продуцента в периодических, полупериодических и непрерывных системах, основные параметры роста продуцентов. Взаимосвязь трофо- и идиофазы в процессе культивирования, понятие о первичных и вторичных метаболитах. Выбор сырья с учетом типов питания используемых продуцентов. Влияние условий культивирования на жизнедеятельность и продукционные характеристики продуцентов. Потребность в кислороде и аэрация. Выбор системы ферментации с учетом индивидуальных особенностей продуцента и конечных целей производственного процесса. Предотвращающие сверхпродукцию метаболитов механизмы (субстратная индукция, катаболитная регуляция, регуляция по принципу обратной связи, регуляция аминокислотами синтеза РНК, энергетический контроль, контроль проницаемости) и их обход для получения сверхпродуцентов, метаболическая инженерия. Требования к ферментационному процессу при использовании рекомбинантных штаммов, образующих чужеродные для биообъекта целевые продукты. Исторические аспекты ферментации, основные страны-производители сырья и продуктов биотехнологии.

Твердофазная и жидкофазная, глубинная и поверхностная ферментация. Классификация процессов биосинтеза по технологическим параметрам. Установки для поверхностного культивирования. Дизайн, типы (с механическим и пневматическим перемешиванием, мембранный, с фиксированным и псевдооживленным слоем, волновой) и основные конструкторские детали ферментеров и биореакторов. Системы технологического оснащения биореакторов и ферментеров для оптимизации процесса культивирования. Классификация биореакторных систем и принципы организации материальных потоков при культивировании: периодический, полупериодический, непрерывный (хемостатные и тубулярные процессы), перфузионный. Количественные аспекты процесса ферментации, параметры контроля ферментации. Характеристика процессов перемешивания в биореакторе (модель объемного потока и турбулентности). Влияние параметров процесса (температура, pH, перемешивание, подача кислорода, сила сдвига) на биологические характеристики. Пенообразование и пеногашение при ферментации.

2.3 Выделение и очистка продуктов биотехнологии. Разработка и анализ качества целевого продукта биотехнологии

Выделение, очистка и концентрирование продуктов биотехнологии. Эвристическая классификация операций стадии постферментативной

обработки. Биомасса как целевой продукт. Седиментация, центрифугирование и фильтрация при разделении биомассы и нативного раствора культуральной жидкости.

Модульные единичные операции при выделении продукта (термическая, химическая, ферментативная и осмотическая обработка клеток, экстракция растворителем, разделение фаз жидкость-жидкость, кристаллизация и осаждение, адсорбция, дистилляция, хроматография, мембранная фильтрация и др.). Методы извлечения внутриклеточных продуктов биосинтеза. Разрушение клеточной стенки биообъектов и экстрагирование целевых продуктов. Использование хроматографических методов и мембранных технологий для разделения продуктов биосинтеза.

Выделение продуктов биосинтеза из нативного раствора культуральной жидкости клеток микроорганизмов, высших растений и животных. Факторы, влияющие на выход целевого продукта при постферментативной обработке. Общность методов очистки продуктов биосинтеза и химического органического синтеза на конечных стадиях их получения, очистка метаболитов, белков, липидов, углеводов и нуклеиновых кислот. Высушивание и стабилизация продуктов биосинтеза. Изготовление и стандартизация готовых продуктов, получаемых методами биотехнологии. Определение примесей белков, эндотоксинов и других пирогенных примесей, контаминация микроорганизмами и вирусами. Организация контроля за охраной окружающей среды в условиях биотехнологического производства. Обращение с отходами биотехнологического производства.

Разработка продуктов в биотехнологии, коммерциализация научных открытий, капитальные вложения и инвестиции в биотехнологию, роль регулирующих органов. Отечественные предприятия с производственным циклом, включающим биотехнологический этап. Права интеллектуальной собственности и патентование в биотехнологии.

Тема 3 Частная биотехнология лекарственных средств

3.1 Разработка основанных на биотехнологии лекарственных средств

Биотехнологический лекарственный препарат, оригинальный и биоаналогичный лекарственный препарат. Специфика биотехнологического производства лекарственных средств. Процесс разработки лекарственных средств (система доставки, фармакокинетический и фармакодинамический профили, исследование токсичности, мутагенности, канцерогенности, тератогенности, план доклинических и клинических испытаний, регулирующие органы и нормативная документация). Государственная фармакопея Республики Беларусь. Национальные стандарты и документы, регламентирующие условия производства биотехнологических лекарственных средств в соответствии с нормами и требованиями надлежащей производственной практики (GMP). Основные положения GMP к биотехнологическому производству лекарств.

3.2 Промышленное производство и системы экспрессии рекомбинантных белков. Биотехнология терапевтических ферментов, гормонов, цитокинов, рекомбинантных препаратов крови

Выбор системы экспрессии рекомбинантных терапевтических белков (бактерии, грибы, клеточные культуры трансгенные макроорганизмы). Химическая модификация терапевтических протеинов (пегилирование, гипергликозилирование). Стабилизация белков в растворимой и твердой форме.

Способы получения ферментов для медицинских целей, применение ферментов в терапии. Повышение качества ферментов как лекарственных средств (гарантия высокой степени очистки, отсутствия пирогенных, аллергенных примесей). Рекомбинантные антикоагулянты и тромболитические агенты, механизм действия и физиологическая роль.

Классификация и способы получения гормонов для лекарственных препаратов. Биотехнологическое производство рекомбинантного инсулина, соматотропина и эритропоэтина. Классификация и механизм биологического действия интерлейкинов (цитокинов), интерфероны. Микробиологический синтез интерлейкинов, получение продуцентов методами генетической инженерии.

3.3 Биотехнология получения антибиотиков и препаратов нормобиоты. Иммунобиотехнология препаратов моноклональных антител и вакцинных препаратов

Особенности культивирования продуцентов вторичных метаболитов (идиолитов). Классификация и механизмы действия, биологическая роль антибиотиков. Биотехнологическое производство пенициллина и стрептомицина. Механизмы резистентности бактерий к антибиотикам. Проблема появления антибиотикорезистентных штаммов. Полусинтетические антибиотики. Общие проблемы микробиологии человека. Причины дисбактериоза, препараты нормобиоты.

Основные составляющие и пути функционирования иммунной системы. Механизмы иммунного ответа на конкретный антиген. Сравнительная характеристика первичного и вторичного иммунных ответов. Терапевтические иммунобиотехнологические препараты.

Основные составляющие и пути функционирования иммунной системы. Механизмы иммунного ответа на конкретный антиген. Сравнительная характеристика первичного и вторичного иммунных ответов. Препараты моноклональных антител в терапии и профилактике. Структура и функции антител, взаимодействие антиген-антитело, условия формирования комплексов антиген-антитело. Использование гибридных технологий в создании продуцентов моноклональных антител. Области применения моноклональных антител. Методы анализа, основанные на использовании моноклональных антител, иммуноферментный анализ (ИФА).

Основные типы и состав вакцинных препаратов, вакцинопрофилактика. Классификация вакцин и эволюция поколений вакцинных препаратов

(традиционные, расщепленные/сплит, генетические). Атенуированные и инактивированные вакцины, методы инаktivации, анатоксины. Субъединичные, конъюгированные и рекомбинантные вакцины. ДНК-вакцины, РНК-вакцины и вакцины на основе векторов. Принципиальная схема получения, апробации и внедрения в производственную практику новых вакцин. Повышение иммуногенности вакцин, применение адъювантов.

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКАЯ КАРТА УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЫ

Очная форма получения углубленного высшего образования
с применением дистанционных образовательных технологий (ДОТ)

Номер темы, подтемы	Название темы и подтемы	Количество аудиторных часов					Количество часов УСР	Форма контроля знаний
		Лекции	Практические занятия	Семинарские занятия	Лабораторные занятия	Иное		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
	БИОТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВ	24	–	12	–	–	–	
1	Введение в общую биотехнологию. Продуцент как ключевой объект биотехнологии. Методы получения оптимального продуцента							
1.1	История развития и объекты биотехнологии	1 (ДОТ)						Устный опрос
1.2	Основы молекулярной биологии и биотехнологии. Полимеразная цепная реакция	3 (ДОТ)						Решение ситуационных задач
1.3	Микробные и клеточные культуры в биотехнологическом производстве. Способы совершенствования продуцентов биологически активных веществ. Генетическая инженерия в конструировании продуцентов	4		2 (ДОТ)				Комплексная контрольная работа

2	Прикладные аспекты организации биотехнологического производства							
2.1	Общая схема организации биотехнологического процесса. Подготовительный этап	4						Устный опрос
2.2	Культивирование продуцентов. Аппаратурное оформление биотехнологического процесса	4		4				Решение ситуационных задач
2.3	Выделение и очистка продуктов биотехнологии. Разработка и анализ качества целевого продукта биотехнологии	2		4				Комплексная контрольная работа
3	Частная биотехнология лекарственных средств							
3.1	Разработка основанных на биотехнологии лекарственных средств	1 (ДОТ)						Устный опрос
3.2	Промышленное производство и системы экспрессии рекомбинантных белков. Биотехнология терапевтических ферментов, гормонов, цитокинов, рекомбинантных препаратов крови	2 (ДОТ)						Устный опрос
3.3	Биотехнология получения антибиотиков и препаратов нормобиоты. Иммунобиотехнология препаратов моноклональных антител и вакцинных препаратов	3 (ДОТ)		2 (ДОТ)				Устный опрос

ИНФОРМАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Основная литература

1. Луканин, Александр Васильевич. Инженерная биотехнология: основы технологии микробиологических производств: учебное пособие / А. В. Луканин. – Москва: ИНФРА-М, 2024. – 304 с.
2. Якупов, Талгат Равилович. Молекулярная биотехнология: учебник для вузов / Т. Р. Якупов, Т. Х. Фаизов. – 3-е изд., стер. – Санкт-Петербург: Лань, 2021. – 160 с.
3. Фармацевтическая биотехнология: пособие / [Д. В. Моисеев и др.]; под ред. Д. В. Моисеева; М-во здравоохранения Республики Беларусь, УО «Витебский гос. медицинский ун-т», Кафедра стандартизации лекарственных средств с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров. – Витебск: ВГМУ, 2020. – 292 с.

Дополнительная литература

1. Новиков, Дмитрий Алексеевич. Фармацевтическая биотехнология: пособие для студ. учреждений высш. образования, обуч. по спец. 1-31 01 02 «Биохимия» / Д. А. Новиков; БГУ. – Минск: БГУ, 2018. – 343 с.
2. Государственная фармакопея Республики Беларусь: разработана на основе Европейской Фармакопеи (ГФ. РБ II): в 2 т. Т. 1: Общие методы контроля качества лекарственных средств: введено в действие с 1 января 2013 года приказом Министерства здравоохранения РБ от 25 апреля 2012 года № 453 / М-во здравоохранения РБ, Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; [под общ. ред. А. А. Шерякова]. – Молодечно: [б. и.], 2013. – 1217 с.
3. Чхенкели, Вера Александровна. Биотехнология: учебное пособие / В. А. Чхенкели. – Санкт-Петербург: Проспект науки, 2024. – 336 с.
4. Шмид, Рольф. Наглядная биотехнология и генетическая инженерия = Taschenatlas der Biotechnologie und Gentechnik / Р. Шмид; пер. с нем. А. А. Виноградовой и А. А. Синюшина; под ред. Т. П. Мосоловой и А. А. Синюшина. – 3-е изд., испр. – Москва: Лаборатория знаний, 2020. – 324 с.
5. Загоскина, Наталья Викторовна. Генетическая инженерия: учебник и практикум для вузов, для студентов, обучающихся по естественнонаучным направлениям / Н. В. Загоскина, Л. В. Назаренко. – Москва: Юрайт, 2023. – 118 с.
6. Совик, Людмила Егоровна. Бизнес-планирование в биотехнологии: практикум: специальность 1-31 81 11 «Прикладная биотехнология» / Л. Е. Совик; М-во образования Республики Беларусь, УО «Полесский гос. ун-т». – Пинск: ПолесГУ, 2019. – 48 с.

Электронные издания

1. Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза [Электронный ресурс]: решение совета евразийской экономической комиссии, 3 ноября 2016 г., № 77 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91600332>
2. Раздел «Биотехнологии» [Электронный ресурс] // Научно-популярный сайт «Биомолекула». – Режим доступа: <https://biomolecula.ru/themes/techno>
3. The National Center for Biotechnology Information [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

Перечень рекомендуемых средств диагностики и методика формирования итоговой отметки

Текущая аттестация обучающихся по учебной дисциплине может осуществляться с использованием следующих средств диагностики:

1. Устный опрос по отдельным темам;
2. Решение ситуационных задач по отдельным темам;
3. Комплексные контрольные работы по темам 1 и 2.

Комплексные контрольные работы включают задания как открытого, так и закрытого типа и позволяют проконтролировать уровень подготовки каждого обучающегося и обратить внимание на отдельные вопросы, которые вызывают затруднение или были неудовлетворительно усвоены, что обеспечивает эффективное освоение учебного материала при подготовке к промежуточной аттестации в форме экзамена.

К промежуточной аттестации допускаются обучающиеся с удовлетворительными отметками текущей аттестации (4 и более балла). При формировании итоговой отметки используется рейтинговая система оценки знаний обучающегося, дающая возможность проследить и оценить динамику процесса достижения целей обучения. Рейтинговая система предусматривает использование весовых коэффициентов для текущего контроля знаний и текущей аттестации студентов по дисциплине.

Формирование отметки за текущую аттестации:

- устный опрос, решение ситуационных задач – 20 %;
- выполнение комплексной контрольной работы по теме 1 – 30 %;
- выполнение комплексной контрольной работы по теме 2 – 50 %.

Итоговая отметка по учебной дисциплине рассчитывается на основе отметках текущей и промежуточной аттестации с учетом их весовых коэффициентов, при условии получения отметки промежуточной аттестации не ниже 4 баллов. Весовой коэффициент отметки текущей аттестации составляет 50 %, промежуточной аттестации – 50 %.

Примеры ситуационных задач

1. Как изменится структура белка, если из участка гена – 3`-dNdNdNdNdNdNdNdNdN-5` удалить n-ой и m-ый от 3`-конца нуклеотиды?
2. Гаплоидный (одинарный) геном человека содержит около $3,1 \times 10^9$ нуклеотидных пар ДНК. Если вы порежете человеческую ДНК рестрикционным ферментом X, узнающим гексамерную последовательность dNdNdNdNdNdN, то сколько различных рестрикционных фрагментов будет получено?
3. Обоснуйте технологию изготовления и рассчитайте режим тепловой стерилизации для питательной среды объемом X (м³), предназначенной для культивирования продуцента. Состав питательной среды: А, - г/л; В, - г/л; С, - г/л; D, - г/л; E, - г/л; дист. Н₂O, до 1 л.

4. Масса стерилизуемой среды А (кг). Нагревание ведется от В (°С) до температуры стерилизации С (°С) в течении D (мин) со скоростью Е (мин) в минуту. Выдерживание F (°С) составляет G (мин). Охлаждение от С (°С) до В (°С) происходит в течении H (мин). Концентрация спорового материала в среде I (ед/г). Рассчитайте, обеспечивает ли выбранный режим полную стерилизации среды.

Примерный план семинарских занятий

1. Генетическая/генная инженерия (технология рекомбинантных ДНК) как способ направленного совершенствования биотехнологических продуцентов. Основные инструменты генной инженерии (устный опрос, решение ситуационных задач) – 2 часа.
2. Организация биотехнологического производства. Подготовительный этап и ферментация в биотехнологическом процессе. Конструирование питательных сред (устный опрос, просмотр учебного фильма) – 4 часа.
3. Мероприятия по снижению риска контаминации, методы стерилизации. Соблюдение правил асептики при биотехнологическом производстве. Методы выделения и очистки целевых продуктов биотехнологии (решение ситуационных задач) – 4 часа.
4. Ключевые аспекты частной биотехнологии лекарственных средств. Производство антибиотических веществ и проблема появления антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов. Современное развитие и перспективы иммунобиотехнологии (устный опрос) – 2 часа.

Описание инновационных подходов и методов к преподаванию учебной дисциплины

При организации образовательного процесса используются **практико-ориентированный подход**, который предполагает:

- освоение учебного материала через решение ситуационных задач;
- приобретение навыков эффективного выполнения разных видов профессиональной деятельности;
- использование способов оценивания, фиксирующих сформированность профессиональных компетенций.

При организации образовательного процесса также используется **метод анализа конкретных ситуаций (кейс-метод)**, который предполагает:

- приобретение обучающимся знаний и умений для решения практических задач и развития инновационной восприимчивости и способности к инновационной деятельности;
- анализ ситуации, используя профессиональные знания, собственный опыт, дополнительную литературу и иные источники.

Методические рекомендации по организации самостоятельной работы обучающихся

При изучении учебной дисциплины до сведения обучающихся вначале семестра доводится информация, которая включает методы и формы проведения текущей аттестации и правила формирования итоговой отметки.

Для организации самостоятельной работы обучающихся по учебной дисциплине следует использовать современные информационные ресурсы: разместить на образовательном портале вопросы для подготовки к экзамену, вопросы для самоконтроля, список рекомендуемой литературы, информационных ресурсов и др.

Эффективность самостоятельной работы обучающихся проверяется в ходе текущей аттестации (устный опрос, решение ситуационных задач, комплексная контрольная работа). Для общей оценки качества усвоения обучающимися учебного материала рекомендуется использование рейтинговой системы. Обучающиеся также могут использовать материалы созданного на портале educhem.bsu.by курса «Биотехнология лекарств».

Примерный перечень вопросов к экзамену

1. Краткая история и современные тренды в биотехнологии. Определение термина «биотехнология». Задачи биотехнологии и связь с фундаментальными и прикладными дисциплинами. Биообъекты биотехнологии. Основные отличия прокариотических и эукариотических организмов. Промышленные (*Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae*) и непromышленные штаммы микроорганизмов.

2. Основные классы гетерополимерных биомолекул (нуклеиновые кислоты и белки). Репликация как процесс биосинтеза молекул ДНК по полуконсервативному механизму, значение репликации для функционирования клетки.

3. Полимеразная цепная реакция как метод амплификации целевых фрагментов нуклеиновых кислот. Общая схема и компоненты проведения ПЦР. ПЦР с применением обратной транскриптазы. Автоматизация и области применения ПЦР. Химический синтез ДНК: амидофосфитный метод синтеза олигонуклеотидов.

4. Транскрипция как процесс биосинтеза молекул РНК, этапы транскрипции, модификация эукариотической мРНК, значение транскрипции для функционирования клетки. Трансляция как процесс биосинтеза молекул белка, регуляторные трансляционные последовательности в составе нетранслируемых регионов (UTR) в молекуле мРНК, основные этапы трансляции, основные компоненты трансляционного комплекса. Посттрансляционная модификация белка.

5. Генетический код как универсальный механизм перевода последовательности дезоксирибонуклеотидов в последовательность

аминокислот. Особенности организации генетического материала у бактерий и эукариот. Уровни регуляции экспрессии генов прокариот и эукариот. Оперонная модель регуляции транскрипции прокариот (модель Ф. Жакоба и Ж. Моно). Позитивная и негативная регуляция индуцибельного лактозного оперона *E. coli*.

6. Выделение и способы хранения штаммов микроорганизмов, коллекции микроорганизмов. Уровни биологической безопасности, патогенные и непатогенные микроорганизмы. Выбор исходного штамма-продуцента, требования к промышленным штаммам. Усовершенствование штаммов микроорганизмов с применением мутагенеза и последующей селекцией. Физические и химические мутагенные факторы и механизм их действия на ДНК.

7. Мутагенез *in vivo* и *in vitro*, метод гибридизации. Пути отбора мутантов с повышенным уровнем продукции. Технология рекомбинантных ДНК как способ конструирования и совершенствования продуцентов, области применения генной инженерии. Основные инструменты генетической инженерии. Основные этапы создания продукта рекомбинантной ДНК.

8. Ферменты, действующие на ДНК как инструменты для генно-инженерных манипуляций. Сайты рестрикции, палиндромные последовательности и линкеры. Инженерная рестрикционная система CRISPR/Cas9 для целенаправленного редактирования генома.

9. Векторные системы: клонирующие векторы и векторы экспрессии. Векторы для экспрессии в прокариотических и эукариотических системах. Обязательные требования к векторам. Плазмиды как внехромосомные генетические элементы, классификация плазмид по функциям, однокопийные и мультикопийные плазмиды. Космида, функциональная значимость *cis*-сайтов ДНК бактериофага λ . Вирусные векторы на основе бактериофагов λ и M13, и полиомавируса SV40.

10. Геномные библиотеки. Методы клонирования генов с использованием метода ПЦР и векторных систем. Методы введения рекомбинантной ДНК в реципиентную клетку. Методы идентификации и выделения клонов, содержащих рекомбинантную ДНК и заданный структурный ген. «Бело-голубой» скрининг на примере плазмиды pUC.

11. Проблемы экспрессии чужеродных генов в микроорганизмах. Способы обеспечения возможности экспрессии генов млекопитающих в микробной клетке. Стабилизация чужеродных белков в клетках. Закономерности роста и развития культур клеток млекопитающих. Особенности поведения и развития нормальных, трансформированных и опухолевых клеток. Характеристика свойств конечных и постоянных клеточных линий. Монослойные и суспензионные клеточные культуры. Стратегии иммобилизации клеток. Культура СНО.

12. Свойство тотипотентности растительных клеток как основа их биотехнологического применения. Особенности роста и метаболизма

растительных клеток в культурах, процессы каллусогенеза. Способы выделения и условия культивирования растительных протопластов. Достоинства и недостатки клонального микроразмножения.

13. Специфика и принципы биотехнологического производства. Общая характеристика, классификация и основные этапы биотехнологических процессов. Условия, необходимые для работы биообъектов в биотехнологических системах. Классификация и требования, предъявляемые к питательным средам. Сохранение биологической полноценности сред при их стерилизации.

14. Методы стерилизации и принципы расчета режима стерилизации питательных сред. Мероприятия по снижению риска контаминации, проведение операций в асептических условиях. Очистка и стерилизация технологического воздуха. Значение защиты биообъектов от контаминации и предотвращения выброса в окружающую среду.

15. Многоэтапность подготовки посевного материала. Виды посевного материала и особенности культивирования различных типов посевного материала. Консервация и хранение чистых культур-продуцентов.

16. Кинетические кривые роста культуры-продуцента в закрытых системах. Влияние условий культивирования на жизнедеятельность и характеристики продуцентов. Трофо- и идиофаза. Классификация процессов ферментации. Выбор системы ферментации с учетом индивидуальных особенностей продуцента и конечных целей производственного процесса. Метаболическая инженерия в получении сверхпродуцентов.

17. Аппаратурное оформление биотехнологического процесса. Дизайн, типы и основные конструкторские детали ферментеров и биореакторов. Классификация биореакторных систем и принципы организации материальных потоков при культивировании. Ферментеры для культур микроорганизмов и биореакторы для клеточных культур. Влияние параметров процесса на биологические характеристики.

18. Установки для поверхностного культивирования. Стерилизация оборудования и коммуникаций. Аэрация при ферментации, очистка и стерилизация воздуха. Пенообразование и пеногашение при ферментации. Особенности культивирования клеток животного происхождения.

19. Эвристическая классификация операций этапа постферментационной обработки. Биомасса как целевой продукт. Разделение биомассы и нативного раствора культуральной жидкости. Модульные единичные операции при выделении продукта. Методы извлечения внутриклеточных продуктов биосинтеза. Факторы, влияющие на выход целевого продукта при постферментативной обработке.

20. Высушивание и стабилизация продуктов биосинтеза. Определение примесей белков, эндотоксинов и других пирогенных примесей, контаминация микроорганизмами и вирусами. Организация контроля за охраной окружающей среды в условиях биотехнологического производства. Разработка продуктов в биотехнологии, коммерциализация научных

открытий, капитальные вложения и инвестиции в биотехнологию, роль регулирующих органов.

21. Процесс разработки биотехнологического лекарственного препарата, оригинальный и биоаналогичный лекарственный препарат. Права интеллектуальной собственности и патентование в биотехнологии. Национальные стандарты и документы, регламентирующие условия производства биотехнологических лекарственных средств.

22. Выбор системы экспрессии рекомбинантных терапевтических белков. Химическая модификация терапевтических протеинов. Стабилизация белков в растворимой и твердой форме. Способы получения ферментов для медицинских целей, применение ферментов в терапии. Рекомбинантные антикоагулянты и тромболитические агенты, механизм действия и физиологическая роль. Имобилизованные ферменты как биокатализаторы.

23. Биотехнологическое производство рекомбинантного инсулина, соматотропина и эритропоэтина. Классификация и механизм биологической действия интерлейкинов (цитокинов), интерфероны. Микробиологический синтез интерлейкинов, получение продуцентов методами генетической инженерии.

24. Биотехнология получения вторичных метаболитов. Терапевтический потенциал соединений с антибиотической активностью. История открытия, классификация и механизмы действия антибиотиков. Биотехнологическое производство пенициллина и стрептомицина. Проблема формирования резистентности к антибиотикам.

25. Общие проблемы микроэкологии человека. Причины дисбактериоза, препараты нормобиоты. Механизмы иммунного ответа на конкретный антиген. Сравнительная характеристика первичного и вторичного иммунных ответов. Иммунитет к инфекциям, вакцинопрофилактика. Терапевтические иммунобиотехнологические препараты.

26. Препараты моноклональных антител в терапии и профилактике. Структура и функции антител, взаимодействие антиген-антитело, условия формирования комплексов антиген-антитело. Использование гибридомных технологий в создании продуцентов моноклональных антител. Области применения моноклональных антител, иммуноферментный анализ.

27. Основные типы и состав вакцинных препаратов, вакцинопрофилактика. Классификация вакцин и эволюция поколений вакцинных препаратов. Атенуированные и инактивированные вакцины, методы инаktivации, анатоксины. Субъединичные, конъюгированные и рекомбинантные вакцины.

28. ДНК-вакцины, РНК-вакцины и вакцины на основе векторов. Принципиальная схема получения, апробации и внедрения в производственную практику новых вакцин. Повышение иммуногенности вакцин, применение адъювантов.

ПРОТОКОЛ СОГЛАСОВАНИЯ УЧЕБНОЙ ПРОГРАММЫ УВО

Название учебной дисциплины, с которой требуется согласование	Название кафедры	Предложения об изменениях в содержании учебной программы по изучаемой дисциплине	Решение, принятое кафедрой, разработавшей учебную программу (с указанием даты и номера протокола)
Отсутствует			

ДОПОЛНЕНИЯ И ИЗМЕНЕНИЯ К УЧЕБНОЙ ПРОГРАММЕ УВО

«Биотехнология лекарств»

на ____ / ____ учебный год

№ п/п	Дополнения и изменения	Основание

Учебная программа пересмотрена и одобрена на заседании кафедры радиационной химии и химико-фармацевтических технологий химического факультета Белорусского государственного университета (протокол № ____ от _____ г.)

Заведующий кафедрой

(ученая степень, ученое звание)

(подпись)

(И.О.Фамилия)

УТВЕРЖДАЮ

Декан факультета

(ученая степень, ученое звание)

(подпись)

(И.О.Фамилия)