

Министерство образования Российской Федерации

Примерная программа по дисциплине

БИОТЕХНОЛОГИЯ

Для специальности:
040500 - Фармация

Москва
2003

Министерство образования Российской Федерации

Составлена в соответствии с Государственными образовательными стандартами по соответствующим специальностям высшего профессионального медицинского и фармацевтического образования

УТВЕРЖДАЮ

Руководитель Департамента образовательных программ и стандартов профессионального образования

Минобразования России

2003 г.

В.И. Кужалин



ОДОБРЕНО

Заместитель председателя совета учебно-методического объединения по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России, проректор

ММА им. И.М. Сеченова

2003 г.

И.Н. Денисов



СОГЛАСОВАНО

Руководитель Департамента образовательных медицинских учреждений и кадровой политики Минздрава России

2002 г.

Н.Н. Володин

Н.Н. Володин



Примерная программа по дисциплине
БИОТЕХНОЛОГИЯ

Для специальности:
040500 - Фармация

Москва 2003

ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

Примерная программа по дисциплине "Биотехнология" составлена в

соответствии с Государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования по специальности 040500 - Фармация.

Дисциплина "Биотехнология" излагает современное состояние важного направления научно-технического прогресса в фармации и медицине - получения с помощью макро- и микроорганизмов и промышленных биокаatalизаторов (ферментов) лекарственных средств.

Изучение этой дисциплины связан с тем, что провизору необходимо знать основы получения с помощью биотехнологии широко применяемых в медицине групп лекарственных веществ, таких как антибиотики, ферменты, гормоны, витамины и др. Предусматривается получение знаний, умений и практических навыков при биотехнологическом способе производства, способов биосинтеза, контроля, выделения и очистки лекарственных средств, знание процессов и аппаратов, используемых для этих целей, знание технологии лекарств.

Биотехнологическое производство основано на использовании в качестве биологических объектов ферментов, клеток микроорганизмов, растительных и животных клеток и тканей.

Данная программа предполагает, что студенты имеют фундаментальную подготовку по теоретическим и практическим разделам медико-биологических, химических и фармацевтических дисциплин: химии, биохимии, микробиологии с основами генетики, ботаники, фармакогнозии, технологии лекарств и др.

В процессе проведения занятий студенты знакомятся не только с теорией, но и выполняют лабораторные работы, закрепляют свои знания, связывая их с предстоящей практической деятельностью в области фармацевтической и медицинской биотехнологии. На занятиях излагаются основные биотехнологические способы производства лекарств, профилактических и диагностических препаратов.

В программе достаточно полно отражены основные концепции фармацевтической науки и технологии лекарств.

Данная дисциплина предназначена для подготовки провизора» общего профиля.

Содержание изложено с учетом современных требований качества, предъявляемых ВОЗ к биотехнологическим лекарственным средствам, в том числе продуктам генной инженерии.

1. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ДИСЦИПЛИНЫ

Целью изучения дисциплины является формирование системных знаний, умений и навыков по разработке получения методами биосинтеза,

биологической трансформации и комбинацией методов биологической и химической трансформации субстанций лекарственных препаратов, лекарственных средств, а также профилактических и диагностических средств. Целью также является формирование у провизоров системных знаний по обращению, включая хранение и транспортировку, пользование информацией и передачу информации о биотехнологических препаратах потребителям.

Задачами биотехнологии как профильной учебной дисциплины являются:

- обучение студентов деятельности провизора, исходя из знания основ молекулярной биологии и генетики продуцентов, совершенствования производства методами генетической инженерии и инженерной энзимологии, знания фундаментальных основ методов контроля качества и подлинности препаратов, получаемых биотехнологическими методами;

- формирование у студентов практических умений и навыков изготовления биотехнологических лекарственных препаратов, оценки качества сырья, питательных сред, полупродуктов и целевых продуктов;

- выработка у студентов способности правильно оценивать соответствие биотехнологического производства правилам GMP, соответствие требованиям экологической безопасности, применительно к используемым на производстве биообъектам - продуцентам и целевым продуктам. Выработка правильной ориентации при оценке качества рекомбинантных белков как лекарственных препаратов;

- выработка у студентов умений и навыков пользования иммуноферментными и радиоиммунными методами определения биологически активных веществ.

2. ТРЕБОВАНИЯ К УРОВНЮ ОСВОЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ

Студент должен знать и уметь использовать:

1) современные достижения фундаментальных биологических наук и биомедицинских технологий;

2) концепцию видоспецифичности лекарственных веществ, особенно высокомолекулярных;

3) новые парадигмы химиотерапии и принципы комбинаторной химии;

4) инновационные пути создания лекарственных веществ на основе использования данных геномики, протеомики и биоинформатики;

5) основные нормативные документы, относящиеся к производству, контролю качества, соблюдению экологической безопасности, хранению, международным и отечественным стандартам применительно к получаемым биотехнологическими методами лекарственным средствам, а также биообъектам - их продуцентам.

Студент должен уметь:

1) определять доброкачественность микроорганизмов-продуцентов методом микроскопии, определения концентрации жизнеспособных клеток и их ферментативной активности. Обеспечить требуемые условия хранения промышленных штаммов;

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

3) поддерживать оптимальные условия для биосинтеза целевого продукта и решать ситуационные задачи при отклонениях от этих условий;

4) обеспечивать условия асептического проведения технологического процесса;

5) оценивать применяемые на производстве и в лаборатории методы работы с рекомбинантными штаммами;

6) проводить выделение и очистку лекарственных веществ из биомассы и культуральной жидкости;

7) осуществлять постадийный контроль и стандартизацию получаемых препаратов (определение антимикробной активности антибиотиков, активности ферментных препаратов, жизнеспособности микроорганизмов);

8) получать готовые лекарственные формы и диагностические препараты (наборы) из лекарственных веществ микробиологического происхождения;

9) осуществлять анализ биологически активных соединений методом иммуноферментного анализа;

10) проводить исследования по совершенствованию биотехнологического процесса;

11) информировать врачей лечебно-профилактических учреждений о лечебных и диагностических препаратах (тест-системах);

12) выбирать оптимальные условия хранения лечебно-диагностических препаратов и оценивать их качество в процессе длительного хранения;

13) обеспечивать соблюдение правил промышленной гигиены, охраны окружающей среды, охраны труда и техники безопасности.

Студент должен иметь навыки:

- практической работы с НТД: лабораторными, опытно-промышленными регламентами и др.;

- определения биологической активности антибиотиков, витаминов, гормонов, рекомбинантных белков и иммунобиопрепаратов;

- эксплуатации биореакторов и корректирования технологических параметров ферментации.

Студент должен иметь представление:

- об основных направлениях развития биотехнологии;

- о технико-экономических особенностях биотехнологических процессов;

- о ресурсах природных биоценозов как источника биологически активных веществ;

- об эволюции биосферы в результате антропогенной деятельности и о путях воздействия на этот процесс.

Основные знания, необходимые для изучения дисциплины:

- высшая математика (вариационная статистика; планирование эксперимента);

- физика (физические механизмы: мутагенного действия, стерилизации, ферментационных процессов, выделения и очистки целевых продуктов и др.);

- химия и др. предметы - в объеме, предусматриваемом утвержденными программами обучения для фармацевтических факультетов.

3. ОБЪЕМ ДИСЦИПЛИНЫ И ВИДЫ УЧЕБНОЙ РАБОТЫ

Для специальности
040500 - Фармация

В соответствии с Государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования для специальности 040500 - фармация и учебным планом, часы, выделенные на изучение дисциплины, распределяются следующим образом:

№ п/п	Вид учебной работы	Всего часов	Семестры
1	Общая трудоемкость	153	9
2	Аудиторные занятия	102	*
3	Лекции	34	*
4	Практические занятия	68	*
5	Лабораторные работы		
6	Самостоятельная работа	51	*
7	Курсовая работа		
8	Другие виды самостоятельной		
9	Вид итогового контроля	Экзамен	*

4.СОДЕРЖАНИЕ ДИСЦИПЛИНЫ

4.1. Разделы дисциплины и виды занятий.

Тематический план лекций по биотехнологии

1. Введение в биотехнологию. История развития. Биотехнология лекарственных средств.

Биотехника. Связь биотехнологии с фундаментальными науками второй половины XX века. Биомедицинские технологии (понятие).

2.Биообъекты как средство производства лекарственных, профилактических и диагностических средств. Макроорганизмы, микроорганизмы. Ферменты как промышленные биокатализаторы.

3.Совершенствование биообъектов методами мутагенеза и селекции
Совершенствование биообъектов методами клеточной инженерии.

4.Создание новых биообъектов методами клеточной и генетической инженерии (технология рекомбинантной ДНК). Последовательность операций, осуществляемых биотехнологом - генным инженером.

5.Геномика и ее значение для поиска новых лекарств. Структурная, сравнительная и функциональная геномика. Международные базы данных и их использование через систему интернет. Протеомика, ее методы и значение для поиска новых лекарств.

6.Слагаемые биотехнологического процесса. Структура биотехнологического производства. Ферментеры. Технологические параметры биосинтеза.

7.Инженерная энзимология. Имобилизованные клетки и ферменты в биотехнологическом производстве. Биореакторы.

8.Механизмы регуляции биосинтеза первичных метаболитов (используемых как лекарственные средства). Управление процессом.

9.Механизмы регуляции биосинтеза вторичных метаболитов. Управление процессом.

10.Рекомбинантные белки и полипептиды. Инсулин. Интерфероны. Гормон роста. Эритропоэтин. Пептидные факторы роста. Видоспецифичность. Традиционные и генно-инженерные методы получения. Особенности контроля качества. Методы определения (применительно к инсулину).

11.Единая система GLP, GCP и GMP при внедрении в практику и производство лекарственных препаратов. Особенности GMP применительно к биотехнологическому производству.

12.Плазмозамещающие растворы. Перевязочные средства с иммобилизованными ферментами и антибиотиками.

13.Иммунобиотехнология. Иммуные сыворотки. Вакцины. Рекомбинантные вакцины.

14. Биотехнология при решении проблем экологии и ликвидации антропогенных воздействий на среду. Сигнально-коммуникативные молекулы. Феромоны и др. Их роль в экологических процессах. Возможности использования.

15. Перспективы развития биотехнологии в XXI веке. Сочетание биосинтеза, оргсинтеза, химической и биологической трансформации при создании современных лекарственных средств. Биотехнологические продукты новых поколений.

Некоторые темы программы могут быть вынесены на самостоятельное изучение, так как в учебниках и монографиях они достаточно широко освещены.

Практические занятия по биотехнологии проводятся по схеме, максимально отражающей условия производства и позволяют проследить весь биотехнологический процесс производства лекарственных средств.

Примерный тематический план практических занятий по биотехнологии

1. Скрининг продуцентов биологически активных веществ (антибиотики, ингибиторы ферментов, иммунодепрессанты и др.) из почвенных микроорганизмов. Последовательность стадий.

Определение антимикробной активности антибиотиков.

2. Регуляция биосинтеза БАВ в условиях производства. Ферментаторы (ферментеры). Решение ситуационных задач (при нарушении оптимальных условий биосинтеза).

3. Ферменты медицинского назначения. Методы выделения и оценки ферментов микробного происхождения. Лекарственные формы.

4. Методы иммобилизации ферментов и целых клеток. Включение в альгинатный гель пенициллин ацилазы *E.coli*. Получение 6-АПК из пенициллина.

5. Рекомбинантные белки. Осмотр полупромышленной установки получения генно-инженерного инсулина. Схема получения. Цех подготовительных операций. Цех ферментации. Цех выделения и очистки. Контроль. Обеспечение безопасности окружающей среды (воздух, стоки и т.д.).

6. Коллоквиум. Письменный и устный опрос. Семинарское занятие.

7. Культивирование растительных клеток. Каллусные и суспензионные культуры. Методы получения и контроля культур.

8. Получение лекарственных веществ на основе растительных культур тканей.

9. Получение витаминов и коферментов биотехнологическими методами. Определение суммарного количества каротиноидов в культуре микроорганизма.

10. Получение аминокислот биотехнологическими методами. Конструирование штаммов-продуцентов и оптимизация условий ферментации.

11. Нормофлоры. Выращивание. Контроль. Суспензия клеток. Липофильно высушенные препараты.

12. Микробиологическая трансформация стероидов. Иммобилизация биокатализаторов.

13. Коллоквиум. Письменный и устный опрос. Семинарское занятие.

14. Получение моноклональных антител. Иммуноферментный анализ. Диагностика ранних сроков беременности по содержанию хорионического гонадотропина с помощью коммерческих тест-систем.

15. Осмотр опытно-промышленной установки ИБХ РАН по производству генно-инженерного интерферона; учебные кинофильмы (ИБХ РАН). Зачет.

БИОТЕХНОЛОГИЯ

1. ОБЩАЯ БИОТЕХНОЛОГИЯ

Введение. Биотехнология как наука и сфера производства. Краткая история развития биотехнологии. Биотехнология и фундаментальные дисциплины.

Современная биотехнология как одно из основных направлений научно-технического прогресса. Биотехнологизация народного хозяйства. Биотехнология и энергетика. Биотехнология и природные ресурсы. Применение биотехнологических методов в горнодобывающей, нефтедобывающей и нефтеперерабатывающей промышленности. Химическая технология и биотехнология. Комбинирование биосинтеза и оргсинтеза при многостадийном получении полупродуктов и целевых продуктов. Биотехнология и новые методы анализа и контроля. Биосенсоры. Биодатчики. Новые материалы (биополимеры и др.), получаемые биотехнологическими методами.

Биотехнология и интенсификация сельскохозяйственного производства. Повышение продуктивности сельскохозяйственных растений и животных. Новые методы культивирования растений. Новые виды кормов. Биотехнология и шндевая промышленность. Совершенствование путей переработки сельскохозяйственных продуктов. Новые разновидности пищевых продуктов.

Пути решения проблем экологии и охраны окружающей среды методами биотехнологии. Переработка и утилизация промышленных отходов. Очистка промышленных стоков. Биодegradация ксенобиотиков.

Биотехнология и медицина. Получение биотехнологическими методами лекарственных, профилактических и диагностических препаратов. Биотехнология и понимание основ патологии инфекционных, онкологических и наследственных заболеваний.

Биообъекты как средство производства лекарственных, профилактических и диагностических препаратов. Классификация биообъектов.

Макробиообъекты животного происхождения. Человек как донор. Человек как объект иммунизации и донор. Млекопитающие, птицы, рептилии, рыбы, насекомые, паукообразные, морские беспозвоночные. Культуры тканей человека и других млекопитающих. Основные группы получаемых биологически активных веществ.

Биообъекты растительного происхождения. Дикорастущие, платационные растения. Водоросли. Культуры растительных тканей. Основные группы получаемых биологически активных веществ.

Биообъекты - микроорганизмы. Эукариоты (простейшие, грибы, дрожжи). Прокариоты (актиномицеты, эубактерии). Вирусы. Основные группы получаемых биологически активных соединений.

Биообъекты - макромолекулы с ферментативной активностью.

Промышленные биокатализаторы на основе индивидуальных ферментов и мультиферментных комплексов. Биоконверсия (биотрансформация) при получении гормонов, простаноидов, витаминов, антибиотиков и других биологически активных веществ.

Генетические основы совершенствования биообъектов

Пути и методы, используемые при получении более продуктивных биообъектов и биообъектов с другими качествами, повышающими возможность их использования в промышленном производстве (устойчивость к инфекциям, рост на менее дефицитных средах, большее соответствие требованиям промышленной гигиены и т.д.).

Традиционные методы селекции. Вариационные ряды. Отбор спонтанных мутаций. Мутагенез и селекция. Физические и химические мутагены и механизм их действия. Классификация мутаций. Проблемы генетической стабильности мутантов по признаку образования целевого биотехнологического продукта.

Клеточная инженерия и использование ее методов в создании микроорганизмов и клеток растений - новых продуцентов биологически активных (лекарственных) веществ. Протопластирование и слияние (фузия) протопластов микроорганизмов и растений. Возможность межвидового и межродового слияния. Гибриды, получаемые после слияния протопластов и регенерации клеток. Слияние протопластов и получение новых гибридных молекул в качестве целевых продуктов. Протопластирование и активация "молчащих генов". Возможности получения новых биологически активных веществ за счет активации "молчащих генов". Методы клеточной инженерии применительно к животным клеткам. Гибридомы. Значение гибридом для производства современных диагностических препаратов.

Генетическая инженерия и создание с помощью ее методов продуцентов новых лекарственных веществ. Основные принципы технологии рекомбинантной ДНК. Внехромосомные генетические элементы - плазмиды и их функции у микроорганизмов, используемых в биотехнологических процессах. Основные физико-химические характеристики плазмид. Взаимодействие плазмид с геномом хозяина. Роль плазмидной и фаговой ДНК в генетическом конструировании продуцентов биологически активных веществ. Транспозоны и их использование в конструировании продуцентов. Направленный мутагенез (*in vitro*) и его значение при конструировании продуцентов.

Понятие вектора в генетической инженерии. Векторные молекулы на основе плазмидной и фаговой ДНК. Химический синтез фрагментов ДНК. Методы секвенирования (определения последовательности нуклеотидов). Химический синтез гена.

Ферменты, используемые в генетической инженерии. Рестриктазы. Классификация и специфичность. Формирование "липких концов". Рестриктаза E.coli R1 и распознаваемая ею последовательность нуклеотидов. Лигазы и механизм их действия.

Последовательность операций при включении чужеродного гена в векторную молекулу. Перенос вектора с чужеродным геном в микробную клетку. Компетентные клетки.

Генетические маркеры. Методы идентификации и изоляции клонов с рекомбинантной ДНК.

Проблемы экспрессии чужеродных генов в микроорганизмах. Гены животной клетки; экзон, интроны. Обеспечение возможности экспрессии генов млекопитающих в микробной клетке. Обратная транскриптаза.

Способы преодоления барьеров на пути экспрессии чужеродных генов. Стабилизация чужеродных белков (целевых продуктов) в клетке. Генетические методы, обеспечивающие выделение чужеродных белков в среду.

Микроорганизмы различных систематических групп: дрожжи, эубактерии, актиномицеты и др. как хозяева при экспрессии чужеродных генов. Специфические проблемы генетической инженерии при создании новых продуцентов белковых веществ, первичных и вторичных метаболитов как целевых биотехнологических продуктов.

Геномика. Полное секвенирование генома. Значение международного проекта "Геном человека" в медико-биологическом аспекте. Выявление house keeping генов и генов у патогенных микроорганизмов. Поиск новых мишеней на основе продуктов и генов для антимикробных веществ и создание новых лекарственных препаратов.

Протеомика. Совершенствование методов двухмерного электрофореза и "визуализация" протеома в каждый данный момент. Количественная протеомика. Значение для целей фармации.

Иммобилизованные биообъекты в условиях производства

Инженерная энзимология и повышение эффективности биообъектов (индивидуальных ферментов, ферментных комплексов и клеток продуцентов) в условиях производства. Иммобилизованные (на нерастворимых носителях) биообъекты и их многократное использование. Ресурсосбережение. Экологические преимущества.

Экономическая целесообразность. Повышение качества препаратов лекарственных веществ (гарантия высокой степени очистки, отсутствия пирогенных, аллергенных примесей).

Нерастворимые носители органической и неорганической природы. Микроструктура носителей.

Иммобилизация за счет образования ковалентных связей между ферментом и носителем. Предварительная активация носителя бромистым цианом. Механизм активации. Ковалентные связи с помощью бифункциональных реагентов между молекулами фермента, связанного с носителем. Влияние иммобилизации ферментов на их субстратный спектр и кинетические характеристики. Повышение стабильности. Расширение зоны оптимальной температуры. Причины указанных явлений.

Адсорбция ферментов на инертных носителях и ионообменниках. Причины частичных ограничений использования этого метода иммобилизации

Иммобилизация ферментов путем включения в структуру геля. Органические и неорганические гели. Методы включения в альгинатный и полиакриламидный гель. Причины частичных ограничений использования метода при высокомолекулярных субстратах.

Микрокапсулирование ферментов как один из способов их иммобилизации. Размеры и состав оболочки микрокапсул.

Биокатализ в тонком органическом синтезе. Использование иммобилизованных ферментов при производстве полусинтетических бета-лактамных антибиотиков, трансформации стероидов, биокаталитическом получении простаноидов, разделении рацематов аминокислот.

Иммобилизованные ферменты и лечебное питание. Удаление лактозы из молока с помощью иммобилизованной бета-галактозидазы. Превращение глюкозы во фруктозу с помощью иммобилизованной глюкоизомеразы.

Ферментные электроды на основе иммобилизованных ферментов: глюкозооксидазы, лактатдегидрогеназы, уреазы, пенициллиназы.

Иммобилизация целых клеток микроорганизмов и растений. Моно-ферментные биокатализаторы на основе целых клеток. Внутриклеточная регенерация коферментов. Проблемы диффузии субстрата в клетку и выхода продукта реакции. Повышение проницаемости оболочки у иммобилизуемых клеток.

Полный синтез целевого продукта иммобилизованными клетками продуцентов. Использование для иммобилизации клеток в наиболее продуктивной фазе ростового цикла. Особенности физиологии клеток, находящихся в ячейках геля. Перспективы использования "плюс" вариантов продуцентов после протопластирования и регенерации мицелия.

Создание биокатализаторов второго поколения на основе одновременной иммобилизации продуцентов и ферментов трансформации продукта биосинтеза. Объединение в одном реакторе процесса биосинтеза и реакции трансформации. "Открытые системы для усложнения". Биореакторы различных типов.

Внутриклеточная регуляция метаболизма и управление биосинтезом

Механизмы внутриклеточной регуляции и биосинтез целевых биотехнологических продуктов.

Индукция и репрессия синтеза ферментов. Состав оперона. Механизмы регуляции действия генов и их использование в биотехнологических процессах.

Ингибирование ферментов биосинтеза по принципу обратной связи (ретроингибирование). Механизм ретроингибирования. Аллостерические ферменты. Значение этого механизма в регуляции жизнедеятельности клетки и пути преодоления ограничений биосинтеза целевых продуктов у суперпродуцентов. Создание мутантов с нарушением аллостерического центра у ключевых ферментов биосинтетических путей. Оптимизация подбора сред (среды с уменьшенным содержанием конечных продуктов биосинтетических путей).

Аминокислотный контроль метаболизма и функции гуанозинтетрафосфата. Адаптация к меняющимся условиям среды и механизм строгого ("STRINGENT") контроля. Механизм образования гуанозинтетрафосфата (гуанозин-5'-дифосфат-3'-дифосфата). Влияние гуанозинтетрафосфата на экспрессию различных генов. Позитивный и негативный контроль. Rel A⁺-и Rel A⁻ штаммы. Видовая специфичность структуры гуанозинфосфатных регуляторов. Биосинтез различных целевых биотехнологических продуктов и роль системы регуляции метаболизма, обусловленной гуанозинтетрафосфатом.

Катаболическая репрессия. "Глюкозный эффект" и подавление синтеза катаболических ферментов. Транзиентная репрессия. Исключение индуктора. Катаболическое ингибирование. Механизм катаболической репрессии. Циклический 3'5'-аденозинмонофосфат (цАМФ). Аденилатциклаза. Биологические эффекты цАМФ. Мутанты, устойчивые к катаболической репрессии, и их использование в биотехнологии.

Регуляция усвоения азотсодержащих соединений. Ключевые соединения в биосинтезе азотсодержащих соединений. Ферменты синтеза глутамата и глутамина. Понятие кумулятивного ретроингибирования. Мутанты с измененной регуляцией азотного метаболизма и возможности интенсификации биосинтеза ряда первичных, вторичных метаболитов и некоторых ферментов.

Внутриклеточный транспорт и секреция биотехнологических продуктов у микроорганизмов. Структура и видовая специфичность оболочки. Роль клеточной стенки, внешней и внутренней мембраны. Биосинтез полимеров оболочки. Литические ферменты. Мембранные системы транспорта ионов и низкомолекулярных метаболитов. Классификация систем транспорта. Регуляция их функций. Биотехнологические аспекты интенсификации транспорта низкомолекулярных веществ в клетку и освобождения из клетки. Механизмы секреции высокомолекулярных биотехнологических продуктов. Фосфорный обмен и энергообеспечение. Биотехнологические аспекты секреции.

"Суперпродуценты" и механизмы защиты клетки от образуемого ею продукта в случае его токсичности (suicide). Компартиментация. Мультиферментные комплексы. Обратимая инактивация и реактивация во время выброса в среду. Непроницаемость клеточной мембраны продуцента для экзогенного suicide. Природная нечувствительность продуцента к большому количеству образуемого им целевого биотехнологического продукта за счет отсутствия внутриклеточных мишеней. Образование целевого продукта на поздней стадии роста продуцента с ослаблением чувствительности клеток к целевому продукту.

Сохранение свойств промышленных штаммов микроорганизмов - продуцентов лекарственных веществ. Проблемы стабилизации промышленных штаммов. Причины нестабильности суперпродуцентов. Способы поддержания активности Международные и национальные коллекции культур микроорганизмов и их значение для развития биотехнологии. Банки данных о микроорганизмах, растительных и животных клетках и отдельных штаммах микроорганизмов.

Биотехнологические системы производства

Условия, необходимые для работы биообъектов в биотехнологических системах производства лекарственных средств. Основные "варианты" биотехнологий. Биотехнологический процесс как базовый этап, обеспечивающий сырье для получения лекарственных, профилактических или диагностических препаратов. Биотехнологический процесс как промежуточный или заключительный этап производства препарата. Биотехнологический процесс, обеспечивающий все стадии создания лечебного, профилактического, диагностического препарата.

Общие основы экзогенной регуляции продуктивности макро- и микробиообъектов. Жизнеобеспечение макроорганизмов - животных и высших растений как источника биомассы (различных тканей). Жизнеобеспечение микроорганизмов как источника биомассы. Защита от контаминации.

Предотвращение выброса в окружающую среду. Техногенная экологическая ниша для существования микрообъектов в монокультуре.

Жизнеобеспечение культур клеток высших растений и животных. Защита от контаминации. Ауксины. Цитокинины. Индукторы митрического цикла.

Проблемы лизогении и онкогенов при культивировании биообъектов. Обеспечение эффективной работы биообъектов, используемых как промышленные биокатализаторы. Подбор реакционных смесей. Инженерные решения.

Сочетание условий для поддержания жизнеобеспечения биообъекта и максимального синтеза целевого продукта при наиболее сложном варианте биотехнологического процесса. Направленная регуляция состава питательной среды и воздействия физических факторов в течение ферментации. Предшественники целевого продукта и время их внесения в среду.

Слагаемые биотехнологического процесса производства лекарственных средств

Иерархическая структура биотехнологического производства. Первая ступень построения: подсистемы типа биообъект - биореакторы, биомасса - сепараторы, экстракторы и т.п. Вторая ступень построения: объединение подсистем в функционально единую цепь (участок, цех). Технологические основы создания блочно-модульных типовых решений. Третья ступень построения: последовательность блоков и модулей функциональных участков. Опытно-промышленная установка, предприятие законченного цикла, основные и вспомогательные (общеинженерные) подсистемы.

Схема последовательно реализуемых стадий превращения исходного сырья в лекарственное средство. Оптимизация биообъекта, процессов и аппаратов как единого целого в биотехнологическом производстве.

Подготовительные операции при использовании в производстве биообъектов макроуровня. Многоэтапность подготовки посевного материала. Инокуляторы. Кинетические кривые роста микроорганизмов в закрытых системах. Связь скорости изменения количества микроорганизмов в экспоненциальной фазе роста с концентрацией клеток в системе.

Комплексные и синтетические питательные среды. Их компоненты. Концентрация отдельного расходуемого компонента питательной среды и скорость размножения биообъекта в техногенной нише. Уравнение Моно.

Методы стерилизации питательных сред. Критерий Дейндорфера - Хэмфри. Сохранение биологической полноценности сред при их стерилизации.

Стерилизация ферментационного оборудования. "Слабые точки" внутри стерилизуемых емкостей. Проблемы герметизации оборудования и коммуникаций.

Очистка и стерилизация технологического воздуха. Схема подготовки потока воздуха, подаваемого в ферментатор. Предварительная очистка. Стерилизующая фильтрация. Предел размера пропускаемых частиц. Эффективность работы фильтров. Коэффициент проскока.

Критерии подбора ферментеров при реализации конкретных целей. Классификация биосинтеза по технологическим параметрам. Принципы организации материальных потоков: периодический, полупериодический, отъемно-доливной, непрерывный. Глубинная ферментация. Массообмен. Поверхностная ферментация.

Требования к ферментационному процессу в зависимости от физиологического значения целевых продуктов для продуцента - первичные метаболиты, вторичные метаболиты, высокомолекулярные вещества. Биомасса как целевой продукт. Требования к ферментационному процессу при использовании рекомбинантных штаммов, образующих чужеродные для биообъекта целевые продукты.

Выделение, концентрирование и очистка биотехнологических продуктов. Специфические особенности первых стадий. Седиментация биомассы. Уравнение скорости осаждения. Коагулянты. Флокулянты. Центрифугирование. Выделение из культуральной жидкости клеток высших растений, микроорганизмов. Отделение целевых продуктов, превращенных в твердую фазу. Сепарирование эмульсий. Фильтрование. Предварительная обработка культуральной жидкости для более полного разделения фаз. Кислотная коагуляция. Тепловая коагуляция. Внесение электролитов.

Методы извлечения внутриклеточных продуктов. Разрушение клеточной стенки биообъектов и экстрагирование целевых продуктов.

Сорбционная и ионообменная хроматография. Аффинная хроматография применительно к выделению ферментов. Мембранная технология. Классификация методов мембранного разделения. Общность методов очистки продуктов биосинтеза и оргсинтеза на конечных стадиях их получения (из концентратов). Сушка.

Стандартизация лекарственных средств, получаемых методами биотехнологии. Фасовка.

Контроль и управление биотехнологическими процессами

Основные параметры контроля и управления биотехнологическими процессами. Общие требования к методам и средствам контроля. Современное состояние методов и средств автоматического контроля в биотехнологии. Контроль состава технологических растворов и газов. Потенциометрические методы контроля рН и ионного состава.

Датчики рН и ионоселективные электроды. Газочувствительные электроды. Стерилизуемые датчики растворенных газов.

Контроль концентрации субстратов и биотехнологических продуктов. Титриметрические методы. Оптические методы. Биохимические (ферментативные) методы контроля. Электроды и биосенсоры на основе иммобилизованных клеток. Высокоэффективная жидкостная хроматография при решении задач биотехнологического производства.

Основные теории автоматического регулирования. Статические и динамические характеристики биотехнологических объектов. Классификация объектов управления в зависимости от динамических характеристик.

Компьютеризация биотехнологического производстве лекарственных препаратов. Создание автоматизированных рабочих мест. Разработка автоматизированных систем управления. Пакеты прикладных программ. Структура исследований в области биотехнологии микробного синтеза. Применение компьютерной техники на различных этапах производств'a и получения биотехнологических продуктов. Принципы и этапы анализа данных и математического моделирования биотехнологических систем. Планирование и оптимизация многофакторных экспериментов. Кинетические модели биосинтеза и биокатализа. Организация автоматизированных банков данных по биотехнологическим процессам и продуктам.

Биотехнология и проблемы экологии и охраны окружающей среды

Биотехнология как наукоемкая ("высокая") технология и ее преимущества в экологическом аспекте перед традиционными технологиями. Направления дальнейшего совершенствования биотехнологических процессов применительно к проблемам охраны окружающей среды. Малоотходные технологии. Итоги и перспективы их внедрения на биотехнологических производствах. Особенности биотехнологических производств применительно к их отходам.

Рекомбинантные продуценты биологически активных веществ и проблемы объективной информации населения. Организация контроля за охраной окружающей среды в условиях биотехнологического производства.

Классификация отходов. Соотношение различных видов отходов. Очистка жидких отходов. Схемы очистки. Аэротенки. Активный ил и входящие в него микроорганизмы.

Создание методами генетической инженерии штаммов микроорганизмов-деструкторов с повышенной способностью к деструкции веществ, содержащихся в жидких отходах. Основные характеристики штаммов деструкторов. Их неустойчивость в природных условиях.

Сохранение штаммов на предприятиях. Нормы внесения биомассы штаммов при пиковых нагрузках на очистные сооружения.

Уничтожение или утилизация твердых (мицелиальных) отходов. Биологические, физико-химические, термические методы обезвреживания мцелиальных отходов. Утилизация мицелиальных отходов в строительной промышленности. Использование отдельных фракций мицелиальных отходов в качестве пеногасителей и др.

Очистка выбросов в атмосферу. Биологические, термические, физико-химические и другие методы рекуперации и обезвреживания выбросов в атмосферу.

Единая система GLP, GCP и GMP при предклиническом, клиническом испытании лекарств и их производстве. Особенности требований GMP к биотехнологическому производству. Требования к условиям хранения сырья для комплексных питательных сред. Карантин. Правила GMP применительно к производству бета-лактамовых антибиотиков.

Причины проведения валидации при замене штаммов-продуцентов и изменении составов ферментационных сред.

Вклад биотехнологии в решение общих экологических проблем. Замена традиционных производств. Сохранение природных ресурсов источников биологического сырья. Разработка новых высокоспецифичных методов анализа. Биосенсоры.

Перспективы получения, модификации и использования в защите окружающей среды феромонов, кайромонов, алломонов как природных сигнальных и коммуникативных молекул в надорганизменных системах.

Биомедицинские технологии

Определение понятия "биомедицинские технологии". Решение кардинальных проблем медицины на основе достижений биотехнологии. Международный проект "Геном человека" и его цели. Этические проблемы. Антисмысловые нуклеиновые кислоты, пептидные факторы роста тканей и другие биологические продукты новых поколений - молекулярные механизмы их биологической активности и перспективы практического применения. Коррекция наследственных болезней на уровне генотипа (генотерапия) и фенотипа. Биопротезирование. Репродукция тканей. Трансплантация тканей и органов. Поддержание гомеостаза. Гемосорбция. Диализ. Оксигенация. Перспективы использования гормонов, продуцируемых вне эндокринной системы.

Состояние и направления развития биотехнологии лекарственных форм - традиционных и инновационных.

II. ЧАСТНАЯ БИОТЕХНОЛОГИЯ

Биотехнология белковых лекарственных веществ. Рекомбинантные белки, принадлежащие к различным группам физиологически активных веществ.

Инсулин. Источники получения. Видовая специфичность. Иммуногенные примеси. Перспективы имплантации клеток, продуцирующих инсулин.

Рекомбинантный инсулин человека. Конструирование плазмид. Выбор штамма микроорганизма. Выбор лидерной последовательности аминокислот. Отщепление лидерных последовательностей. Методы выделения и очистки полупродуктов. Сборка цепей. Контроль за правильным образованием дисульфидных связей. Ферментативный гидролиз проинсулина. Альтернативный путь получения рекомбинантного инсулина; синтез А- и В-цепей в разных культурах микробных клеток. Проблема освобождения рекомбинантного инсулина от эндотоксинов микроорганизмов-продуцентов. Биотехнологическое производство рекомбинантного инсулина. Экономические аспекты. Создание рекомбинантных белков "второго поколения" на примере инсулина.

Интерферон (Интерфероны). Классификация, α -, β -, γ - Интерфероны. Интерфероны при вирусных и онкологических заболеваниях. Видоспецифичность интерферонов. Ограниченные возможности получения α - и γ -интерферонов из лейкоцитов и Т-лимфоцитов. Лимфобластоидный интерферон. Методы получения β -интерферона при культивировании фибробластов.

Индукторы интерферонов. Их природа. Механизм индукции. Промышленное производство интерферонов на основе природных источников.

Синтез различных классов интерферона человека в генетически сконструированных клетках микроорганизмов. Экспрессия генов, встроенных в плазмиду. Вариации в конформации синтезируемых в клетках микроорганизмов молекул интерферонов за счет неупорядоченного замыкания дисульфидных связей. Проблемы стандартизации. Производство рекомбинантных образцов интерферона и политика различных фирм на международном рынке.

Интерлейкины. Механизм биологической активности. Перспективы практического применения. Микробиологический синтез интерлейкинов. Получение продуцентов методами генетической инженерии. Перспективы биотехнологического производства.

Гормон роста человека. Механизм биологической активности и перспективы применения в медицинской практике. Микробиологический синтез. Конструирование продуцентов.

Пептидные факторы роста и их рецепторы. Специфическое стимулирование синтеза ДНК и пролиферации. Фактор роста нервов (ФРН) Эпидермальный фактор роста (ЭФР). Трансформирующие факторы роста (а-ТФР и Р-ТФР). Инсулиноподобные факторы роста (ИФР-1, ИФР-II). белковые трансмембранные рецепторы факторов роста. Каскад внутриклеточных процессов от поверхности клетки к ядру. Терапевтическое значение пептидных факторов роста. Промышленное производство факторов роста. Использование технологии рекомбинантной ДНК для создания продуцирующих их биообъектов

Производство ферментных препаратов. Ферменты, используемые как лекарственные средства. Протеолитические ферменты. Амилолитические, липолитические ферменты. L-аспарагиназа. Проблемы стандартизации целевых продуктов.

Ферментные препараты как биокатализаторы в фармацевтической промышленности. Ферменты трансформации бета-лактамов антибиотиков. Ферментные препараты, используемые в генетической инженерии (рестриктазы, лигазы и т.д.).

Биотехнология аминокислот. Микробиологический синтез. Продукты. Преимущества микробиологического синтеза перед другими способами получения. Общие принципы конструирования штаммов микроорганизмов-продуцентов аминокислот как первичных метаболитов Основные пути регуляции биосинтеза и его интенсификации. Механизмы биосинтеза глутаминовой кислоты, лизина, треонина. Конкретные подходы к регуляции каждого процесса.

Получение аминокислот с помощью иммобилизованных клеток и ферментов. Химико-энзиматический синтез аминокислот. Получение оптических изомеров аминокислот путем использования ацилаз микроорганизмов.

Биотехнология витаминов и коферментов. Биологическая роль витаминов. Традиционные методы получения (выделение из природных источников и химический синтез). Микробиологический синтез витаминов и конструирование штаммов-продуцентов методами генетической инженерии. Витамин В₂ (рибофлавин). Основные продукты. Схема биосинтеза и пути интенсификации процесса.

Микроорганизмы прокариоты - продукты витамина В₁₂ (пропионовокислые бактерии и др.). Схема биосинтеза. Регуляция биосинтеза.

Микробиологический синтез пантотеновой кислоты, витамина РР.

Биотехнологическое производство аскорбиновой кислоты (витамина С). Микроорганизмы-продуценты. Различные схемы биосинтеза в промышленных условиях. Химический синтез аскорбиновой кислоты и стадия биоконверсии в производстве витамина С.

Эргостерин и витамины группы О. Продуценты и схема биосинтеза эргостерина. Среды и пути интенсификации биосинтеза. Получение витамина D из эргостерина.

Каротиноиды и их классификация. Схема биосинтеза. Среды для микроорганизмов-продуцентов и регуляция биосинтеза. Стимуляторы каротинообразования. р-Каротин. Образование из р-каротина витамина А. Убихиноны (коферменты Q). Источник получения: дрожжи и др. Интенсификация биосинтеза.

Биотехнология стероидных гормонов. Традиционные источники получения стероидных гормонов. Проблемы трансформации стероидных структур. Преимущества биотрансформации перед химической трансформацией. Штаммы микроорганизмов, обладающие способностью к трансформации (биоконверсии) стероидов. Конкретные реакции биоконверсии стероидов. Подходы к решению селективности процессов биоконверсии. Микробиологический синтез гидрокортизона, получение из него путем биоконверсии преднизолона,

Эйкозаноиды (простаноиды) и их биологическая роль. Арахидоновая кислота и другие полиненасыщенные кислоты как исходный продукт для получения простагландинов. Ограниченность животного сырья, используемого для выделения полиненасыщенных кислот. Получение их из других природных источников - микроорганизмов, включая грибы и простейшие.

Культуры растительных клеток и получение лекарственных веществ.

Разработка методов культивирования растительных тканей и изолированных клеток как достижение биотехнологической науки. Биотехнологическое производство и ограниченность или малая доступность ряда видов растительного сырья как источника лекарственных веществ. Понятие тотипотентности растительных клеток. Каллусные и суспензионные культуры. Особенности роста растительных клеток в культурах. Среды. Фитогормоны. Проблемы стерильности. Особенности метаболизма растительных клеток *in vitro*. Биореакторы. Применение растительных клеток для трансформации лекарственных веществ. Получение дигоксина. Иммобилизация растительных клеток. Методы иммобилизации. Проблемы экскреции целевого продукта из иммобилизованных клеток.

Методы контроля и идентификации (цитофизиологические, химические, биохимические, биологические) биомассы и препаратов, полученных методом клеточной биотехнологии.

Лекарственные препараты, получаемые из культур клеток женьшеня, родиолы розовой, воробейника, стевии, наперстянки, табака и др.

Антибиотики как биотехнологические продукты. Методы скрининга продуцентов. Биологическая роль антибиотиков как вторичных метаболитов. Происхождение антибиотиков и эволюция их функций. Возможность скрининга низкомолекулярных биорегуляторов при отборе по антибиотической функции (иммунодепрессантов, ингибиторов ферментов животного происхождения и др.).

Причины позднего накопления антибиотиков в ферментационной среде по сравнению с накоплением биомассы. Биосинтез антибиотиков. Мультиферментные комплексы. Сборка углеродного скелета молекул антибиотиков, принадлежащих к (3-лактамам, аминогликозидам, тетрациклинам, макролидам. Роль фенилуксусной кислоты при биосинтезе пенициллина. Фактор А и биосинтез стрептомицина.

Пути создания высокоактивных продуцентов антибиотиков. Механизмы защиты от собственных антибиотиков у их "суперпродуцентов".

Плесневые грибы - продуценты антибиотиков. Особенности строения клетки и цикла развития при ферментации.

Актиномицеты - продуценты антибиотиков. Строение клетки. Антибиотики, образуемые актиномицетами.

Бактерии (эубактерии) - продуценты антибиотиков. Строение клетки. Антибиотики, образуемые бактериями.

Полусинтетические антибиотики. Биосинтез и оргсинтез в создании новых антибиотиков.

Механизмы резистентности бактерий к антибиотикам. Хромосомная и плазмидная резистентность. Транспозоны. Целенаправленная биотрансформация и химическая трансформация (3-лактамных структур. Но-вые поколения цефалоспоринов, пенициллинов, эффективные в отношении резистентных микроорганизмов. Карбапенемы. Монобактамы. Комбинированные препараты: амоксилав, уназин.

Механизмы резистентности к аминогликозидным антибиотикам. Целенаправленная трансформация аминогликозидов. Амикацин как полусинтетический аналог природного антибиотика бутироцина.

Новые полусинтетические макролиды и азалиды - аналоги эритромицина, эффективные в отношении внутриклеточно локализованных возбудителей инфекций.

Природные источники генов резистентности к антибиотикам. Организационные мероприятия как путь ограничения распространения генов антибиотикорезистентности.

Противоопухолевые антибиотики. Механизм действия. Ферментативная внутриклеточная активация некоторых противоопухолевых антибиотиков. Механизмы резистентности опухолевых клеток к противоопухолевым препаратам. Р-170 гликопротеин и плеiotропная резистентность. Пути преодоления плеiotропной антибиотикорезистентности.

Иммуносупрессоры - ингибиторы сигнальной трансдукции. Множественность механизмов, обеспечивающих распознавание клеткой внешних воздействий и каскад ответных реакций на них. Циклоспорин А - ингибитор иммунного ответа на уровне кальцийнейрина. Применение в трансплантологии. Новые иммуносупрессоры природного происхождения (рапамицин, FK 506 и др.). Перспективы применения в трансплантологии, при лечении аутоиммунных и онкологических заболеваний.

Иммунобиотехнология как один из разделов биотехнологии. Основные составляющие и пути функционирования иммунной системы. Иммуномодулирующие агенты: иммуностимуляторы и иммуносупрессоры (иммунодепрессанты).

Усиление иммунного ответа с помощью иммунобиопрепаратов. Вакцины на основе рекомбинантных протективных антигенов или живых гибридных носителей. Антисыворотки к инфекционным агентам, к микробным токсинам. Технологическая схема производства вакцин и сывороток.

Неспецифическое усиление иммунного ответа. Рекомбинантные интерлейкины, интерфероны и др. Механизмы биологической активности. Химические факторы. Трансплантация костного мозга.

Подавление иммунного ответа с помощью иммунобиопрепаратов. Рекомбинантные антигены. IgE - связующие молекулы и созданные на их основе толерогены. Иммунотоксины. Антиидиотипические антитела в качестве мишени для аутоантител. Специфическая плазмоиммуносорбция. Неспецифическое подавление иммунного ответа. Моноклональные антитела против цитокинов. Неспецифичная гемосорбция и иммуноплазмофорез.

Медиаторы иммунологических процессов. Их функциональная совокупность. Обеспечение гомеостаза. Технология рекомбинантной ДНК и получение медиаторов иммунологических процессов.

Производство моноклональных антител и использование соматических гибридов животных клеток. Механизмы иммунного ответа на конкретный антиген. Разнообразие антигенных детерминантов. Гетерогенность (полноклональность) сыворотки. Преимущества при использовании моноклональных антител. Клоны клеток злокачественных новообразований. Слияние с клетками, образующими антитела. Гибридомы.

Криоконсервирование. Банки гибридом. Технология производства моноклональных антител.

Области применения моноклональных антител. Методы анализа, основанные на использовании моноклональных (в отдельных случаях поликлональных) антител. Иммуноферментный анализ (ИФА). Метод твердофазного иммуноанализа (ELISA - enzyme linked immunosorbent assay) Радиоиммунный анализ (РИА).

Преимущества перед традиционными методами при определении малых концентраций тестируемых веществ и наличии в пробах примесей с близкой структурой и сходной биологической активностью. ДНК- и РНК-зонды как альтернатива ИФА и РИА при скрининге продуцентов биологически активных веществ (обнаружение генов вместо продуктов экспрессии генов).

Моноклональные антитела в медицинской диагностике. Тестирование гормонов, антибиотиков, аллергенов и т.д. Лекарственный мониторинг. Ранняя диагностика онкологических заболеваний. Коммерческие диагностические наборы на международном рынке.

Моноклональные антитела в терапии и профилактике. Перспективы высокоспецифичных вакцин, иммунотоксинов. Включение моноклональных антител в оболочку липосом и повышение направленности транспорта лекарств. Типирование подлежащих пересадке тканей.

Обязательное тестирование препаратов моноклональных антител на отсутствие онкогенов.

Моноклональные антитела как специфические сорбенты при выделении и очистке биотехнологических продуктов.

Нормофлоры (пробиотики, микробиотики, зубиотики) - препараты на основе живых культур микроорганизмов - симбионтов. Общие проблемы микробиологии человека. Понятие симбиоза. Различные виды симбиоза. Резидентная микрофлора желудочно-кишечного тракта. Причины дисбактериоза. Нормофлоры в борьбе с дисбактериозом. Бифидобактерии. молочнокислые бактерии; непатогенные штаммы кишечной палочки, образующей бактериоцины как основа нормофлоры. Механизм антагонистического воздействия на гнилостные бактерии. Получение готовых форм нормофлоры. Монопрепараты и препараты на основе смешанных культур. Лекарственные формы бифидумбактерина, колибактерина, лактобактерина.

ЭЛЕКТИВ. БИМЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

1. Проблемы и перспективы совершенствования генома человека.
 2. Современные проблемы геронтологии и роль биотехнологии в их решении.
 3. Физиологически активные вторичные метаболиты почвенных микроорганизмов. Методы скрининга. Возможности применения.
 4. Сигнально-коммуникативные молекулы и надорганизменные связи. Возможности практической реализации.
 5. Инновационные лекарственные формы (направленный транспорт, препараты типа "prodrugs" и др.).
 6. Создание лекарственных структур с двойным механизмом действия.
 7. Природные и синтетические материалы для репродукции тканей.
 8. Современные перевязочные средства (с иммобилизованными антибиотиками, ферментами и другими биологически активными агентами).
 9. Кровезаменители, основанные на веществах природного и синтетического происхождения. Современное состояние проблемы.
 10. Биотехнологические продукты третьего поколения.
 11. Патентование и защита авторских прав в области биотехнологии.
- Примечание: в учебный план по каждой теме входят лекция и семинар; по теме 1 - дополнительно учебные кинофильмы, по темам 3,5,8,9 - практические занятия.

5. УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДИСЦИПЛИНЫ

5.1. РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

- 1 Учебно-методические разработки для практических занятий по биотехнологии лекарственных средств./ Под ред. В.А. Быкова. - М.: ММА им. И.М.Сеченова, 1993. - 176 с.
2. Биотехнология: Учебное пособие для ВУЗов. В 8 кн./Под ред. Н.С. Егорова, В.Д. Самуилова. - М.: Высшая школа, 1987.
3. Блинов Н.П. Основы биотехнологии. Издательская фирма "Наука", СПб, 1995.-600 с.
4. Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках: Учебник. - М.: Изд-во МГУ, 1994.-512 с.
5. Краткий терминологический словарь микробиолога-биотехнолога. М.: Наука, 1989. - 136 с.
6. Биотехнология лекарственных средств. Учебное пособие./Под ред. В.А. Быкова и М.В. Далина. - М.: Медбиоэкономика, 1991. - 303 с.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Биотехнология. Принципы и применение. - Пер. с англ./ Под ред. И. Хиггинса, Д.Беста, Дж.Джойса. - М.: Мир, 1988.
2. Государственная фармакопея СССР. Вып.2. Общие методы анализа. - М.: Медицина, 11 изд., 1990. - 398 с.
3. Иммуобилизованные клетки и ферменты. - Пер. с англ./ Под ред. Дж. Вудворта.-М.: Мир, 1988.
4. Промышленная микробиология/ Под ред. Н.С. Егорова. - М.: Высшая школа, 1989.-687с.
5. Современная генетика/ Под ред. Ф. Айала, Д. Кайчур. - М.: Мир, 1987.
6. Молекулярные и клеточные аспекты биотехнологии/ Под ред. С.Г. ИнгеВечтомова. - Л.: Наука, 1986. - 256 с.
7. Сазыкин Ю.О. Антибиотики как биохимические реагенты. - М : ВИНТИ, 1984. - 203 с.
8. Шилова С.В., Пузакова С.М. и др. Организация производства лекарственных средств с учетом правил GMP. Химико-фармацевтическое производство. Обзорная информация. - М.: ВНИИСЭНТИ, 1990. - 36 с.
9. Саруханов А.В., Быков В.А. Оборудование микробиологических производств: Справочник. - М.: Колос, 1993. - 384 с.

10 Синицин А.П., Райнина Е.И., Лозинский В.И., Спасов С.Д. Иммуобилизованные клетки микроорганизмов. - М.: Изд-во МГУ, 1994. - 288 с.

11. Периодика за 1990-2001 гг.: Изв. хим. общества имени Д.И.Менделеева, Антибиотики и химиотерапия; Биотехнология; Молекулярная биология; Прикладная биохимия и микробиология; Journal of Antibiotics (Japan), Antimicrob. Agents and Chemotherapy (USA); Химфармжурнал.

5.2. СРЕДСТВА ОБЕСПЕЧЕНИЯ ОСВОЕНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ

Ознакомление с оборудованием и технологическими линиями производственных участков на биотехнологических предприятиях. Показ фотографий, плакатов, кинофильмов и др. демонстрационного материала.

6. МАТЕРИАЛЬНО - ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

Использование исследовательских лабораторий и учебных аудиторий для ознакомления студентов с оборудованием, приборами, установками, стендами.

7. МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ ИЗУЧЕНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ

Рекомендации по организации изучения дисциплины даются в процессе обучения на лекциях, практических (лабораторных) и семинарских занятиях.

Составители:

Авторы программы:

Сотрудники кафедры биотехнологии (зав. кафедрой - проф. А.В. Катлинский) Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова; проф. А.В. Катлинский, проф. Ю.О. Сазыкин, доц. В.П. Иванов.

Рецензенты:

Пятигорская государственная фармацевтическая академия:

Кафедра фармацевтической технологии, зав. кафедрой - проф. В.И. Погорелое.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия:

Кафедра биотехнологии, зав. кафедрой - проф. Е.П. Яковлева.

Кафедра фармацевтической технологии, зав. кафедрой - проф. Л.Г. Марченко.

С участием методиста ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ В.И.Абдуразаковой.

Программа обсуждена на заседании Координационного учебно-методического совета по фармации Минздрава России (2002).

Примерная программа по дисциплине
БИОТЕХНОЛОГИЯ

Для специальности:
040500 - Фармация

Ответственные за выпуск *В.Я. Абдуразакова, В.П. Иванов* Набор,
верстка *В.К. Воронцова*

Лицензия ИД № 01379 от 30.03.2002 г.
Подписано в печать .2003 г.
Формат бумаги 60X90/16. Бумага газетная.
Гарнитура Тайме.
Тираж 300 экз.

Государственное образовательное учреждение
Всероссийский учебно-научно-методический Центр
по непрерывному медицинскому
и фармацевтическому образованию Минздрава России
107564, Москва, ул. Лосиноостровская, 2.
Тел/факс (095) 96.3-83-10, 963-37-58