

**федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)**

Институт фармации имени А.П. Нелюбина
Кафедра биотехнологии

Фонд оценочных средств по дисциплине:

Медицинские биотехнологии

основная профессиональная образовательная программа
высшего/среднего профессионального образования - программа
специалитета

30.05.01 Медицинская биохимия

1. Тестовые задания для прохождения промежуточной аттестации

№	Задание	Эталон ответа
1.	Выращивание микроорганизмов в закрытой системе, без добавления питательных веществ – это режим: 1.Непрерывного культивирования 2.Экстремального культивирования 3.Периодического культивирования 4.Отъемно-доливного культивирования 5.Стабильного культивирования	3
2.	Кривая роста микроорганизмов не включает фазу: 1.Лаг-фазу роста 2.Лог-фазу роста 3.Линейного роста 4.Стабильную фазу роста 5.Отмирания культуры	4
3.	Определите строго определенные свойства промышленных штаммов: 1. Безвредность 2. Высокая скорость роста 3. Отсутствие токсических веществ 4. Фагоустойчивость 5. Верно все	5
4.	Использование бактерий в качестве продуцентов белка и витаминов в фармацевтическом производстве имеет определенные преимущества: 1. Высокая скорость реакции биосинтеза белка 2. Относительно несложная технология 3. Возможность направленного воздействия через селекцию на химический состав клеток для повышения биологической активности конечного продукта 4. Применение отходов пищевых и химических производств для культивирования 5. Верно все	5
5.	Назовите только одно общее требование к любым штаммам для культивирования бактерий: 1. Активное продуцирование целевого продукта 2. Идентификация штамма до вида 3. Фагоустойчивость 4. Устойчивость к высоким температурам 5.Безвредность штамма для нормальной микрофлоры кишечника	1
6.	К преимуществам метода криохранения относится: 1.Небольшая вероятность заражения культуры 2.Сохранение стабильности культуры 3.Долгосрочность хранения 4.Возможность использования прямого инокулята, без пересевов 5. Верно все	5
7.	Биологическая природа бактериофага: 1.Вирус человека или животного 2.Продукт микробной трансформации 3.Генетический маркер при скрининговых процедурах 4.Вирус бактерии 5.Не является биологическим объектом	4
8.	Определите конкретную локализацию бетагалактаз у грамположительных бактерий:	1

	1. Вне клетки 2. На рибосомах 3. На внутренней поверхности цитоплазматической мембраны 4. На полюсах клетки 5. В периплазматическом пространстве под пориновыми каналами	
9.	Ослабление некоторых ограничений на использование в промышленности микроорганизмов-рекомбинантов, продуцирующих гормоны человека, стало возможным, благодаря: 1. Совершенствованию методов изоляции генно-инженерных рекомбинантов окружающей среды 2. Повышению квалификации персонала, работающего с рекомбинантами 3. Установленной экспериментально слабой жизнеспособности продуцента 4. Экспериментальному подтверждению потери Чужеродных генов 5. Правилам GMP	4
10.	Метод гибридизации (получение гибридом) соматических клеток по Келлеру и Мильштейну – это: 1. Слияние лимфоцитов иммунизированной антигеном мыши 2. Слияние опухолевых клеток иммунизированной антигеном мыши 3. Слияние лимфоцитов иммунизированной антигеном мыши с дрожжевой клеткой 4. Слияние лимфоцитов иммунизированной антигеном мыши с опухолевой клеткой 5. Слияние лимфоцитов иммунизированной антигеном мыши с фагами	4
11.	Отсутствие штаммов-деструкторов в аэротенках объясняется: 1. Слабой скоростью их размножения 2. Их вытеснением представителями микрофлоры активного ила 3. Потерей плазмид, где локализованы гены окислительных ферментов 4. Проблемами техники безопасности 5. Проблемами экологии	3
12.	Бета-лактамазы у грамотрицательных бактерий находятся: 1. Вне клетки 2. На внутренней поверхности цитоплазматической мембраны 3. В цитоплазматическом пространстве равномерно 4. В периплазматическом пространстве под пориновыми каналами 5. На рибосомах	4
13.	Приведите причину устойчивости микобактерий возбудителей современной туберкулезной инфекции: 1. Компенсаторные мутации 2. Быстрый рост 3. Внеклеточная локализация 4. Ослабление иммунитета организма-хозяина 5. Повышение иммунитета организма-хозяина	1
14.	Назовите, что содержит паспорт производственного штамма: 1. название штамма 2. коллекционный номер 3. средний уровень активности 4. срок годности, дату выпуска 5. верно все	5
15.	Активный ил, применяемый при очистке стоков биотехнологических производств, это: 1. Сорбент	4

	2. Смесь сорбентов 3. Смесь микроорганизмов, полученных генно-инженерными методами 4. Природный комплекс микроорганизмов 5. Штаммы-деструкторы	
16.	Скрининг БАВ – это: 1. Совершенствование их путем химической трансформации 2. Совершенствование их путем биотрансформации 3. Поиск и отбор природных структур 4. Полный химический синтез 5. Изменение пространственной конфигурации природных структур	3
17.	Появление множественной резистентности опухолей к противоопухолевым агентам обусловлено: 1. Непроницаемостью мембраны 2. Ферментативной инактивацией 3. Уменьшением сродства внутриклеточных мишеней 4. Активным выбросом 5. Сужением пориновых каналов	4
18.	Преимущества получения видоспецифических для человека белков путем микробиологического синтеза: 1. Несложное оборудование 2. Экономичность 3. Отсутствие дефицитного сырья 4. Снятие этических проблем 5. Отсутствие дефицитного сырья	4
19.	Особенностью пептидных факторов роста тканей является: 1. Тканевая специфичность 2. Видовая специфичность 3. Образование вне желёз внутренней секреции 4. Трансформационная активность 5. Каталитическая активность	3
20.	Для этапа протопластирования в клеточной инженерии наиболее подходят суспензионные культуры в фазе: 1. Лаг-фаза 2. Экспоненциальной 3. Фазе отмирания 4. Замедленного роста 5. Стационарной	2
21.	Подберите условие высокой стабильности протопластов при хранении: 1. В холоде 2. В гипертонической среде 3. В среде с добавлением антиоксидантов 4. В анаэробных условиях 5. В среде полиэтиленгликоля (ПЭГ)	2
22.	Гибридизация протопластов возможна, если клетки исходных растений обладают: 1. Половой совместимостью 2. Половой несовместимостью 3. Совместимость не имеет существенного значения 4. Большими размерами клеток 5. Активным ростом клеток	3
23.	Образование протопластов из микробных клеток можно отслеживать с помощью: 1. Вискозиметрии	3

	2. Колориметрии 3. Фазово-контрастной микроскопии 4. Электронной микроскопии 5. Спектрального анализа	
24.	Для получения протопластов из бактериальных клеток используется: 1. Лизоцим 2. «Улиточный фермент» 3. Трипсин 4. Папаин 5. Химотрипсин	1
25.	В каких случаях возможно объединение геномов клеток разных видов и родов при соматической гибридизации: 1. Только в природных условиях 2. Только в искусственных условиях 3. В природных и искусственных условиях 4. При развитии патологического процесса 5. При стрессах	2
26.	Прямой перенос чужеродной ДНК в протопласты производится с помощью: 1. Микроинъекции 2. Трансформации 3. Упаковки в липосомы 4. Культивирования протопластов на соответствующих питательных средах 5. Гибридом	3
27.	Под воздействием чего происходит ферментативный лизис оболочки при получении протопластов с нарушением синтеза пептидогликана: 1. Лизоцима 2. Протеиназ 3. Целлюлаз 4. Пептидаз 5. Верно все	1
28.	Высокие концентрации каких веществ влияют на подавление синтеза клеточной стенки при получении протопластов: 1. Глицина 2. Метионина 3. Треонина 4. Пенициллина 5. Верно все	4
29.	Направленный мутагенез - это: 1. Использование иммобилизации 2. Селекция штаммов микроорганизмов, обладающих полезными признаками 3. Использование методов клеточной инженерии 4. Использование методов генной инженерии для внесения специфических изменений в кодирующие последовательности ДНК 5. Направленное воздействие мутагенов на определенные не кодирующие последовательности ДНК	4
30.	Стационарная фаза роста при периодическом культивировании микроорганизмов характеризуется: 1. Отсутствием роста культуры 2. Синхронизацией популяции 3. Равенством скорости отмирания и скорости роста микроорганизмов в популяции	3

	4.Выделением продуктов вторичного метаболизма 5.Постоянной скоростью утилизации энергетического субстрата	
31.	В генной инженерии «ген-маркер» необходим для: 1.Включения вектора в клетки хозяина 2.Отбора колоний, образуемых клетками, в которые проник вектор 3.Включения рабочего гена в вектор 4.Экспрессии белка, как целевого продукта 5.Повышения стабильности вектора	2
32.	Практическое значение полусинтетического аминогликозида амикацина обусловлено: 1.Активностью против анаэробных патогенов 2.Отсутствием нефротоксичности 3.Устойчивостью к защитным ферментам у бактерий, инактивирующим другие аминогликозиды 4.Активностью против патогенных грибов 5.Устойчивостью к фагам	3
33.	Причиной невозможности экспрессии гена человека в клетках прокариот является: 1.Высокая концентрация нуклеаз 2.Невозможность репликации плазмид 3.Отсутствие транскрипции 4.Невозможность сплайсинга 5.Отсутствие транскрипции	4
34.	С точки зрения динамики роста продуцентов ЛС, фаза замедленного роста - это: 1. Адаптация культуры микроорганизмов к новым условиям и практическое отсутствие митотической активности 2. Быстрое накопление биомассы и продуктов метаболизма 3. Прирост биомассы компенсируется скоростью гибели и лизиса клеток 4. Скорость роста культуры снижается в связи с накоплением токсичных продуктов метаболизма и расходом питательных веществ 5. Полное истощение субстрата, скорость прироста биомассы нулевая	4
35.	Барботер – это устройство для: 1.Подачи питательной среды в ферментер 2.Измерения уровня жидкости в ферментере 3.Подачи воздуха (газа) в ферментер 4.Стерилизации ферментера 5.Отвода тепла из ферментера	3
36.	Поддержание культуры продуцента на определенной стадии развития в турбидостате осуществляется за счет: 1. Контроля pH среды 2. Контроля за потреблением кислорода 3. Поддержания концентрации компонентов питательной среды на определенном уровне 4. Регулирования скорости протока жидкости 5. Контроля температуры	4
37.	Выживаемость лиофилизированных продуцентов зависит от: 1. Вида штамма 2. Специфичности вида штамма 3. Стадии роста культуры 4. Концентрации клеток 5. Верно все	5
38.	При использовании режима непрерывного (проточного) культивирования проще поддерживать параметры процесса,	1

	потому что: 1. В ферментере поддерживается постоянство концентрации клеток 2. Постоянно обновляется питательная среда 3. Происходит более интенсивное перемешивание среды 4. Меньше вспомогательных стадий 5. Меньше образуется пены	
39.	Определите возможность получения вторичных метаболитов (антибиотиков) в режиме непрерывного культивирования: 1. Невозможно 2. Возможно в турбидостатическом режиме 3. Возможно в хеMOSTатическом режиме 4. Возможно по схеме двухступенчатого хеMOSTата 5. Возможно в любом режиме	4
40.	Хранение продуцентов под слоем минерального масла имеет следующие преимущества: 1. Достаточно длительное сохранение стабильности ценных признаков продуцентов 2. Сокращение времени и реактивов для приготовления питательных сред и пересевов 3. Возможность использовать одну пробирку для многократного отбора инокулята 4. Недорогое оборудование 5. Верно все	5
41.	Экспоненциальная фаза с точки зрения динамики роста продуцентов лекарственных средств – это: 1. Адаптация культура микроорганизмов к новым условиям и практическое отсутствие митотической активности 2. Быстрое накопление биомассы и продуктов метаболизма 3. Прирост биомассы компенсируется скоростью гибели и лизиса клеток 4. Скорость роста культуры снижается в связи с накоплением токсичных продуктов метаболизма и расходом питательных веществ 5. Полное истощение субстрата, скорость прироста биомассы нулевая	2
42.	Назовите четвертую стадию в технологической схеме производства лекарственных средств: 1. Подготовка посевного материала или инокулята 2. Подготовка питательной среды 3. Ферментационный процесс 4. Очистка и концентрирование 5. Получение конечной субстанции или готовой лекарственной формы	4
43.	«Слабыми точками» ферментера называют: 1. Элементы конструкции, наиболее подверженные коррозии 2. Элементы конструкции, в которых возможна разгерметизация 3. Трудно стерилизуемые элементы конструкции 4. Области ферментера, в которые затруднена доставка кислорода 5. Области ферментера, в которых нарушен теплообмен	3
44.	Третья стадия в цепи реакций полуколичественного метода экспресс-анализа на бумаге (многослойные целлюлозные полоски) при определении теофиллина – это: 1. Реакция пероксида водорода с пероксидазой и донором протонов 2. Присоединение конъюгата с ФАД к глюкозо-оксидазе с последующей активацией ее и образованием пероксида водорода 3. Вытеснение конъюгата (теофиллин-ФАД) из комплекса его с антителами свободным теофиллином 4. Измерение интенсивности окрашивания	1

	5.Измерение удельной активности комплекса	
45.	Применение каких иммунобиопрепаратов и методов вызывает супрессию иммунного ответа, если воздействие неспецифическое: 1.Неспецифическая гемосорбция и иммуноплазмореф 2.Специфическая гемосорбция и иммуноплазмореф 3.Иммунотоксины, антиидиотипические антитела (мишени для аутоантител), моноклональные антитела против цитокинов 4.Рекомбинантные антигены, толерогены 5.Рекомбинантные интерлейкины, интерфероны	1
46.	С точки зрения динамики роста продуцентов лекарственных средств, фаза аутолиза – это: 1.Адаптация культура микроорганизмов к новым условиям и практическое отсутствие митотической активности 2.Быстрое накопление биомассы и продуктов метаболизма 3.Прирост биомассы компенсируется скоростью гибели и лизиса клеток 4.Скорость роста культуры снижается в связи с накоплением токсичных продуктов метаболизма и расходом питательных веществ 5.Полное истощение субстрата, скорость прироста биомассы нулевая	5
47.	При биотехнологическом получении витамина В₁₂ требуется экстрагирование в течение часа с помощью: 1.Дистиллированной воды 2.Слабо подкисленной воды 3.Сильно подкисленной воды 4.Щелочной воды 5.Водного раствора аммиака	2
48.	Наиболее оптимальный способ разрушения клеток в генной инженерии: 1. Механический 2. Термический 3. Химико-ферментативный 4. Осмотический шок 5. Ультразвуковой	3
49.	Возможность движения рекомбинантной ДНК в камере электрофореза осуществляется: 1. Источник тока 2. Электрофоретическая камера 3. Пластины 4. Гребенки 5. Ультрафиолетовые лампы	1
50.	Емкостью для заполнения электролитом при электрофорезе является: 1. Источник тока 2. Электрофоретическая камера 3. Пластины 4. Гребенки 5. Ультрафиолетовые лампы	2
51.	Третья стадия в общей технологической схеме производства лекарственных средств - это: 1. Подготовка посевного материала или инокулята 2. Подготовка питательной среды 3. Ферментационный процесс 4. Очистка и концентрирование 5. Получение конечной субстанции или готовой лекарственной формы	3
52.	Идентификацию рекомбинантной ДНК можно провести с помощью: 1. Источника тока	5

	2. Электрофоретической камеры 3. Пластины 4. Гребенки 5. Ультрафиолетовой лампы	
53.	Технология, основанная на иммобилизации биообъекта, уменьшает наличие в лекарственном препарате следующих примесей: 1. Следовых количеств тяжелых металлов 2. Белков 3. Механических частиц 4. Органических растворителей 5. Пирогенных веществ	2
54.	Использование бактерий в качестве продуцентов белка и витаминов в фармацевтическом производстве имеет определенные преимущества - это: 1. Высокая скорость реакции биосинтеза белка 2. Относительно несложная технология 3. Возможность направленного воздействия через селекцию на химический состав клеток для повышения биологической активности конечного продукта 4. Применение отходов пищевых и химических производств для культивирования 5. Верно все	5
55.	Определите, в соответствии с требованиями GMP, кто может быть директором (главным инженером) фармацевтического предприятия: 1. Инженер-экономист 2. Юрист 3. Провизор 4. Врач 5. Экономист с юридическим образованием	3
56.	Выберите метод стерилизации воздуха при проведении ферментации: 1. Нагревание 2. Фильтрование 3. УФ-облучение 4. Радиация в малых дозах 5. Антибиотическими веществами	2
57.	Правила GMP регламентируют производство в отдельных помещениях и на отдельном оборудовании: 1. Биологических препаратов на всех стадиях процесса 2. Только на стадии выделения продукта 3. Только для препаратов, получаемых с использованием рекомбинантных штаммов 4. Вакцин БЦЖ и работы с живыми микроорганизмами 5. Требование неактуально для биотехнологических препаратов	4
58.	Ферментеры, используемые в биотехнологическом производстве, наиболее подходят для проведения: 1. Аэробных процессов 2. Анаэробных процессов 3. Как аэробных, так и анаэробных 4. Процессов биосинтеза вторичных метаболитов 5. Процессов масштабирования выращивания микроорганизмов	1
59.	Под стерилизацией в биотехнологии понимают: 1. выделение бактерий из природного источника 2. уничтожение патогенных микроорганизмов 3. уничтожение всех микроорганизмов и их покоящихся форм	3

	4.уничтожение спор микроорганизмов 5.создание условий, препятствующих размножению продуцентов	
60.	Поддержание культуры продуцента на определенной стадии развития в хемостате осуществляется за счет: 1.Регулирования скорости подачи питательной среды 2.Поддержания концентрации одного из компонентов питательной среды на определенном уровне 3.Изменения интенсивности перемешивания 4.Изменения температуры 5.Изменения скорости подачи воздуха	2
61.	Что относится к завершающей стадии в общей технологической схеме производства лекарственных средств: 1.Подготовка посевного материала или инокулята 2.Подготовка питательной среды 3.Ферментационный процесс 4.Очистка и концентрирование 5.Получение конечной субстанции или готовой лекарственной формы	5
62.	Ко второй стадии в цепи реакций полуколичественного метода экспресс-анализа на бумаге (многослойные целлюлозные полоски) при определении теофиллина относится: 1.Реакция пероксида водорода с пероксидазой и донором протонов 2.Присоединение конъюгата с ФАД к глюкозо-оксидазе с последующей активацией ее и образованием пероксида водорода 3.Вытеснение конъюгата (теофиллин-ФАД) из комплекса его с антителами свободным теофиллином 4. Измерение интенсивности окрашивания 5. Измерение удельной активности комплекса	2
63.	Что относится к начальной стадии в общей технологической схеме производства лекарственных средств: 1. Подготовка посевного материала или инокулята 2. Подготовка питательной среды 3. Ферментационный процесс 4. Очистка и концентрирование 5. Получение конечной субстанции или готовой лекарственной формы	1
64.	С позиции динамики роста продуцентов лекарственных средств латентная фаза – это: 1. Адаптация культуры к новым условиям, заметного роста культуры нет 2. Быстрое накопление биомассы и продуктов метаболизма 3. Прирост биомассы компенсируется скоростью гибели и лизиса клеток 4. Скорость роста культуры снижается в связи с накоплением токсичных продуктов метаболизма и расходом питательных веществ 5.Полное истощение субстрата, скорость прироста биомассы нулевая	1
65.	Назовите, что представляет третью стадию по технологической схеме производства лекарственных средств: 1. Подготовка посевного материала или инокулята 2. Подготовка питательной среды 3. Ферментационный процесс 4. Очистка и концентрирование 5. Получение конечной субстанции или готовой лекарственной формы	3
66.	В схеме биотехнологического производства лекарственных средств вторая стадия включает процесс: 1.Подготовки посевного материала или инокулята	2

	2.Подготовки питательной среды 3.Ферментационный процесс 4.Очистки и концентрирования 5.Получения конечной субстанции или готовой лекарственной формы	
67.	При гель-фильтрации последними элюируются: 1. Низкомолекулярные соединения 2. Крупные белки и мелкие пептиды 3. Только крупные белки 4. Только мелкие пептиды 5. Высокомолекулярные соединения	1
68.	Укажите первую стадию в цепи реакций полуколичественного метода экспресс-анализа на бумаге (многослойные целлюлозные полоски) при определении теофиллина – это: 1. Реакция пероксида водорода с пероксидазой и донором протонов 2. Присоединение конъюгата с ФАД к глюкозо-оксидазе с последующей активацией ее и образованием пероксида водорода 3. Вытеснение конъюгата (теофиллин-ФАД) из комплекса с антителами свободным теофиллином 4. Измерение интенсивности окрашивания 5. Измерение удельной активности комплекса	3
69.	Определите, каким методом анализа осуществляется контроль концентрации жизнеспособных клеток: 1.Колориметрически и подсчетом выросших колоний 2.Кислотно-основным титрованием и подсчетом выросших колоний 3.Окислительно-восстановительным титрованием и подсчетом выросших колоний 4.Осадительным титрованием и подсчетом выросших колоний 5.Верно все	3
70.	Укажите метод определения титруемой кислотности культуральной среды: 1. Кислотно-основное титрование 2. Окислительно-восстановительное титрование 3. Комплексонометрическое титрование 4. Потенциометрическое титрование 5. Верно все	1
71.	К преимуществам мембран, используемых в биотехнологии, относится: 1.Очистка и концентрирование происходит без изменения агрегатного состояния лекарственных соединений 2.Конечный продукт не подвергается тепловым и химическим воздействиям 3.Механическое и гидродинамическое воздействие на биологический материал незначительно 4. Обеспечение герметичности и асептики 5. Верно все	5
72.	Что представляет заключительная (последняя) стадия в цепи реакций полуколичественного метода экспресс-анализа на бумаге (многослойные целлюлозные полоски) при определении теофиллина – это: 1. Реакция пероксида водорода с пероксидазой и донором протонов 2. Присоединение конъюгата с ФАД к глюкозо-оксидазе с последующей активацией ее и образованием пероксида водорода 3. Вытеснение конъюгата (теофиллин-ФАД) из комплекса его с антителами свободным теофиллином 4. Измерение интенсивности окрашивания	4

	5. Измерение удельной активности комплекса	
73.	При обращенно-фазовой хроматографии, назовите подвижную фазу, используемую в этом случае: 1.Полярная и градиент с понижением полярности 2.Неполярная и градиент с понижением полярности 3.Полярная и градиент с повышением полярности 4.Неполярная и градиент с повышением полярности 5.Верно все	1
74.	Твердофазная экстракция позволяет: 1.Отделить осадок от супернатанта 2.Разделить вещества по молекулярным массам 3.Сконцентрировать белковый раствор 3.Освободиться от примесей 4.Верно все	3
75.	При гель-фильтрации первыми будут элюироваться: 1.крупные белки и мелкие пептиды 2.только крупные белки 3.только мелкие пептиды 4.высокомолекулярные соединения 5.низкомолекулярные соединения	4
76.	Назовите условия повышения качества фильтрации в биосинтезе: 1. Обработка культуральной жидкости электролитами 2. Тепловая коагуляция 3. Фильтрующие наполнители 4. Кислотная коагуляция 5. Верно все	5
77.	Очистка жидких отходов биотехнологического производства использует биоценоз «активный ил», в состав которого входят микроорганизмы: 1.Pseudomonas 2.Bacillus 3.Bacterium, Pseudomonas, Bacillus 4.Bacterium, Pseudomonas 5.Bacterium, Bacillus	3
78.	В какой зоне чистых помещений должен осуществляться асептический разлив инъекционных биотехнологических препаратов: 1.В зоне типа А 2.В зоне типа В 3.В зоне типа С 4.В зоне типа D 5.В боксе биологической безопасности	1
79.	При турбидостатическом режиме культивирования о концентрации клеток продуцента судят по: 1. Скорости потребления кислорода 2. Интенсивности выделения углекислого газа 3. Интенсивности тепловыделения 4. Мутности выходящего потока культуральной жидкости 5. Изменению рН культуральной жидкости	4
80.	Ретроингибирование конечным продуктом при биосинтезе биологически активных веществ – это: 1. Подавление начального фермента в метаболической цепи 2. Подавление последнего фермента в метаболической цепи 3. Подавление всех ферментов в метаболической цепи 4. Активизация ферментов в метаболизме клеток 5. Пролонгация биосинтеза.	1

81.	Укажите фибринолитический фермент микробиологического синтеза, эффективный при лечении тромбозов: 1. Стрептокиназа 2. α -амилаза 3. Солизим 4. Галактозидаза 5. Трипсин	1
82.	Укажите окислительно-восстановительные биокатализаторы: 1. Оксиредуктазы 2. Трансферазы 3. Гидролазы 4. Лиазы 5. Изомеразы.	1
83.	Укажите биокатализаторы процесса гидролиза: 1. Оксиредуктазы 2. Трансферазы 3. Гидролазы 4. Лиазы 5. Изомеразы	3
84.	Мультиферментный комплекс состоит из: 1. Ферментов, катализирующих синтез первичного или вторичного метаболита 2. Ферментных белков, выделяемых из клетки путем экстракции и осаждения 3. Ферментов клеточной мембраны 4. Экзо-и эндопротеаз 5. Транспептидаз	1
85.	Пенициллинацилаза используется при: 1. Получении полусинтетических пенициллинов 2. Проверке заводских серий пенициллина на стерильность 3. Оценке эффективности пенициллиновых структур против резистентных бактерий 4. Снятии аллергических реакций на пенициллин 5. Снятии пирогенных реакций	1
86.	Фермент, отвечающий за устойчивость патогенных бактерий к пенициллинам: 1. В-лактамаза 2. Стрептокиназа 3. Уреаза 4. В-галактозидаза 5. Пенициллинацилаза	1
87.	К специфическим белкам-ферментам относятся: 1. Гидролазы 2. Оксиредуктазы 3. Трансферазы 4. Лиазы 5. Верно все	5
88.	Рибозимы – это: 1. Компоненты рибосом 2. Ферменты- нуклеопротеиды 3. Ферменты, осуществляющие синтез и превращения рибозы 4. Специфические молекулы РНК, обладающие каталитической активностью по отношению к другим молекулам рнк 5. Ферменты кодирующие синтез РНК	4
89.	Фермент, расщепляющий крахмал до глюкозы, используемый при	1

	лечении поджелудочной железы: 1. Амилаза 2. Солизим 3. Террилитин 4. Стрептокиназа 5. Бетагалактозидаза	
90.	Требования к ферментам-маркерам: 1. Высокая активность и стабильность 2. Простота метода определения субстрата или продукта 3. Сохранение активности и стабильности при модификации 4. Высокая чувствительность 5. Верно все	5
91.	Липолитический фермент, гидролизующий жиры, применяемый при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта: 1. Солизим 2. Амилаза 3. Террилитин 4. Стрептокиназа 5. Бетагалактозидаза	1
92.	Фермент пенициллинацилаза катализирует: 1. Расщепление беталактамного кольца 2. Расщепление тиазолидинового кольца 3. Отщепление бокового радикала при C_6 4. Деметилирование тиазолидинового кольца 5. Метилирование тиазолидинового кольца	3
93.	Что отличает химическое производство аминокислот от микробиологического? 1. Исходное сырье 2. Температура, время процесса 3. Получение рацематов 4. Дорогостоящие катализаторы 5. Верно все	5
94.	Для каких лекарственных средств на основе аминокислот химический синтез является более рациональным, чем микробиологический: 1. Лейцин 2. Изолейцин 3. Глицин 4. Фенилаланин 5. Лизин	3
95.	Выберите биообъект для биотехнологического производства треонина: 1. <i>Bacillus subtilis</i> 2. <i>Escherichia coli</i> 3. <i>Corynebacterium glutamicum</i> 4. <i>Xanthomonas</i> sp. 5. <i>Pseudomonas</i> sp.	2
96.	Выберите биообъект для биотехнологического производства лизина: 1. <i>Bacillus subtilis</i> 2. <i>Escherichia coli</i> 3. <i>Corynebacterium glutamicum</i> 4. <i>Xanthomonas</i> sp. 5. <i>Pseudomonas</i> sp.	3
97.	Укажите регуляторный элемент, воспринимающий сигнал обратной связи в случае проявления механизма ретроингибирования: 1. Промотор	4

	2. Информационная рнк 3. Структурные белки 4. Аттенуатор 5. Белок-репрессор	
98.	Причина включения механизма регуляции биосинтеза аминокислот репрессии в клетке <i>Escherichia coli</i> : 1. Наличие избыточного количества треонина в клетке 2. Превращение части треонина в изолейцин 3. Накопление треонина и изолейцина одновременно 4. Взаимодействие треонина с аттенуатором и терминация процесса транскрипции белка фермента 5. Верно все	3
99.	Максимально высокая скорость синтеза лизина достигается: 1. Нарушением молекулярных механизмов регуляции биосинтеза клетки 2. Оптимальными условиями выращивания биомассы 3. Дробной подачей и поддержанием концентрации источников углерода, аммонийного азота, минеральных солей, ростовых факторов в процессе ферментации 4. рН-стагированием в процессе ферментации 5. Верно все	5
100.	В процессе ферментации при производстве треонина биотехнологическим методом необходимо поддерживать оптимальные значения рН среды, что делается с помощью: 1. Аммиака 2. Аммиачной воды 3. Углеводов 4. Смесью аммиачной воды и углеводов 5. Смесью аммиака и углеводов	4
101.	Ферментация в эффективном производстве аминокислот должна проводиться в условиях: 1. Добавления предшественников 2. Интенсивной аэрации 3. Активного перемешивания 4. Дробной подачи компонентов питательной среды 5. Верно все	5
102.	Синтез целевой аминокислоты может прекратиться из-за воздействия на продуцент: 1. Токсических метаболитов биосинтеза в клетке 2. Изменением кислотности среды (рН) 3. Отсутствием ростовых факторов 4. Недостаточностью аэрации процесса 5. Верно все	5
103.	В промышленности аминокислотную кислоту (глицин) получают методом: 1. Химическим 2. Биологическим 3. Химико-энзиматическим 4. Микробиологическим 5. Верно все	1
104.	Рабочий цикл ферментации аминокислот зависит от: 1. От «фоновой» концентрации источников углерода 2. Продуктивности биомассы 3. Использования субстрата	5

	4. Наличия в среде токсических метаболитов 5. Верно все	
105.	В случае биосинтеза какой аминокислоты процесс имеет 2-х фазный характер: 1. Треонина 2. Валина 3. Лизина 4. Изолейцина 5. Верно все	3
106.	В промышленном синтезе L-аскорбиновой кислоты с помощью бактерий осуществляют превращение: 1. D-сорбитола в L-сорбозу 2. D-глюкозы в D-сорбитол 3. L-сорбозы в 2-кетогулоновую кислоту 4. 2-кетогулоновой кислоты в L-аскорбиновую кислоту 5. Глюкозы во фруктозу	1
107.	Какой из представленных ниже препаратов на основе аминокислот применяется в терапии нервных и психических заболеваний: 1. Глутамин 2. Цистеин 3. Метионин 4. Глицин 5. Церебролизин	1
108.	Какой препарат на основе аминокислот используется как регулятор процессов регенерации в головном мозге (инсульт, ишемия): 1. Цистеин 2. Метионин 3. Глицин 4. Церебролизин 5. Аланин	4
109.	Что из ниже представленного можно отнести к космоцевтическим препаратам на основе аминокислот: 1. Глицин 2. Метионин 3. Эмбриобласт 4. Румалон 5. Раверон	3
110.	Лекарственный препарат на основе аминокислот, регулирующий метаболические процессы в головном мозге: 1. Глицин 2. Глутамин 3. Метионин 4. Цистеин 5. Церебролизин	1
111.	Выберите наиболее дешевый и доступный источник из класса фитостероидов для производства стероидных гормонов как ЛС: 1. Диосгенин 2. Соласодин 3. Стилгмастерин 4. Ситостерин 5. Эргостерин	4
112.	Укажите, какие ЛС можно получить из андростендиона (АД) с помощью химических модификаций: 1. Тестостерон	5

	2. Метилтестостерон 3. Оксипрогестерон 4. Спиронолактон 5. Верно все	
113.	В медицинской практике стероидные гормоны применяются в качестве лекарственных средств биотехнологического производства как: 1. Противовоспалительные 2. Диуретические 3. Анаболические 4. Противораковые 5. Верно все	5
114.	Общей чертой всех процессов микробиологической трансформации является: 1. Увеличение молекулярной массы вещества 2. Активация молекул 3. Изменение молекулярной структуры веществ 4. Синтез молекул «de novo» 5. Реакции комплексообразования	3
115.	Отличительной особенностью кортикостероидов является: 1. Наличие кислородной группы у 3-го углеродного атома 2. Наличие кислородной группы у 11-го углеродного атома при C-17 3. Наличие двойной связи между атомами C-4 и C-5 4. Наличие двойной связи между атомами C-5 и C-6 5. Наличие гидроксизамещенной ацетильной группы при C-17	1
116.	Фармакологическую активность для большинства стероидных гормонов обуславливает присутствие гидроксильных групп в ядре цикlopentanпергидрофенантрена в следующих положениях: 1. C-3, C-11, C-16, C-17 2. C-3 3. C-3, C-11, C-16 4. C-3, C-16, C-17 5. C-3, C-11	1
117.	Выберите микробиологическую трансформацию с указанием применяемого микроорганизма и соответствующей ферментативной реакции, если субстратом является прогестерон, а продуктом – 11- α -гидроксипрогестерон: 1. <i>Rhizopus nigricans</i> , 11- α -гидроксилирование 2. <i>Culvalaria lunata</i> , 11- β -гидроксилирование 3. <i>Streptomyces roseochromogenus</i> , 16- α -гидроксилирование 4. <i>Arthrobacter simplex</i> , 1,2-дегидрирование 5. <i>Mycobacterium vasa</i> , окисление боковой цепи стерина	1
118.	Выберите микробиологическую трансформацию с указанием применяемого микроорганизма и соответствующей ферментативной реакции, если субстратом является вещество S Рейхштейна, а продуктом – гидрокортизон: 1. <i>Rhizopus nigricans</i> , 11- α -гидроксилирование 2. <i>Mycobacterium vasa</i> , окисление боковой цепи стерина 3. <i>Streptomyces roseochromogenus</i> , 16- α -гидроксилирование 4. <i>Culvalaria lunata</i> , 11- β -гидроксилирование 5. <i>Arthrobacter simplex</i> , 1,2-дегидрирование	4
119.	Выберите микробиологическую трансформацию с указанием применяемого микроорганизма и соответствующей ферментативной реакции, если субстратом является 9- α -фторкортизол, а продуктом – 9- α -фтор-16- α -гидроксикортизол:	3

	1. <i>Rhizopus nigricans</i>, 11-α-гидроксилирование 2. <i>Culvalaria lunata</i>, 11-β-гидроксилирование 3. <i>Streptomyces roseochromogenus</i>, 16-α-гидроксилирование 4. <i>Arthrobacter simplex</i>, 1,2-дегидрирование 5. <i>Mycobacterium vaca</i>, окисление боковой цепи стерина	
120.	Выберите микробиологическую трансформацию с указанием применяемого микроорганизма и соответствующей ферментативной реакции, если субстратом является гидрокортизон, а продуктом – преднизолон: 1. <i>Rhizopus nigricans</i>, 11-α-гидроксилирование 2. <i>Culvalaria lunata</i>, 11-β-гидроксилирование 3. <i>Streptomyces roseochromogenus</i>, 16-α-гидроксилирование 4. <i>Arthrobacter simplex</i>, 1,2-дегидрирование 5. <i>Mycobacterium vaca</i>, окисление боковой цепи стерина	4
121.	Выберите микробиологическую трансформацию с указанием применяемого микроорганизма и соответствующей ферментативной реакции, если субстратом является β-ситостерин, а продуктом – андростендион или андростадиендион: 1. <i>Rhizopus nigricans</i>, 11-α-гидроксилирование 2. <i>Culvalaria lunata</i>, 11-β-гидроксилирование 3. <i>Streptomyces roseochromogenus</i>, 16-α-гидроксилирование 4. <i>Arthrobacter simplex</i>, 1,2-дегидрирование 5. <i>Mycobacterium vaca</i>, окисление боковой цепи стерина	5
122.	Выделение продукта трансформации гидрокортизона состоит в последовательных стадиях: 1. Очистка, фильтрование, экстракция, сепарация 2. Сепарация, экстракция, фильтрование, очистка 3. Экстракция, сепарация, фильтрование, очистка 4. Фильтрование, сепарация, экстракция, очистка 5. Сепарация, экстракция, очистка	2
123.	Наиболее перспективным направлением для снижения себестоимости и повышения качества целевого продукта в биокатализе является: 1. Химические модификации субстрата 2. Повышение селективности микроорганизма-трансформатора 3. Повышение растворимости стерина 4. Индуцирование растущей культуры 5. Иммобилизация живых клеток микроорганизма-трансформатора	5
124.	Увеличение выхода целевого продукта при биотрансформации стероидов достигается при: 1. Увеличении концентрации стероидного субстрата в ферментационной среде 2. Увеличении интенсивности перемешивания 3. Увеличении интенсивности аэрации 4. Повышении температуры ферментации 5. Исключении микробной контаминации	1
125.	Основное преимущество ферментативной биоконверсии стероидов перед химической трансформацией состоит в: 1. Избирательности воздействия на определенные функциональные группы стероида 2. Доступности реагентов 3. Сокращении времени процесса 4. Получении принципиально новых соединений 5. Синтезе целевого продукта «de novo»	1
126.	Каллусные культуры нуждаются в освещении для: 1. Для образования вторичных метаболитов	1

	2. Для осуществления в клетках процессов фотосинтеза 3. Для осуществления процессов клеточной дифференциации 4. Для инициации процессов деления клеток 5. Для инициации процессов морфогенеза	
127.	Питательные среды для культур растительных клеток отличаются от питательных сред для микроорганизмов и соматических клеток обязательным наличием: 1. Углеводов 2. Фитогормонов 3. Соединений азота и фосфора 4. Сыворотки из эмбрионов телят 5. Витаминов	2
128.	Растительная клетка отличается от соматической только: 1. Длительностью жизненного цикла, строением и составом клеточной стенки, размерами, наличием вакуоли 2. Длительностью жизненного цикла, строением и составом клеточной стенки 3. Размерами, наличием вакуоли 4. Строением и составом клеточной стенки 5. Наличием вакуоли	1
129.	Высокая стабильность протопластов достигается при хранении: 1. В гипертонической среде 2. В холоде 3. В среде с добавлением антиоксидантов 4. В анаэробных условиях 5. В среде полиэтиленгликоля (ПЭГ)	1
130.	Что отличает растительные клетки от клеток микроорганизмов: 1. Размеры клетки 2. Наличие вакуоли 3. В суспензионных культурах клетки имеют агрегаты различных размеров 4. Наличие целлюлозной оболочки 5. Верно все	5
131.	Тотипотентность растительной клетки – это: 1. Физиологический потенциал клетки 2. Генетический потенциал клетки 3. Способность воспроизводства на основе генетического потенциала клетки 4. Способность клетки к метаболизму 5. Способность клетки к защите от внешних неблагоприятных факторов	3
132.	Для стимуляции процесса синтеза и длительного использования биомассы при получении вторичных метаболитов растительных клеток и тканей необходимы: 1. Нитраты 2. Ионы аммония 3. Соли калия 4. Соли фосфора 5. Предшественники биосинтеза	5
133.	Укажите активную фазу роста каллусных клеток и ткани: 1. Лаг-фаза 2. Фаза начала митотической активности 3. Экспоненциальная фаза 4. Стационарная фаза 5. Фаза автолиза	3

134.	Укажите фазу снижения деления клеток: 1. Лаг-фаза 2. Фаза начала митотической активности 3. Экспоненциальная фаза 4. Стационарная фаза 5. Фаза автолиза	4
135.	Для иммобилизации клеток каллусной культуры <i>Digitalis lanata</i> используют носители: 1. Альгинат кальция 2. Агарозу 3. Порошковый металл 4. Полиуретан 5. Верно все	5
136.	Асептика в разделе культивирования растительных клеток при биосинтезе вторичных метаболитов как ЛС включает стерилизацию воздуха, используя: 1. Фильтрацию 2. Уф-облучение 3. Антисептики 4. Антибиотики 5. Верно все	1
137.	Цикл культивирования растительных клеток, участвующих в биосинтезе вторичных метаболитов, в технологии получения биомассы определяется стадией: 1. Приготовление питательной среды 2. Стерилизация питательной среды 3. Посев ткани на питательную среду 4. Выращивание биомассы 5. Съем сырой массы и высушивание	4
138.	Гибридизация протопластов возможна, если клетки исходных растений обладают: 1. Половой совместимостью 2. Половой несовместимостью 3. Совместимость не имеет существенного значения 4. Большими размерами клеток 5. Активным ростом клеток	3
139.	Для протопластирования наиболее подходят суспензионные культуры: 1. В лаг-фазе 2. В стационарной фазе 3. В экспоненциальной фазе 4. В фазе замедленного роста 5. В фазе отмирания	3
140.	Укажите название растения, с помощью которого можно получать сердечные вещества, «карденолиды» на примере получения дигоксина с использованием биотрансформации: 1. <i>Atropa belladonna</i> 2. <i>Rauvolfia serpentina</i> 3. <i>Digitalis lanata</i> 4. <i>Panax ginseng</i> 5. <i>Dioscorea deltoidea</i>	3
141.	В клиниках в лечебной практике кожных заболеваний используют ЛС на основе каллусных и суспензионных культур, из нижеперечисленного это: 1. Панаксозиды 2. Диосгенин	4

	3. Берберин 4. Шиконин 5. Дигоксин	
142.	В клиниках в лечебной практике сердечно-сосудистых заболеваний используют ЛС на основе каллусных и суспензионных культур, из нижеперечисленного это: 1. Панаксоиды 2. Диосгенин 3. Берберин 4. Шиконин 5. Дигоксин	5
143.	В клиниках в лечебной практике кишечных расстройств используют ЛС на основе каллусных и суспензионных культур, из нижеперечисленного это: 1. Панаксоиды 2. Диосгенин 3. Берберин 4. Шиконин 5. Дигоксин	3
144.	В клиниках в лечебной практике для усиления иммунитета в качестве адаптогена используют ЛС на основе каллусных и суспензионных культур, из нижеперечисленного это: 1. Панаксоиды 2. Диосгенин 3. Берберин 4. Шиконин 5. Дигоксин	1
145.	В лечебной практике как противозачаточное используют ЛС на основе каллусных и суспензионных культур, из нижеперечисленного это: 1. Панаксоиды 2. Диосгенин 3. Берберин 4. Шиконин 5. Дигоксин	2
146.	Превращение карденолида дигитоксина в менее токсичный дигоксин осуществляется культурой клеток: 1. <i>Digitalis lanata</i> 2. <i>Acremonium chrysogenum</i> 3. <i>Saccharomyces cerevisiae</i> 4. <i>Tolypocladium inflatum</i> 5. <i>Penicillium chrysogenum</i>	1
147.	Применение нормофлоров может предупредить развитие атеросклероза посредством: 1. Метаболизма холестерина 2. Усиления иммунитета 3. Поддержания иммунитета 4. Расщепления лактозы 5. Модификации канцерогенов	1
148.	Выберите начальную (первую) стадию процесса получения нормофлоров на производстве: 1. Подготовка питательной среды 2. Смешивание концентрата бактерий с наполнителями 3. Культивирование бактерий 4. Отделение биомассы 5. Фасовка	1

149.	Укажите особые требования к штаммам нормофлоров с учетом их использования в биотехнологии: 1. Выдерживать глубокое замораживание и лиофильное высушивание 2. Быть активными и не токсичными 3. Быть активными и фагоустойчивыми 4. Быть активными, непатогенными 5. Верно все	1
150.	Что не является синонимом понятия «нормофлоры»: 1. Пробиотики 2. Эубиотики 3. Лактобактерии 4. Микробиотики 5. Верно все	3
151.	Дисбактериоз может являться следствием: 1. Изменения привычной среды обитания 2. Изменения характера питания 3. Стрессовых ситуаций 4. Широкого применения антибиотикотерапии 5. Верно все	5
152.	Препарат «Колибактерин» создан на основе штамма: 1. E.coli 2. Bifidobacterium bifidum 3. Lactobacillus 4. Proteus 5. Bacillus brevis	1
153.	Активная кислотность жизнеспособных клеток препаратов нормофлоров определяется методом: 1. Потенциометрического титрования 2. Кислотно-основного титрования 3. Окислительно-восстановительного титрования 4. Осадительного титрования 5. Верно все	1
154.	Укажите самых многочисленных обитателей кишечника в отсутствие какой-либо патологии: 1. Пептококки 2. Кишечная палочка 3. Стафилококки 4. Бифидобактерии 5. Стрептококки	4
155.	Механизм действия молочно-кислых бактерий при подавлении патогенных и гнилостных бактерий сводится к: 1. Понижению pH и адгезии на эпителии кишечника 2. Повышению pH и адгезии на эпителии кишечника 3. Только понижению pH 4. Только адгезии на эпителии кишечника 5. Нейтрализации токсических веществ	1
156.	Диарея в оптимальном варианте поддается лечению: 1. Антибиотиками 2. Бифидумбактерином 3. Сульфамидами 4. Ферментными препаратами 5. Верно все	2
157.	Выберите вторую стадию процесса получения нормофлоров на производстве: 1. Культивирование бактерий	1

	2. Смешивание концентрата бактерий с наполнителями 3. Подготовка питательной среды 4. Отделение биомассы 5. Фасовка	
158.	Выберите четвертую стадию процесса получения нормофлоров на производстве: 1. Культивирование бактерий 2. Подготовка питательной среды 3. Смешивание концентрата бактерий с наполнителями 4. Отделение биомассы 5. Фасовка	3
159.	Молочнокислые бактерии могут оказывать положительное действие путем влияния: 1. Одновременно на расщепление лактозы, на усиление неспецифического иммунитета и на метаболизм холестерина 2. Только на расщепление лактозы 3. Только на усиление неспецифического иммунитета 4. Только на метаболизм холестерина 5. Одновременно на расщепление лактозы и на усиление неспецифического иммунитета	1
160.	К нормальной или резидентской микрофлоре кишечника относятся: 1. Молочнокислые бактерии 2. Энтеробактерии 3. Стафилококки 4. Дрожжеподобные грибы 5. Верно все	5
161.	Назовите важнейшие компоненты препаратов на основе живых культур симбиотических микроорганизмов: 1. Энтерококки, лактобациллы, бифидобактерии 2. Энтерококки, лактобациллы, энтеробактерии 3. Энтеробактерии, бифидобактерии, энтерококки 4. Бифидобактерии, энтеробактерии, лактобациллы 5. Верно все	1
162.	Выберите последнюю стадию процесса получения нормофлоров на производстве: 1. Смешивание концентрата бактерий с наполнителями 2. Фасовка 3. Культивирование бактерий 4. Подготовка питательной среды 5. Отделение биомассы	2
163.	Выберите третью стадию процесса получения нормофлоров на производстве: 1. Отделение биомассы 2. Смешивание концентрата бактерий с наполнителями 3. Культивирование бактерий 4. Подготовка питательной среды 5. Фасовка	1
164.	Пробиотики – это группа лекарственных препаратов, действующим началом, которых являются: 1. Микроорганизмы - симбионты ЖКТ 2. Высокоочищенные витамины 3. Гормональные компоненты 4. Дрожжевые микроорганизмы 5. Физиологически активные пептиды	1
165.	Оптимальная среда для выращивания пропионовых бактерий в	3

	промышленном получении витамина В₁₂ содержит все компоненты кроме: 1. Кукурузного экстракта 2. Глюкозы 3. Дистиллированной воды 4. Солей кобальта 5. Сульфата аммония	
166.	При выращивании пропионовых бактерий для промышленного получения витамина В₁₂ оптимальным режимом ферментационного процесса в большинстве случаев является: 1. Периодический 2. Полупериодический 3. Циклический 4. Многоциклический 5. Верно все	1
167.	Процесс элюирования с колонок витамина В₁₂ на производстве осуществляется: 1. Дистиллированной водой 2. Водным раствором ацетона 3. Этанолом 4. Эфиром 5. Верно все	2
168.	В производстве какого витамина, в большинстве стадий получения которого используется органический синтез, успешно применяется биоконверсия: 1. Аскорбиновой кислоты 2. Пиридоксина 3. Цианокобаламина 4. Эргостерина 5. Фолиевой кислоты	1
169.	Продуценты витамина В₁₂ культивируются на средах, компонентом которой не является: 1. Глюкоза 2. Кукурузный экстракт 3. Соевая мука 4. Рыбная мука 5. Крахмал	5
170.	В процессе ферментации при получении витамина В₁₂ в ферментер необходимо подавать: 1. 5,6-диметилбензимидазол со щелочным раствором 2. Дистиллированную воду 3. Раствор глюкозы 4. Раствор сульфата аммония 5. Раствор кислоты	1
171.	Дополнительная очистка витамина В₁₂ обычно на производстве проводится на колонках с помощью: 1. Геля 2. Окиси алюминия 3. Полиэтиленгликоля 4. Окиси кальция 5. Активированного угля	2
172.	Для рибофлавина характерна биологическая активность: 1. В обеих формах ФМН и ФАД 2. Только в коэнзимной форме ФМН 3. Только в коэнзимной форме ФАД	1

	4. Коэнзимная форма не имеет значения 5. Верно все	
173.	Витамин РР (никотиновая кислота) в промышленных масштабах биотехнологически может быть получена из: 1. Пекарских дрожжей 2. Бактерий 3. Плесневых грибов 4. Мицелиальных грибов 5. Верно все	1
174.	К особенностям культуральной среды при получении эргостерина можно отнести: 1. Малое содержание только углеводов 2. Избыток только азота 3. Избыток азота и углеводов 4. Избыток углеводов, низкое содержание азота 5. Недостаток азота и углеводов	4
175.	Эргостерин рентабельно получать биотехнологическим методом с помощью таких биологических ресурсов как: 1. Микроорганизмы 2. Растительные клетки 3. Животные клетки 4. Ферменты 5. Верно все	1
176.	Из измельченного мицелия β -каротин экстрагируется: 1. Ацетоном 2. Спиртом 3. Подсолнечным маслом 4. Эфиром 5. Верно все	3
177.	Из группы гомологичных убихинонов наибольший интерес представляет: 1. Убихинон-10 (Ко Q ₁₀) 2. Убихинон (Ко Q ₆) 3. Убихинон-9 (Ко Q ₇) 4. Убихинон -8 (Ко Q ₈) 5. Верно все	1
178.	При биотехнологическом получении витамина В ₁₂ требуется экстрагирование в течение часа с помощью: 1. Слабо подкисленной воды 2. Дистиллированной воды 3. Сильно подкисленной воды 4. Щелочной воды 5. Водного раствора аммиака	1
179.	При промышленном получении витамина С (аскорбиновая кислота) используется: 1. Органический синтез 2. Микробиологический синтез 3. Химико-энзиматический синтез 4. Биотрансформация 5. Верно все	3
180.	К водорастворимым витаминам относятся: 1. Эргокальциферол (D ₂) 2. Холекальций ферол (D ₃) 3. β -каротин 4. Аскорбиновая кислота	4

	5. Убихиноны	
181.	К жирорастворимым витаминам относятся: 1. Холекальцийферол (D ₃) 2. Цианокобаламин (B ₁₂) 3. Аскорбиновая кислота 4. Никотиновая кислота (PP) 5. Пантотеновая кислота (B ₃)	1
182.	Дефицит витамина B ₁ при культивировании тиамингетеротрофных микроорганизмов на питательной среде содержащей н-парафины приведет к накоплению в среде: 1. А-кетоглутаровой кислоты 2. Лимонной кислоты 3. Пировиноградной кислоты 4. Щавелевоуксусной кислоты 5. Глиоксиловой кислоты	1
183.	Рибофлавины способны синтезировать: 1. Высшие растения 2. Мицелиальные грибы 3. Дрожжи 4. Бактерии 5. Верно все	5
184.	Витамин (D ₂) эргокальциферол образуется из эргостерина при определенных условиях, а именно: 1. При УФ-облучении 2. При термообработке 3. При охлаждении 4. В темноте 5. При обработке ферментами	1
185.	Витамин B ₃ (пантотеновая кислота) в промышленных масштабах может быть получена: 1. Химическим синтезом 2. Биологическим методом 3. Химико-энзиматическим методом 4. Микробиологическим методом 5. Верно все	1
186.	Оптимальная температура для синтеза антибиотиков 1. Выше 30°C 2. 24-29°C 3. 15-18°C 4. 18-22°C	2
187.	Назовите свойство бета-лактамов, из-за которого их следует, согласно GMP, нарабатывать в отдельных помещениях: 1. Аллергенность 2. Общая токсичность 3. Хроническая токсичность 4. Эмбриотоксичность 5. Пирогенность	1
188.	Производство каких групп антибиотиков предусматривают правила GMP в отдельных помещениях и на отдельном оборудовании: 1. Пенициллинов 2. Аминогликозидов 3. Тетрациклинов 4. Макролидов 5. Полиенов	1
189.	На каких средах эффективен биосинтез препаратов антибиотиков:	2

	1. Богатых источниками азота 2. Бедных питательными веществами 3. Богатых источниками углерода 4. Богатых источниками фосфора 5. Обогащенных витаминами и аминокислотами	
190.	Путем поликетидного синтеза происходит сборка молекулы: 1. Тетрациклина 2. Пенициллина 3. Стрептомицина 4. Циклоспорина 5. Гентамицина	1
191.	Назовите комплексный компонент питательной среды, резко повышающий производительность ферментации при получении пенициллина: 1. Кукурузный экстракт 2. Соевая мука 3. Гороховая мука 4. Хлопковая мука 5. Рисовая мука	1
192.	Назовите предшественник пенициллина, резко повышающий его выход при добавлении в среду: 1. Фенилуксусная кислота 2. Бета-диметилцистеин 3. Валин 4. Альфа-аминоадипиновая кислота 5. Треонин	1
193.	Фенилуксусную кислоту как предшественник при биосинтезе пенициллина добавляют: 1. Перед ферментацией 2. В начале ферментации 3. На вторые-третьи сутки после начала ферментации 4. Каждые сутки, в течение 5-суточного процесса 5. В процессе выращивания посевной среды	3
194.	Скрининг ферментов для получения полусинтетических беталактамов необходим вследствие: 1. Нестабильности ферментов 2. Патентования ранее полученных ферментов 3. Высокой стоимости коммерческих препаратов 4. Различной субстратной специфичности 5. Наличия кофермента	4
195.	Метициллинорезистентность (MRSA) обусловлена: 1. Появлением ПСБ-2а с низким сродством к пенициллинам и цефалоспорином, используемым при лечении в клинике 2. Появлением капсулы 3. Быстротой размножения 4. Комплексом β -лактамаз 5. Активным выбросом	1
196.	Защита продуцентов аминогликозидов от собственного антибиотика: 1. Низкое сродство рибосом 2. Активный выброс 3. Временная ферментативная инактивация 4. Компартиментация 5. Формирование метаболического шунта	3
197.	Появление множественной резистентности опухолей к противоопухолевым агентам обусловлено:	1

	1. Активным выбросом 2. Непроницаемостью мембраны 3. Ферментативной инактивацией 4. Уменьшением сродства внутриклеточных мишеней 5. Сужением пориновых каналов	
198.	Из вторичных метаболитов микроорганизмов ингибитором сигнальной трансдукции является: 1. Циклоспорин А 2. Стрептомицин 3. Нистатин 4. Эритромицин 5. Канамицин	1
199.	Какими факторами не обусловлена антибиотикотолерантность патогена: 1. Разрушением антибиотика 2. Активным выбросом антибиотика 3. Низким содержанием автолизинов 4. Отсутствием мишени для антибиотика 5. Конформацией мишени	3
200.	Борьба с фаговой инфекцией в цехах ферментации антибиотической промышленности наиболее рациональна путем: 1. Получения и использования фагоустойчивых штаммов биообъекта 2. Ужесточения контроля за стерилизацией технологического воздуха 3. Ужесточения контроля за стерилизацией питательной среды 4. Ужесточения контроля за стерилизацией оборудования 5. Ужесточения контроля за фильтрационными установками	1
201.	Причина высокой эффективности антибиотических препаратов «Уназин» и «Аугментин» заключается в: 1. Невысокой токсичности (по сравнению с ампициллином и амоксициллином) 2. Невысокой стоимости 3. Действии на резистентные к беталактамам штаммы бактерий 4. Пролонгации эффекта 5. Уменьшении проницаемости клеточной мембраны микроорганизма.	3
202.	Фунгицидность полиенов - нистатина и амфотерицина обусловлена: 1. формированием в мембране водных каналов и потерей клеткой низкомолекулярных метаболитов и неорганических ионов 2. Взаимодействием с ДНК 3. активацией литических ферментов 4. Подавлением систем электронного транспорта 5. усилением систем электронного транспорта	1
203.	Причина распространения беталактамаз среди патогенов в клинике - это частота применения: 1. Беталактамных антибиотиков 2. Аминогликозидов 3. Тетрациклиновых антибиотиков 4. Макролидов 5. Фторхинолонов	1
204.	При лечении больных СПИДом или при других заболеваниях с пониженной активностью иммунной системы предпочтительнее использовать: 1. ПСБ-2 2. ПСБ-1а 3. ПСБ -1б	1

	4. ПСБ -3 5. Повышенные дозы антибиотика	
205.	Назовите антибиотик, проникающий в клетку патогена за счет энергии аэробного метаболизма: 1. Бензилпенициллин 2. Стрептомицин 3. Циклоспорин А 4. Фузидин 5. Нистатин	2
206.	Практическое значение полусинтетического аминогликозида амикацина обусловлено: 1. Устойчивостью к защитным ферментам у бактерий, инактивирующим другие аминогликозиды 2. Активностью против анаэробных патогенов 3. Отсутствием нефротоксичности 4. Активностью против патогенных грибов 5. Устойчивостью к фагам	1
207.	Свойство новых беталактамных антибиотиков наиболее ценное при лечении бактериальных осложнений у больных с ВИЧ-инфекцией: 1. Устойчивость к беталактамазам 2. Слабая токсичность 3. Связывание с ПСБ-2 4. Связывание с ПСБ-3 5. Пролонгированная циркуляция	3
208.	Механизм действия антибиотиков циклосерина, гликопептидов, ванкомицина, тейкоплакина - это: 1. Нарушение синтеза биомакромолекул в клетке 2. Изменение функции цитоплазматической мембраны 3. Воздействие на синтез белка в рибосомах 4. Ингибирование синтеза РНК и метаболизма фолиевой кислоты 5. Ингибирование синтеза мРНК	1
209.	Механизм действия антибиотиков рифампицинов - это: 1. Ингибирование синтеза РНК и метаболизма фолиевой кислоты 2. Нарушение синтеза биомакромолекул в клетке 3. Изменение функции цитоплазматической мембраны 4. Воздействие на синтез белка в рибосомах 5. Ингибирование синтеза мРНК	1
210.	Механизм действия полиеновых антибиотиков - это: 1. Нарушение синтеза биомакромолекул в клетке 2. Воздействие на синтез белка в рибосомах 3. Изменение функции цитоплазматической мембраны 4. Ингибирование синтеза РНК и метаболизма фолиевой кислоты 5. ингибирование синтеза мРНК	3
211.	Механизм действия группы антибиотиков левомецетина, тетрациклина, фузидина - это: 1. Воздействие на синтез белка в рибосомах 2. Нарушение синтеза биомакромолекул в клетке 3. Изменение функции цитоплазматической мембраны 4. Ингибирование синтеза РНК и метаболизма фолиевой кислоты 5. Ингибирование синтеза мРНК	1
212.	Механизм действия антибиотиков актиномицинов - это: 1. Нарушение синтеза биомакромолекул в клетке 2. Изменение функции цитоплазматической мембраны 3. Воздействие на синтез белка в рибосомах 4. Ингибирование синтеза РНК и метаболизма фолиевой кислоты	5

	5. Ингибирование синтеза мРНК	
213.	Успехи генной инженерии в области создания рекомбинантных белков больше, чем в создании рекомбинантных антибиотиков, что объясняется: 1. Проблемами безопасности производственного процесса 2. Более простой структурой белков 3. Проблемами подбора клеток хозяев для биосинтеза антибиотиков 4. Большим количеством структурных генов, включенных в биосинтез антибиотиков 5. Резистентностью микроорганизмов к антибиотикам	4
214.	«Ген-маркер» в генной инженерии необходим для: 1. Включения вектора в клетки хозяина 2. Отбора колоний, образуемых клетками, в которые проник вектор 3. Включения рабочего гена в вектор 4. Экспрессии белка, как целевого продукта 5. Повышения стабильности вектора	2
215.	Фермент лигаза используется в генной инженерии для процесса: 1. Скрепления вектора с оболочкой клетки хозяина 2. Катализа включения вектора в хромосому клеток хозяина 3. Катализа ковалентного связывания углеводно-фосфорной цепи ДНК гена с ДНК вектора 4. Катализа замыкания пептидных мостиков в пептидогликане клеточной стенки микроорганизма. 5. Верно все	3
216.	Поиск новых рестриктаз для использования в генной инженерии объясняется: 1. Различиями в каталитической активности 2. Различным местом воздействия на субстрат 3. Видоспецифичностью 4. Высокой стоимостью 5. Нестабильностью	2
217.	Понятие «липкие концы» применительно к генной инженерии отражает: 1. Гидрофобное взаимодействие липидов 2. Образование дисульфидных связей 3. Взаимодействие нуклеиновых кислот и гистонов 4. Комплементарность нуклеотидных последовательностей 5. Стабильность нуклеотидов	4
218.	Субстратами рестриктаз, используемых генным инженером, являются: 1. Нуклеиновые кислоты 2. Гомополисахариды 3. Гетерополисахариды 4. Белки 5. Полисахариды	1
219.	Вектор на основе плазмиды предпочтительнее вектора на основе фаговой ДНК благодаря: 1. Большему размеру 2. Меньшей токсичности 3. Большой частоте включения 4. Отсутствию лизиса в клетке хозяина 5. Большой устойчивости	4
220.	Меры безопасности в работе с рекомбинантными белками могут осуществляться на генетическом уровне, что включает: 1. Микробиологическое фильтрование 2. Стерилизацию оборудования	4

	3. Соблюдение правил GMP 4. Модификацию генома 5. Использование пониженного давления в биореакторе	
221.	На растворимость белков существенное влияние оказывают: 1. pH, ионная сила, диэлектрические свойства растворителя 2. Температура, давление pH 3. Только ионная сила 4. Только диэлектрические свойства растворителя 5. Верно все	1
222.	Метод защиты рекомбинантной ДНК от разрушения нуклеазами: 1. Упаковка в липосомы 2. Трансформация 3. Электропорация 4. Метод биологической баллистики 5. Верно все	1
223.	Выбор микроорганизма как продуцента рекомбинантного белка зависит от: 1. Степени исследования генома 2. Степени исследования метаболизма на уровне вида 3. Степени патогенности 4. Способности использовать дешевые и доступные питательные среды. 5. Верно все	5
224.	В качестве продуцентов рекомбинантных белков чаще всего используют: 1. <i>Corynebacterium glutamicum</i> 2. <i>Escherichia coli</i> 3. <i>Bacillus subtilis</i> 4. <i>Saccharomyces cerevisiae</i> 5. <i>Bacillus polymyxa</i>	2
225.	Для разделения белков по заряду используют: 1. Электрофорез в отсутствие додецилсульфата натрия, изоэлектрофокусирование, ионообменную хроматографию 2. Электрофорез в присутствии додецилсульфата натрия, изоэлектрофокусирование, ионообменную хроматографию 3. Только изоэлектрофокусирование 4. Только ионообменную хроматографию 5. Верно все	1
226.	Углубления в матрице (агарозе) для помещения образца с рекомбинантной ДНК делается с помощью: 1. Гребенки 2. Источника тока 3. Электрофоретической камеры 4. Пластины 5. Ультрафиолетовой лампы	1
227.	Начальная стадия в технологии получения рекомбинантных белков из предложенных ниже – это: 1. Лианеризация векторной ДНК 2. Выбор клетки–донора для выделения нужного гена 3. Выбор клонирующего вектора 4. Выбор селективного маркера 5. Ферментативное расщепление нужного белка рестриктазами	2
228.	Третья стадия в технологии получения рекомбинантных белков из предложенных ниже – это: 1. Выбор клонирующего вектора	1

	2. Лианеризация векторной ДНК 3. Выбор селективного маркера 4. Ферментативное расщепление нужного белка рестриктазами 5. Выбор клетки – донора для выделения нужного гена	
229.	В технологии получения рекомбинантных белков стадией получения клонированной ДНК является: 1. Перенос рекомбинантного вектора в клетку хозяина 2. Синтез и выделение рекомбинантных белков 3. Отбор трансформированных клеток с рекомбинантной ДНК по гену- маркеру 4. Встраивание гена в вектор ДНК 5. Лигирование векторной ДНК	1
230.	В технологии получения рекомбинантных белков стадия отбора трансформированных клеток с рекомбинантной ДНК характеризуется: 1. Синтезом и выделением рекомбинантных белков 2. Трансформированием рекомбинантного вектора в клетку хозяина 3. Использованием гена-маркера 4. Встраиванием гена в вектор ДНК 5. Лигированием векторной ДНК	3
231.	Пятая стадия в технологии получения рекомбинантных белков из предложенных ниже – это: 1. Лианеризация векторной ДНК 2. Выбор клонирующего вектора 3. Выбор селективного маркера 4. Ферментативное расщепление нужного белка рестриктазами 5. Выбор клетки–донора для выделения нужного гена	1
232.	Четвертая стадия в технологии получения рекомбинантных белков из предложенных ниже – это: 1. Выбор селективного маркера 2. Лианеризация векторной ДНК 3. Выбор клонирующего вектора 4. Ферментативное расщепление нужного белка рестриктазами 5. выбор клетки – донора для выделения нужного гена	1
233.	В технологии получения рекомбинантных белков к последней стадии относят: 1. Синтез и выделение рекомбинантных белков трансформированными клетками с последующим посевом их на питательную среду 2. Отбор трансформированных клеток с рекомбинантной ДНК по гену- маркеру 3. Трансформирование рекомбинантного вектора в клетку хозяина 4. Встраивание гена в вектор ДНК 5. Лигирование векторной ДНК	1
234.	При экстракции полярных соединений используют: 1. Неполярные растворители 2. Полярные растворители 3. Смесь полярных и неполярных растворителей 4. Полярность не имеет значения 5. Верно все	2
235.	Высаливание – это процесс агрегации и осаждения белков, который обусловлен: 1. Значительным увеличением ионной силы раствора 2. Изменением диэлектрических свойств растворителя 3. Отсутствием изменения диэлектрических свойств растворителя 4. Значительным уменьшением ионной силы раствора	1

	5. Верно все	
236.	Для отделения избытка солей от препарата белка используют: 1. Гель-фильтрацию 2. Ионообменную хроматографию 3. Аффинную хроматографию 4. Газовую хроматографию 5. Жидкостную хроматографию	1
237.	Для идентификации природных и рекомбинантных белков используют: 1. Масс-спектрометрию и центрифугирование 2. Электрофорез и центрифугирование 3. Масс-спектрометрию, электрофорез, N-концевое секвенирование 4. Электронная микроскопия и центрифугирование 5. Верно все	3
238.	Для осаждения белков в нативной конформации применяют: 1. Сульфат аммония 2. Ацетон 3. Хлорид натрия 4. Хлорид аммония 5. Сульфат натрия	1
239.	Диализ - это освобождение белковых растворов от растворенных в них электролитов и низкомолекулярных соединений при помощи: 1. Ионообменных мембран 2. Полупроницаемых мембран 3. Дифференциально-проницаемых мембран 4. Совместно ионообменных и дифференциально-проницаемых мембран 5. Верно все	2
240.	Скоростная седиментация позволяет разделить молекулы белка: 1. По форме и молекулярной массе 2. Только по форме 3. Только по плавучей плотности 4. Только по молекулярной массе 5. По форме и плавучей плотности	1
241.	Преимуществом генно-инженерного инсулина являются: 1. Высокая активность 2. Меньшая аллергенность 3. Меньшая токсичность 4. Большая стабильность 5. Упрощение методики получения	2
242.	Преимущества получения видоспецифических для человека белков путем микробиологического синтеза: 1. Несложное оборудование 2. Экономичность 3. Отсутствие дефицитного сырья 4. Снятие этических проблем 5. Сокращение времени производства	4
243.	Разработанная технология получения рекомбинантного эритропоэтина основана на экспрессии гена в: 1. Клетках бактерий 2. Клетках дрожжей 3. Клетках растений 4. Культуре животных клеток 5. Верно все	4
244.	Особенностью пептидных факторов роста тканей является:	1

	1. Образование вне желёз внутренней секреции 2. Тканевая специфичность 3. Видовая специфичность 4. Трансформационная активность 5. Каталитическая активность	
245.	Направление геномики, непосредственно связанное с протеомикой: 1. Функциональная 2. Структурная 3. Сравнительная 4. Формальная 5. Все направления	1
246.	Антисмысловые олигонуклеотиды перспективны для лечения: 1. Инфекционных бактериальных болезней 2. Наследственных моногенных заболеваний 3. Онкологических заболеваний 4. Противогрибковых заболеваний 5. Вирусных заболеваний	2
247.	Основное требование к генным мишеням в ДНК-диагностике: 1. Ген-мишень должен быть специфичен для генома конкретного патогенного микроорганизма 2. Ген-мишень должен иметь небольшой размер 3. Ген-мишень должен быть связан со специфическими белками 4. Ген-мишень должен отвечать за жизненно-важные функции 5. Ген-мишень должен иметь специфические сайты рестрикции	1
248.	Антисмысловым называют олигонуклеотид, который: 1. Гибридуется с геном и блокирует его транскрипцию 2. Гибридуется с ДНК и блокирует ее репликацию 3. Гибридуется с мРНК и блокирует трансляцию 4. Кодировывает синтез белка, который не участвует в процессах метаболизма 5. Кодировывает синтез белка с неправильной структурой	3
249.	В качестве основного метода протеомики используют: 1. Двухмерный электрофорез 2. Микроскопию 3. Газожидкостную хроматографию 4. Радиоизотопный метод 5. Спектральный анализ	1
250.	Выберите определение понятия иммобилизации фермента: 1. Связывание субстрата с ферментом при сохранении его каталитической активности 2. Проявление каталитических свойств фермента и его устойчивости 3. Проявление устойчивости фермента при сохранении его каталитической активности 4. Связывание фермента с нерастворимым носителем при сохранении частичной или полной каталитической активности фермента 5. Связывание фермента с коферментом	4
251.	Преимущества иммобилизации клеток микроорганизма-трансформатора – это: 1. Более высокая активность ферментов 2. Стабильность процесса, автоматизация 3. Уменьшение затрат на очистку целевого продукта 4. Длительное функционирование полиферментных систем и регенерация кофакторов 5. Верно все	5
252.	Что способствует увеличению количества связанного с носителем	4

	фермента при физической иммобилизации: 1. Количество функциональных групп на белке 2. Отсутствие ингибирующего действия на фермент 3. Наличие противоположных знаков заряда на носителе 4. Уменьшение размера частиц носителя 5. Увеличение размера частиц носителя	
253.	Что относится к недостаткам адсорбционной иммобилизации: 1. Стоимость сорбента 2. Конфигурация сорбента 3. Удельная поверхность сорбента 4. Пористость сорбента 5. Прочность связывания фермента с носителем	5
254.	Что оказывает влияние на каталитическую активность ферментов, иммобилизованных путем включения в гель: 1. Содержание (количество) фермента в геле 2. Растворимость фермента 3. Диаметр пор геля (структура) 4. Молекулярная масса фермента 5. Верно все	5
255.	Проблемой иммобилизации с использованием полунепроницаемых мембран является: 1. Диффузионный барьер 2. Универсальность методик 3. Высокое содержание фермента в носителе 4. Каталитическая активность фермента 5. Стабильность фермента	1
256.	Что относится к проблемам (недостаткам) иммобилизации ферментов путем включения в гель: 1. Геометрия носителя 2. Стойкость носителя (химическая, механическая и биологическая) 3. Стабилизация ферментов 4. Защита от бактериальной инфекции 5. Диффузия субстрата к ферменту	5
257.	Проблемой иммобилизации ферментов с использованием систем двухфазного типа является: 1. Скорость процесса 2. Поверхность раздела фаз 3. Инактивация фермента 4. Диффузионные ограничения 5. Примеси и потеря дорогостоящего катализатора	5
258.	Какие методы иммобилизации относятся к химическим методам: 1. Адсорбция фермента 2. Микрокапсулирование 3. Захват фермента в сетку геля 4. Ковалентная сшивка молекул 5. Ковалентное присоединение молекул фермента к носителю	5
259.	Простейший биореактор колоночного типа пригоден для использования в биокатализе: 1. Индивидуального фермента 2. Фермента с коферментом 3. Фермента в пермеабилзированной клетке 4. Фермента в интактной клетке 5. Комплекса ферментов в клетке	1
260.	Активирование нерастворимого носителя в случае иммобилизации биообъекта необходимо для:	3

	1. Усиления включения фермента в гель 2. Повышения сорбции фермента 3. Повышения активности фермента 4. Образования ковалентной связи 5. Образование фосфорно-диэфирной связи	
261.	Целью иммобилизации ферментов в биотехнологическом производстве является: 1. Многократное использование 2. Повышение удельной активности 3. Повышение стабильности 4. Расширение субстратного спектра 5. Повышение селективности	1
262.	Активирование нерастворимого носителя в случае иммобилизации фермента необходимо для: 1. Образования ковалентной связи 2. Усиления включения фермента в гель 3. Повышения сорбции фермента 4. Повышения активности фермента 5. Повышения селективности фермента	1
263.	Колоночный биореактор для иммобилизации целых клеток отличается от реактора для иммобилизации ферментов: 1. Отводом газов 2. Большим диаметром колонки 3. Более быстрым движением растворителя 4. Формой частиц нерастворимого носителя 5. Размерами частиц нерастворимого носителя	1
264.	Иммобилизация целых клеток-продуцентов лекарственных веществ нерациональна в случае: 1. Высокой лабильности целевого продукта (лекарственного вещества) 2. Внутриклеточной локализации целевого продукта 3. Использования целевого продукта только в инъекционной форме 4. Высокой гидрофильности целевого продукта 5. Высокой гидрофобности целевого продукта	2
265.	Иммобилизация индивидуальных ферментов ограничивается: 1. Наличием у фермента кофермента 2. Высокой лабильностью фермента 3. Наличием у фермента субъединиц 4. Принадлежностью фермента к гидролазам 5. Принадлежностью фермента к лигазам	1
266.	Технология, основанная на иммобилизации биообъекта, уменьшает наличие в лекарственном препарате следующих примесей: 1. Белков 2. Следовых количеств тяжелых металлов 3. Механических частиц 4. Органических растворителей 5. Пирогенных веществ	1
267.	К антигенам относят: 1. Вирусы 2. Бактерии 3. Нуклеиновые кислоты 4. Антибиотики 5. Все вышеперечисленное	5
268.	К активной иммуномодуляции относят: 1. Вакцины	1

	2. Поликлональные антитела 3. Моноклональные антитела 4. Рекомбинантные интерлейкины 5. Все вышеперечисленное	
269.	Пассивную специфическую иммуномодуляцию вызывают: 1. Вакцины 2. Поликлональные антитела 3. Рекомбинантные интерлейкины 4. Рекомбинантные интерфероны 5. Все вышеперечисленное	2
270.	К пассивной неспецифической иммуномодуляции относят: 1. Рекомбинантные интерфероны 2. Вакцины 3. Поликлональные антитела 4. Моноклональные антитела 5. Все вышеперечисленное	1
271.	К пассивной иммуносупрессии относят: 1. Специфическую плазмоиммуносорбцию 2. Трансплантацию костного мозга 3. Неспецифическую гемосорбцию 4. Иммуноплазмореф 5. Все вышеперечисленное	1
272.	К неспецифической иммуносупрессии относят: 1. Вакцины 2. Антицитокиновые моноклональные антитела 3. Рекомбинантные антигены 4. Антиидиотипические антитела 5. Все вышеперечисленное	2
273.	Низкомолекулярные соединения, которые напрямую не индуцируют образование антител, называются: 1. Гаптены 2. Нуклеиновые кислоты 3. Эпитопы 4. Антигенные детерминанты 5. Все вышеперечисленное	1
274.	В основе получения Т-клеточных лимфоцитов, в особенности интерлейкинов 1 и 2, а также медиаторов семейства интерферонов лежит: 1. Генная инженерия 2. Тонкий органический синтез 3. Мутагенез и селекция 4. Клеточная инженерия 5. Верно все	1
275.	К специфической пассивной иммуносупрессии относят: 1. Рекомбинантные антигены 2. Толерогены 3. Антиидиотипические антитела 4. Антицитокиновые моноклональные антитела 5. Все вышеперечисленное	3
276.	К специфической активной иммуносупрессии относят: 1. Рекомбинантные антигены 2. Иммунотоксины 3. Антиидиотипические антитела 4. Антицитокиновые моноклональные антитела 5. Все вышеперечисленное	1

277.	К специфическим защитным белкам относятся: 1. Антитела 2. Система комплемента 3. Цитокины 4. Антигены 5. Верно все	5
278.	Адьювант вакцины – это: 1. Вещества, повышающие иммуногенность 2. Специфические антигены, продукты жизнедеятельности микроорганизмов 3. Вещества, определяющие стабильность вакцины при ее хранении 4. Антиген, предохраняющий вакцину от разрушения и продлевающий срок ее годности 5. Вещества, повышающие вирулентность	1
279.	Основным недостатком живых (аттенуированных) вакцин является: 1. Опасность спонтанного восстановления вирулентности 2. Необходимость использования холодильников для хранения 3. Сложность культивирования многих патогенных микроорганизмов 4. Низкая эффективность таких вакцин 5. Опасность заражения персонала на предприятии	1
280.	Консерванты вакцины – это: 1. Специфические антигены, продукты жизнедеятельности микроорганизмов 2. Вещества, определяющие стабильность вакцины при ее хранении 3. Вещества, понижающие вирулентность 4. Вещества, повышающие иммуногенность антигена 5. Вещества, повышающие вирулентность	2
281.	Действующий компонент вакцины – это: 1. Специфические антигены, продукты жизнедеятельности микроорганизмов 2. Вещества, определяющие стабильность вакцины при ее хранении 3. Антиген, предохраняющий вакцину от разрушения и продлевающий срок ее годности 4. Вещества, повышающие иммуногенность антигена 5. Вещества, повышающие вирулентность	1
282.	Область применения сывороток включает: 1. Профилактику инфекционных заболеваний 2. Терапию отравлений ядами микробов 3. Инактивацию токсинов при укусах змей 4. Диагностические системы 5. Все вышеперечисленное	5
283.	К инактивированным вакцинам относятся: 1. Молекулярные вакцины 2. Дивергентные вакцины 3. Аттенуированные вакцины 4. Рекомбинантные вакцины 5. Все вышеперечисленное	1
284.	К живым вакцинам относятся: 1. Аттенуированные вакцины 2. Молекулярные вакцины 3. Корпускулярные вакцины 4. Синтетические вакцины 5. Все вышеперечисленное	1
285.	Классическая вакцина против оспы является: 1. Инактивированной цельновирионной вакциной	3

	2. Инактивированной субъединичной вакциной 3. Живой вакциной 4. Инактивированной расщепленной вакциной 5. Инактивированной расщепленной вакциной с адьювантом	
286.	Моноклональные антитела получают в производстве: 1. При фракционировании антител организмов 2. Фракционированием лимфоцитов 3. С помощью гибридом 4. С помощью протопластов 5. С помощью векторной ДНК	3
287.	Для получения гибридом лимфоциты выделяют из тканей: 1. Печени 2. Селезенки 3. Тимуса 4. Кишечника 5. Поджелудочной железы	2
288.	Гибридомы – это: 1. Генетически однородное потомство одной клетки 2. Клеточные линии, полученные от слияния нормальных лимфоцитов и миеломных клеток 3. Клоновая культура, наследственная однородность которой поддерживается отбором по специфическим признакам 4. Клетки, лишенные клеточной оболочки	2
289.	Антигенсвязывающая активность антител определяется: 1. F_{ab} фрагментом 2. F_c фрагментом 3. C_1 фрагментом 4. C_{hl} фрагментом 5. Все вышеперечисленное	1
290.	Моноклональные антитела применяются в следующей области: 1. Иммунохимические методы анализа 2. Направленный транспорт лекарственных веществ 3. Очистка субстанций лекарственных веществ 4. Создание инновационных лекарственных средств 5. Все вышеперечисленное	5
291.	В качестве метки в иммунохимическом анализе не используют: 1. Химические индикаторы 2. Радиоактивные атомы элементов 3. Ферменты 4. Липосомы 5. Верно все	1
292.	Иммунохимический анализ характеризуется: 1. Высокой специфичностью, чувствительностью и быстротой 2. Только высокой специфичностью 3. Только высокой чувствительностью 4. Только быстротой 5. Невозможностью проведения количественного определения в многокомпонентных системах	1
293.	Область применения моноклональных антител, относящихся только к диагностике: 1. Типирование групп крови и тканей 2. Исследование этиологии и патогенеза различных заболеваний 3. Направленный транспорт лекарств 4. Идентификация молекул 5. Верно все	1

294.	Местный иммунный ответ в большей степени обусловлен антителами класса: 1. IgG 2. IgE 3. IgM 4. IgA 5. IgD	4
295.	Ферментные метки в иммуноанализе отличаются от радиоактивных: 1. Стабильностью и безопасностью 2. Только точностью 3. Только чувствительностью 4. Только стабильностью 5. Только безопасностью	1
296.	Использование флуоресцентных меток по сравнению с иммуноферментными отличается: 1. Высокой стоимостью анализаторов и реагентов 2. Чувствительностью 3. Точностью 4. Экспрессностью методики 5. Низкой стоимостью анализаторов и реагентов	1
297.	Что обуславливает преимущество RIA перед определением инсулина по падению концентрации глюкозы в крови животных: 1. Отсутствие влияния на результаты анализа других белков 2. Меньшая стоимость анализа 3. Исключение дефицитных реагентов 4. Легкость освоения 5. Продолжительность времени анализа	1
298.	Использование твердофазного иммуноферментного анализа при выявлении хорионического гонадотропина требует: 1. Только моноклональных антител 2. Только полистирольных шариков 3. Только маркера 4. Антигена 5. Моноклональных антител, полистирольных шариков, маркера	5
299.	Отличием моноклональных антител, в сравнении с поликлональными, является: 1. Возможная контаминация посторонним генетическим материалом 2. Низкая чувствительность 3. Низкая специфичность 4. Низкая стоимость 5. Все вышеперечисленное	1
300.	Гомогенные методы в иммунохимическом анализе в сравнении с гетерогенными: 1. Более просты методически и менее чувствительны 2. Более просты методически 3. Более чувствительны 4. Более сложны методически 5. Более сложны в исполнении и более чувствительны	1

2. Вопросы для прохождения промежуточной аттестации

№	Оценочное средство	Эталон ответа
Вопрос 1	Выращивание микроорганизмов в закрытой системе, без добавления питательных веществ – какой это режим культивирования?	Непрерывный
Вопрос 2	Какую фазу не включает кривая роста микроорганизмов?	Стабильную фазу роста
Вопрос 3	Какой фермент, расщепляющий крахмал до глюкозы, используется при лечении поджелудочной железы?	Амилаза
Вопрос 4	Ферментом, определяющим устойчивость патогенных бактерий к пенициллинам, является:	β-лактамаза
Вопрос 5	Для лечения гнойных ран, ожогов, трофических язв используется фермент:	Стрептокиназа
Вопрос 6	Как называются вакцины, содержащие целые клетки убитых бактерий?	Корпускулярные
Вопрос 7	К какому классу соединений по своей биохимической природе относятся ферменты?	Белки
Вопрос 8	Какую группу препаратов получают методом гибридомной технологии?	Моноклональные антитела
Вопрос 9	К какому типу вакцин относятся аттенуированные вакцины?	Живые
Вопрос 10	Назовите метод лабораторной диагностики, принцип действия которого основан на реакции «антиген-антитело, при этом один из компонентов конъюгирован с ферментом.	Иммуноферментный анализ
Вопрос 11	Ретроингибирование - это фактор подавления конечным продуктом активности чего?	Начального фермента

Вопрос 12	Биосинтез какой аминокислоты имеет двухфазный характер?	Лизина
Вопрос 13	Увеличение выхода целевого продукта при биотрансформации стероидов достигается при увеличении:	Концентрации субстрата
Вопрос 14	Как называется механизм подавления экспрессии генов?	Репрессия
Вопрос 15	Как называются ферменты, закрепленные на носителе?	Иммобилизованные
Вопрос 16	Каким способом преимущественно получают аминокислоты?	Микробиологическим синтезом
Вопрос 17	Какие стереоизомеры аминокислот в основном обладают биологической активностью?	L-формы
Вопрос 18	При каком способе культивирование микроорганизмов протекает в объеме жидкой питательной среды?	При глубинном
Вопрос 19	В случае применения иммобилизации ферментов в биотехнологическом производстве можно повысить рентабельность за счет?	Множественного использования
Вопрос 20	Превращение дигитоксина в дигоксин клетками <i>Digitalis lanata</i> осуществляется путем:	Биотрансформации
Вопрос 21	Ауксины являются специфическими стимуляторами роста клеток:	Растений
Вопрос 22	Каким способом стерилизуют технологический воздух для биотехнологического производства?	Фильтрованием
Вопрос 23	Когда у патогенного микроорганизма экспрессируются гены house keeping?	Постоянно

Вопрос 24	Что получают из гидрокортизона в результате реакции 1,2-дегидрирования?	Преднизолон
Вопрос 25	Что получают в результате реакции 11 β -гидроксилирования из вещества S?	Гидрокортизон
Вопрос 26	К какому направлению биотехнологии относится получение ферментов?	Инженерная энзимология
Вопрос 27	К каким методам иммобилизации относится ковалентное связывание с носителем?	Химическим
Вопрос 28	Как называются недифференцированные клетки, обладающие свойством тотипотентности?	Каллус
Вопрос 29	Как называется способность отдельных клеток в процессе реализации заключенной в них генетической информации и развитию в целый организм?	Тотипотентность
Вопрос 30	Что происходит с биосинтезом антибиотиков, на средах, бедных питательными веществами?	Усиливается
Вопрос 31	Чем стерилизуют питательные среды?	Насыщенным паром
Вопрос 32	Что считают существенным преимуществом генно-инженерного инсулина?	Меньшую аллергенность
Вопрос 33	Что является меткой в классическом иммунохимическом методе определения инсулина?	Пероксидаза хрена
Вопрос 34	Что относится к субстратам рестриктаз, используемых генным инженером?	Нуклеиновые кислоты
Вопрос 35	Что является мишенью для физических и	ДНК

	химических мутагенов в клетке биообъектов?	
Вопрос 36	К какому типу вакцин относится вакцина АКДС?	Комбинированная
Вопрос 37	Процесс превращения карденолида дигитоксина в менее токсичный дигоксин осуществляется культурой клеток:	<i>Digitalis lanata</i>
Вопрос 38	В производстве какого витамина, в большинстве стадий получения которого используется органический синтез, также успешно применяется биотрансформация?	Аскорбиновая кислота
Вопрос 39	В какой фазе в большем количестве синтезируются первичные метаболиты?	Экспоненциальной
Вопрос 40	К какой группе препаратов относятся лекарственные препараты, предназначенные для формирования активного или пассивного иммунитета либо диагностики наличия иммунитета или диагностики специфического приобретенного изменения иммунологического ответа на алергизирующие вещества?	Иммунобиологические
Вопрос 41	При добавлении какого комплексного компонента питательной среды резко повышается производительность ферментации в случае пенициллина?	Кукурузный экстракт
Вопрос 42	Молекулы какого размера элюируются последними при гель-фильтрации?	Низкомолекулярные
Вопрос 43	Какой антибиотик получают на основе <i>Penicillium notatum</i> ?	Пенициллин
Вопрос 44	Какой антибиотик получают на основе <i>Streptomyces griseus</i> ?	Стрептомицин
Вопрос 45	Как называется комплекс микроорганизмов, участвующих в очистке сточных вод?	Активный ил

Вопрос 46	Какая фаза роста клетки лучше всего подходит для протопластирования суспензионных культур?	Логарифмическая
Вопрос 47	Что является основным белком плазмы крови доноров в количественном отношении?	Альбумин
Вопрос 48	Что происходит с биосинтезом антибиотика при избыточном содержании фосфора в питательной среде?	Снижается
Вопрос 49	Как называется явление, при котором происходит значительное накопление биомассы в противовес биосинтезу целевых продуктов в антибиотической промышленности?	Катаболическая репрессия
Вопрос 50	Получение протопластов из бактериальных клеток возможно путем обработки:	Лизоцимом

3. Ситуационные задачи для прохождения промежуточной аттестации

Задача 1

В процессе промышленного производства аскорбиновой кислоты используют многостадийный химический синтез, в который наряду с тонкими химическими реакциями встроена и технологически необходимая биосинтетическая реакция, что является одним из примеров успешного сочетания органического синтеза с биосинтезом.

При проведении этапа биосинтеза на производстве применяют определенные микроорганизмы, осуществляющие биосинтетические реакции. Не менее важными являются оптимизация условий ферментации и контроль за количеством биомассы микроорганизмов в ферментационном аппарате.

Проанализируйте ситуацию с точки зрения:

- химической реакции биотрансформации, определяющей проведение биосинтеза и получение ожидаемого результата при осуществлении биотрансформации;
- выбора микроорганизмов для биоконверсии и оптимального подбора компонентов питательной среды (источников углерода, азота и фосфора);
- возможности увеличения выхода целевого продукта.

Вариант ответа:

В процессе синтеза аскорбиновой кислоты имеется лишь одна стадия биотрансформации D-сорбита в L-сорбозу как классический пример микробиологического производства.

Для получения сорбозы культуру продуцента *Gluconobacter oxydans* выращивают в ферментерах периодического действия, оснащенных мешалками и барботерами для усиления аэрации в течение 20-40 ч. Также привести пример получения 2-кетогулоновой кислоты.

Задача 2

Довольно часто при получении ЛС биотехнологическими методами синтез метаболитов в суспензионной культуре останавливается на промежуточных этапах, не доходя до целевого продукта. В этом случае на помощь приходит биотрансформация (биоконверсия), которая особенно эффективна в бактериальных клетках, но в ряде случаев, такой процесс можно провести и с помощью культур растительных клеток, осуществляющих самые различные реакции биотрансформации: гидроксирование, изомеризация, этерификация и т.д., что в результате приводит к структурно-функциональным изменениям трансформируемого химического соединения.

Успешно применяют биотрансформацию карденолидов, гликозиды которых широко распространены в практике лечения болезней сердца. *Проанализируйте метод биотрансформации с точки зрения:*

- оптимизации условий и ожидаемого результата получения ЛС;
- целесообразности использования метода иммобилизации клеток растения *Digitalis lanata*.

Вариант ответа:

В качестве примера можно привести биотрансформацию дигитоксина в дигоксин клетками *Digitalis lanata*. Биотрансформация дигитоксина в дигоксин происходит за счет реакции:

Иммобилизация растительных клеток имеет преимущества по сравнению с суспензионными культурами за счет:

Задача 3

При получении генно-инженерного инсулина, основанного на раздельном биосинтезе 2 цепей, в качестве продуцента используют определенные микроорганизмы и модифицированный чужеродный ген (точнее, оперон) с лидерной последовательностью аминокислот (метионином и β -галактозидазой), отделяемой на последней стадии контакта секретируемого белка и клетки. Ферментацию проводят на среде с лактозой (или галактозой) для последующего объединения свободных инсулиновых цепей. Далее осуществляют выделение и очистку полученного инсулина.

На основе общей схемы получения инсулина и требований к его качеству обоснуйте:

- условия выбора конкретного продуцента инсулина и вектора, с помощью которого можно ввести в клетку чужеродный ген (ген инсулина);
- необходимость использования лидерной последовательности аминокислот с метионином и β -галактозидазой в синтезе инсулина и роль лактозы (галактозы) в процессе ферментации и получении завершенных инсулиновых цепей и их объединении;
- возможность проявления токсичности генно-инженерного инсулина; с чем это может быть связано, учитывая видоспецифичность данного инсулина, его серийное качество и уровень культуры производства на предприятии?

Прокомментируйте правила безопасности работы с микроорганизмами на генетическом и физическом уровнях.

Вариант ответа:

Схема получения рекомбинантного инсулина по «Eli Lilly» (США)

- Химический синтез генов, кодирующих образование цепей А и В в определенной последовательности нуклеотидов.
- Конструирование вектора.

Введение каждого синтетического гена в плазмиду: в одну - ген, синтезирующий цепь А, в другую - ген, синтезирующий цепь В.

- Введение полученных плазмид в клетку *Escherichia coli* с последующим получением двух культур продуцента, одна из которых синтезирует цепь А, а другая цепь В.
- Культуры помещают в ферментер, в культуральную среду добавляют галактозу, которая индуцирует образование фермента β -галактозидазы. При этом плазмиды активно реплицируются и в результате получается большое количество генов, синтезирующих цепи

А и В.

- Клетки лизируют, выделяют цепи А и В.

Задача 4

В настоящее время существует международная программа системы поиска и отбора антимикробных агентов, подавляющих размножение патогена только в инфицированном организме, т.е. система, позволяющая клонировать гены, которые не экспрессируются в искусственных условиях (*in vitro*). Данная система подразумевает использование определенных методов, реактивов (наборы для клонирования, рестриктазы), тест-объектов и решает такие задачи, как:

- выделение и очистка ДНК (электрофорез);
- культивирование патогенов, например *Salmonella typhimurium*;
- создание вектора на основе плазмиды, несущей беспромоторные гены хлорамфеникол-ацетилтрансферазы и лактозного оперона;
- заражение лабораторных животных (мыши);
- высеивание патогенов из животных объектов.

Расположите последовательно этапы данной системы скрининга антимикробных агентов, учитывая применение:

- генно-инженерных методов при получении набора различных плазмид;
- набора различных штаммов *E. coli* с разными частями генома сальмонеллы;
- индикаторной среды для отбора нужных колоний.

Прокомментируйте результаты и возможности применения данной системы при поиске антимикробных агентов, используемых в качестве ЛС.

Вариант ответа:

У патогенных микроорганизмов обнаружены гены, которые не поддаются идентификации для их дальнейшего использования в качестве мишеней при поиске новых ЛС. Так называемые молчащие *in vitro* гены. Подавление их функций антимикробными агентами приводит к подавлению роста (размножения) патогена именно в условиях *in vivo*. Именно поэтому поиск и идентификация генов вирулентности являются конечной целью исследователей, создающих новые антимикробные лекарственные препараты.

В качестве примера такой работы можно привести метод IVET (*in vivo* expression technology). Суть метода:

- Геном патогенной бактерии (*Salmonella typhimurium*) делят на сотни фрагментов, кратных 1, 2, 3 и т.д.
- Каждый отдельный фрагмент генно-инженерными методами соединяют с лишенным промотора геном хлорамфеникол-ацетил трансферазы (*cat*). Полученный фрагмент является сдвоенным (*x-cat*, где *x* - фрагмент генома сальмонеллы, а *cat* - ген хлорамфеникол-ацетилтрансферазы). К этому сдвоенному фрагменту присоединяют

лактозный оперон, также лишенный промотора (lac Z). На этом этапе генные инженеры получают фрагмент, состоящий уже из 3 частей: x-cat-lac Z.

- Полученный фрагмент (x-cat-lac Z) включают в плазмиду.
- Эти плазмиды вводят в клетку E. coli.
- Далее следует внедрение клеток E. coli в организм лабораторного животного (мыши) с одновременным введением ему (ей) хлорамфеникола.
- Через сутки из ткани животного на твердую индикаторную среду с лактозой высевают бактериальную культуру.
- Затем колонии анализируют.

Задача 5

При получении штаммов суперпродуцентов аминокислот (треонина, лизина и др.) используют микроорганизмы Escherichia coli, Corynebacterium glutamicum, Brevibacterium flavum, Bacillus subtilis. В одном случае биосинтез аминокислоты идет одновременно с ростом биомассы (путь получения аминокислоты одностадийный), в другом случае сначала идет рост биомассы и только потом синтез аминокислоты (путь двухстадийный).

В данной ситуации получения аминокислот обоснуйте:

- преимущества биосинтеза по сравнению с органическим синтезом и подбор соответствующих микроорганизмов для получения штаммов-продуцентов, способных к сверхсинтезу нужной аминокислоты, если конечным продуктом будет лизин или треонин;
- выбор пути биосинтеза для лизина или треонина и особенности питательных сред;
- условия ферментации (подготовительная стадия и биосинтез).

Вариант ответа:

Альтернативой химическому синтезу служит микробиологический процесс, при котором специально подобранные селекционные или сконструированные методами генной инженерии штаммы продуценты способны осуществлять сверхсинтез аминокислот. Микробиологическое промышленное производство L-аминокислот можно осуществлять по двум технологическим схемам.

Двухступенчатый способ предполагает образование и подготовку предшественника, а также биосинтез ферментного препарата микробного происхождения, который будет трансформировать предшественник в целевую аминокислоту.

Одноступенчатый способ синтеза аминокислот с помощью микроорганизмов основан на культивировании строго определенного штамма-продуцента целевой аминокислоты при соответствующих параметрах ферментационного процесса.

Продуцент лизина - Corynebacterium glutamicum (коринебактерии) - имеет единственную β-аспартакиназу (фермент), активность которой регулируется путем согласованного ингибирования по принципу обратной связи.

Для получения L-треонина используют промышленный мутантный штамм E. coli

(энтеробактерии), где система регуляции биосинтеза аминокислоты основана на принципе дифференциальной регуляции изоферментами.

Задача 6

Одно из существенных мест на фармацевтическом рынке занимают стероидные гормоны, являющиеся не только жизненно важными, но и используемые как ЛС, обладая большой широтой спектра и высокой избирательностью физиологического воздействия. Известно, что с момента установления структуры основных стероидных гормонов в качестве метода получения лекарственных препаратов на основе этих соединений стали применять биотрансформацию.

Проанализируйте:

- зависимость биологической активности от структуры стероидных гормональных препаратов;
- достоинства и недостатки сырья, используемого при получении гормональных стероидных препаратов;
- возможности использования биотрансформации при получении наиболее ценных гормональных препаратов.

Вариант ответа:

К стеринам (стеролам) относят стероиды, несущие в положении С₃ гидроксильную группу. Одним из наиболее изученных стерина (класс зоостерина) является холестерин. Другие стерины в природе отличаются от холестерина или по длине боковой цепи, или по степени насыщенности. В процессе образования стероидных гормонов из холестерина сначала образуется прегненолон - основной промежуточный продукт биосинтеза стероидов и кортикостероидов. При получении из прогестерона гормональных препаратов кортикостерона и гидрокортизона (кортизол), тестостерона и эстрогена их биологическая активность связана с биотрансформацией структуры стероидов.

Исходным сырьем для производства стероидных препаратов являются:

- отечественный соласодин (низкое процентное содержание стероидов);
- импортный диосгенин и продукты его превращения: андростендион, андростендиендион;
- наиболее экономичен β -ситостерин (растения и отходы переработки древесины).

Задача 7

Как известно, производство витамина В₁₂ (кобаламин) является чисто биотехнологическим способом его получения, когда в качестве продуцента данного витамина используют пропионовые бактерии из рода *Propionibacterium*, выращиваемые на богатой среде в определенных условиях ферментации с обязательным добавлением предшественника витамина В₁₂ - 5, 6-диметилбензимидазола.

В этой ситуации:

- сделайте оптимальный выбор метода ферментации и условий ее проведения;
- докажите необходимость добавления 5,6-диметилбензимидазола в определенное время после начала ферментации и предупредите образование коферментной формы витамина B_{12} ;
- предложите методы выделения и очистки данного витамина, учитывая место его накопления.

Вариант ответа:

Продуцентом витамина B_{12} являются пропионовые бактерии из рода *Propionibacterium*. Добавление в среду предшественника витамина B_{12} - 5, 6-диметилбензимидазола - резко повышает продуктивность продуцента. Через 72 ч после начала ферментации вносят предшественник - 5,6-диметилбензимидазол. Длительность ферментации составляет около 3 суток. Поскольку витамин B_{12} сохраняется в клетках бактерий, биомассу отделяют сепарированием и извлекают из нее целевой продукт с помощью экстракции подкисленной водой (рН от 4,5 до 5,0) при температуре 85-90°C в течение часа. Затем следует кристаллизация витамина из водно-ацетонового раствора, химическая очистка и изготовление лекарственных форм из полученного продукта.

Задача 8

Иммунобиотехнология как наука и производство, с одной стороны, предлагает средства для усиления иммунной защиты организма в ответ на различные неблагоприятные факторы окружающей среды - вакцины, сыворотки, рекомбинантные интерфероны, интерлейкины и другие цитокины, с другой стороны, путем широкого применения моноклональных антител решает такие актуальные для фармации задачи, как безопасность и контроль качества лекарственных препаратов.

Выберите иммунобиопрепараты для усиления иммунного ответа:

- пассивного специфического типа воздействия;
- пассивного неспецифического типа воздействия;
- активного типа воздействия.

Прокомментируйте возможности использования моноклональных антител при решении проблемы безопасности ЛС (мониторинг ЛС).

Вариант ответа:

Иммуномодуляторы либо усиливают, либо ослабляют иммунный ответ организма. Иммунный ответ - сложный процесс межклеточного взаимодействия различных типов лимфоидных клеток с участием специфических гормонов, вследствие которого В-клетки активно синтезируют специфические антитела против данного антигена.

Антитела, однородные по структуре и специфичности, называют моноклональными антителами.

Способы усиления иммунного ответа по типу воздействия разделяют на активные и

пассивные, а также на специфические и неспецифические. Активную иммунизацию вызывают вакцины на основе рекомбинантных протективных антигенов, живых гибридных носителей, выступающих в качестве иммунобиопрепаратов.

По способу получения вакцины делят на живые вакцины с ослабленной вирулентностью и неживые вакцины (молекулярные анатоксины - дифтерийный, столбнячный, ботулинический).

Живые вакцины могут быть как вирусного происхождения (например, для профилактики оспы, кори, гриппа, краснухи, полиомиелита), так и бактериального происхождения для профилактики сибирской язвы, чумы, туберкулеза и др. В ответ на введение вакцины в организме человека или животного вырабатываются антитела к патогенному микроорганизму, которые при последующей инфекции приводят к инаktivации патогена, блокируя его пролиферацию, что не позволяет развиваться заболеванию.

Задача 9

Применение иммобилизованных ферментов и белков в медицине открывает новые возможности создания эффективных ЛС.

Продемонстрируйте возможности и достоинства гидролаз при модификации таких широко применяемых антибиотиков, как пенициллины и цефалоспорины на основании:

- уникальных свойств гидролитических ферментов и определенных изменений в структуре данных антибиотиков, связанных с получением более эффективных аналогов;
- сравнения химического пути трансформации с биокаталитической технологией;
- производственных результатов получения этих антибиотиков как целевых продуктов.

Вариант ответа:

В отличие от химической трансформации биокатализ обладает уникальной специфичностью и избирательностью действия ферментов, возможностью проведения процесса в «мягких» условиях.

Гидролитические ферменты (гидролазы) нашли наибольшее применение в практике по следующим причинам:

- гидролитические реакции в водной среде, как правило, полностью термодинамически сдвинуты в сторону образования продуктов;
- кинетика реакций ферментативного гидролиза легко поддается количественному описанию до глубоких степеней превращения.

Возможности гидролаз можно представить при модификации пенициллинов и цефалоспоринов. Получение новых, более эффективных аналогов пенициллинов и цефалоспоринов связано с изменением боковой цепи при сохранении ядра антибиотика - 6-АПК или 7-АЦК как ключевых соединений для синтеза новых пенициллинов и цефалоспоринов.

Задача 10

Одна из инфекционных клиник закупила партии пенициллина и стрептомицина. Через некоторое время в аптеку пришли представители клиники с жалобой на отсутствие терапевтического эффекта почти у всех больных клиники. После проверки в лаборатории было установлено, что препараты не фальсифицированы и соответствуют качеству стандартной продукции.

Проанализируйте данную ситуацию с точки зрения:

- *возможных механизмов антибиотикорезистентности у микроорганизмов и генетических аспектов явления «инфекционной резистентности» или «госпитальной инфекции»;*
- *возможных механизмов индукции β -лактамаз (PBP_s-2 и PBP_s-3) и их ингибирования;*
- *разрешения данной ситуации.*

Вариант ответа:

Плазмиды - генетические элементы микробной клетки, представляющие собой кольцевые молекулы ДНК размером в сотни раз меньшим, чем размер хромосомы. Опасность плазмидной резистентности

в генетическом плане выражается в том, что плазмиды передаются из клетки в клетку путем конъюгации (аналог полового процесса), т.е. без деления клетки, однако плазида при этом реплицируется. Таким образом, одна клетка может очень быстро передать резистентность огромному количеству клеток. Особенно часто плазмидная локализация генов резистентности встречается при ферментативной инактивации антибиотиков. Иногда в одной плазмиде оказываются локализованы несколько генов, кодирующих ферменты, воздействующие на антибиотики разных групп. Отсюда возникло понятие полирезистентности микроорганизмов. Такие полирезистентные штаммы возбудителей инфекции представляют серьезную проблему в инфекционной клинике, вызывая так называемую госпитальную инфекцию, когда к тем антибиотикам, которые используют в инфекционной клинике на тот момент, возникает устойчивая резистентность возбудителей различных инфекционных заболеваний, и соответственно антибиотик теряет свою активность.

Задача 11

Определите оптимальные параметры ведения процесса биосинтеза противоопухолевого антибиотика рубомицина на основе анализа табличных данных, охарактеризуйте процесс биосинтеза с точки зрения его результатов и применения данной ферментационной среды, т.е. является ли ее состав оптимальным в данном случае? Если нет, то, что необходимо изменить?

Оборудование: аппарат «Chemar 1».

Состав среды, %:

- крахмал картофельный — 6,5;

- соевая мука — 1,7;
- глюкоза — 1,5;
- $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ — 0,4;
- K_2HPO_4 — 0,01;
- CaCO_3 — 0,5;
- pH перед посевом — 7,1.

Таблица. Показатели ведения процесса в аппарате «Chemar 1» с использованием крахмальной среды

№ пробы	Часы роста	Биомасса, %	pH	Углеводы общие	Глюкоза	Азот	Р _О ₂	Активность, мкг/мл
1	0	—	7,1	6,55	1,56	86,8	65	50
2	11	5	6,9	6,22	1,56	86,8	60	175
3	35	10	6,9	5,98	0	84,0	57	277
4	59	38	6,5	5,36	—	81,2	52	306,6
5	83	32	7,0	4,31	—	53,2	43	297,3
6	107	30	8,2	4,31	—	89,6	43	146

Сделайте обобщающий вывод о наличии оптимальных изменений, позволяющих произвести максимальное количество антибиотика.

Вариант ответа:

В данном процессе необходимо учитывать:

- исчерпание компонентов среды с учетом скорости их потребления; в процессе ферментации остались практически неиспользованными азот и углеводы; зависимость биомассы от активности продуцента (удельная активность) минимальная;
- влияние параметров на окончание процесса; истощения среды нет, но есть автолиз, параметры процесса не сбалансированы, наблюдается защелачивание среды и снижение активности биосинтеза антибиотика;
- возможность продления активной фазы процесса для увеличения выхода антибиотика. Для этого необходимо увеличить массообмен клеток и усилить их дыхание, это можно сделать, если увеличить число оборотов мешалки ферментера, усилить барботаж и аэрацию в целом.

Задача 12

Определите оптимальные параметры ведения процесса биосинтеза противоопухолевого антибиотика рубомицина на основе анализа табличных данных и охарактеризуйте этот процесс биосинтеза с точки зрения его результатов и применения данной ферментационной среды, т.е. является ли ее состав оптимальным в данном случае? Если нет, то что необходимо изменить?

Оборудование: аппарат «Сетмар 2».

Состав среды, %:

- гороховая мука — 3;
- сахароза — 7;
- NaCl — 0,4;
- KCl — 0,04;
- K_2HPO_4 — 0,08;
- $(NH_4)_2SO_4$ — 0,4;
- $CaCO_3$ — 0,8;
- pH перед посевом — 7,41.

Таблица. Показатели ведения процесса в аппарате «Сетмар 2» с использованием сахарозно-гороховой муки

№ про-бы	Часы роста	Био-масса, %	pH	Углево-ды общие	Глюко-за	Азот	PO ₂	Актив-ность, мкг/мл
1	0	0	7,15	5,57	0,88	114,8	65	50,7
2	11	5	7,07	5,54	—	112	30	160,6
3	35	25	6,7	4,0	—	81,2	22	335,8
4	59	25	6,75	3,41	—	28	20	552,8
5	83	25	6,75	2,32	—	8,4	20	685,8
6	107	25	6,6	0,9	—	1,02	25	823

Сделайте обобщающий вывод о наличии оптимальных изменений, позволяющих произвести максимальное количество антибиотика.

Вариант ответа:

В данном процессе можно выделить следующие особенности:

- компоненты среды почти полностью исчерпаны;
- процесс имеет высокую удельную активность биосинтеза антибиотика;
- оптимальное влияние параметров на окончание процесса;
- в целях увеличения выхода антибиотика и повышения рентабельности процесса можно продлить время ферментации, применяя азотно-углеводную подпитку.

Задача 13

Биотехнология как наука и производство основана на использовании определенных агентов и процессов для воздействия на живую природу с целью получения ценных продуктов, в том числе и ЛС.

В части анализа роли биотехнологии для современной фармации:

- *сравните, что отличает современную биотехнологию в ее историческом развитии;*

приведите схему биотехнологического производства;

- *расшифруйте, что понимают под терминами «агенты» и «процессы» в биотехнологии;*
- *представьте на конкретных примерах возможности воздействия на живую природу для получения ЛС.*

Вариант ответа:

Современная биотехнология решает многие проблемы в части фармации по созданию новых эффективных и безопасных ЛС, профилактических препаратов и различных диагностикумов. Номенклатура лекарственных препаратов, полученных на основе биообъектов, в силу объективных причин имеет тенденцию к своему расширению. В категорию лекарственных препаратов, полученных биотехнологическим путем входят:

- собственно ЛС - аминокислоты и препараты на их основе, антибиотики, ферменты, коферменты, кровезаменители и плазмозаменители, гормоны стероидной и полипептидной природы, алкалоиды;
- профилактические средства - вакцины, анатоксины, интерфероны, сыворотки, иммуномодуляторы, нормофлоры;
- диагностические средства - ферментные и иммунные диагностикумы, препараты на основе моноклональных антител и иммобилизованных клеток.

В современном представлении «биотехнология» - это направление научно-технического прогресса, использующее биологические процессы и агенты для целенаправленного воздействия на природу, а также для промышленного получения полезных для человека продуктов, в том числе ЛС.

Под термином «агенты» понимают биообъекты как продуценты (источник ЛС) и ферменты (биокатализаторы). Процессы означают продуцирование (биосинтез) либо биотрансформацию.

Схема биотехнологического производства включает:

- исходное сырье, энергетические ресурсы, квалифицированный труд;
- биообъект (продуцент, фермент);
- ферментер (биореактор);

Задача 14

Существуют вполне определенные требования и условия для создания и развития биотехнологического производства ЛС. В частности, это касается проблемы выбора биообъектов для масштабирования производства. Имеются существенные различия между диким штаммом и промышленным штаммом. Штамм обладает вполне конкретными свойствами природного характера, а производственный процесс имеет свои требования к этому штамму. Существуют способы воздействия на дикий штамм с целью удовлетворения требований производства ЛС.

Проанализируйте данную ситуацию с точки зрения:

- представления о биообъекте и его функциях;
- соответствия свойств продуцента требованиям производства ЛС и проблеме безопасности при работе с продуцентами;
- применения конкретных методов преобразования биообъекта для дальнейшего использования его в создании новых продуцентов ЛС.

Вариант ответа:

Из определения биотехнологии следует, что основным инструментом получения или модификации ЛС является биообъект. Именно поэтому биообъект это продуцент, биосинтезирующий нужный продукт, либо фермент, катализирующий присущую ему реакцию. Для использования активно функционирующего биообъекта необходимо знать его свойства с целью его совершенствования.

Выбор биообъекта зависит от его конкретных свойств, таких как безвредность, устойчивость к фагам и вирусам, активность биосинтеза, скорость роста и накопление биомассы, стабильность по производительности, чувствительность к условиям культивирования (аэрация, pH, температура), потребность в источниках углеводов и азота, использование дешевых и доступных питательных сред, соответствие условиям промышленного производства (отсутствие неприятного запаха, невысокая вязкость среды).

Задача 15

Как известно, при использовании клеточной инженерии при создании новых продуцентов широко применяют методику протопластирования (получения протопластов) как процесс конструкции гибридных структур.

В плане решения задачи получения новых продуцентов как источников новых ЛС предложите:

- схему получения протопластов и гибридных структур;
- условия сохранения протопластов;
- конечные цели, достигаемые с помощью продуктов гибридной природы.

Вариант ответа:

Одним из способов модификации биообъекта с целью усиления его функциональной активности является метод клеточной инженерии. Клеточная инженерия - это техника обмена фрагментами ДНК, участками хромосом у прокариот и участками и целыми хромосомами у эукариот независимо от степени эволюции.

Для получения гибридных клеток применяют технику протопластирования.

Полученный гибрид засевают на плотную питательную среду. Чтобы отличить гибридную клетку от негибридной, необходимо включить еще один протопласт, несущий маркер.

Задача 16

В современной биотехнологии при создании ЛС особое место отводится генной инженерии, суть технологии которой заключается в искусственном соединении отдельных фрагментов

ДНК *in vitro* с последующим введением изолированной ДНК в живую клетку с целью получения рекомбинантных белков. Для осуществления этого необходимы определенные условия, наличие транспортного устройства для внесения ДНК в клетку продуцента, использование ферментов для включения нового гена. Генная инженерия оперирует такими понятиями, как вектор, рестриктазы, липкие концы, сайт узнавания, лигазы, ген-маркер, компетентность клетки, экзон, интрон.

С представленных общих позиций по генной инженерии сформулируйте конкретные условия:

- расшифруйте понятие «вектор» и пути его введения в клетку, предложите ферменты, работающие в этой ситуации;
- предложите технику генно-инженерного эксперимента (стадии);
- сравните процесс образования мРНК у эукариот и прокариот.

Вариант ответа:

Цели генной инженерии - создание новых продуцентов целевых продуктов (новые ЛС, диагностические и профилактические препараты).

Суть технологии - соединение фрагментов ДНК *in vitro* с последующим введением изолированной ДНК в живую клетку посредством ферментов эндонуклеаз, в частности рестриктаз.

В процессе образования молекулы мРНК имеет место процесс сплайсинга (сращивания). У эукариот, в отличие от прокариот, ген представляет собой мозаичную структуру, содержащую наряду с экзонами (последовательности оснований, несущие информацию) интроны (последовательности оснований, не несущие информацию).

Задача 17

Возникновение таких новых дисциплин, как геномика и протеомика, явилась настоящим прорывом в биологии и имеет большое значение при создании новых, более эффективных ЛС. Если геномика обозначает совокупность всех генов организма, то протеомика подразумевает совокупность всех каталитических и структурных белков в клетке эукариота или прокариота. Задача геномики - полная генетическая характеристика именно всей клетки. Геномика позволяет выразить сущность организма, его видовые и индивидуальные отличия, предвидеть реакцию на внешние воздействия. Геномика имеет свою классификацию, открывает новые возможности для генотерапии, создания нетрадиционных ЛС, например, таких как антисмысловые олигонуклеотиды.

В свете представленной информации приведите:

- классификацию геномики с обозначением соответствующих задач;
- возможности генотерапии;
- ситуации возможного применения антисмысловых олигонуклеотидов.

Вариант ответа:

Согласно целям и задачам различают структурную, сравнительную и функциональную геномику. Структурная геномика занимается идентификацией геномов клеток и отдельных структурных генов по определенным характеристикам, которые относятся к хромосоме у прокариот и к каждой из хромосом у эукариот. Сравнительная геномика получает сведения о степени гомологии родственных генов. Функциональная или метаболическая геномика устанавливает связь между геномом и метаболизмом.

Практическим применением достижений геномики является генотерапия. Для реализации возможностей генотерапии требуется предварительное создание рекомбинантной генетической конструкции с нормальной копией дефектного гена, а также создание для этой конструкции вектора, переносящего ее в клетки организма пациента. Генотерапия *ex vivo* предполагает введение путем трансфузии или трансплантации исправленных копий дефектного гена, предварительно извлеченных из клеток организма пациента. При генотерапии *in vivo* осуществляется доставка в ткани пациента нормального, гена (чужеродного).

Антисмысловые олигонуклеотиды - ЛС XXI века, представляющие собой комплементарную для определенного участка гена последовательность нуклеотидов (длиной 15-20 нуклеотидов).

Задача 18

Современный скрининг ЛС предполагает получение новых ЛС, более эффективных и безопасных. Скрининг как метод предполагает поиск и отбор продуцентов, с помощью которых можно получать новые ЛС с достаточной степенью функциональной активности, определяемой по биологическим тестам с дальнейшей расшифровкой химической структуры и механизма действия. Скрининг можно проводить в классическом варианте или на геномном уровне.

Проанализируйте последние достижения геномики и протеомики, помогающие в решении проблем поиска новых эффективных и безопасных ЛС. В ответе используйте:

- современные данные о последних достижениях геномики и протеомики;
- понятие таргетного скрининга;
- международные программы поиска *ivi*-генов.

Вариант ответа:

Успехи молекулярной биологии в развитии таких направлений, как геномика и протеомика, позволяют исследователю при использовании соответствующих международных баз данных получать сведения о каждом гене, входящем в геном тест-объекта, получить любой ген в изолированном состоянии, копировать его с помощью ПЦР и на полученной таким образом матрице нарабатывать сначала информационную РНК (иРНК), а затем уже в бесклеточной рибосомной системе и специфический для этого гена белок. Используя такой метод скрининга, можно целенаправленно вести поиск ингибиторов функций продукта

конкретного гена. Предпочтение тому или иному гену отдают исходя из задачи (какого рода ЛС мы хотели бы получить). В дальнейшем отобранные таким образом БАВ должны быть испытаны на предмет клеточной проницаемости, достижения мишени, токсичности и т.д.

Задача 19

Развитие резистентности сегодня является настолько серьезной проблемой лекарственной терапии, что грозит вернуть человечество к «доантибиотической эре». Особенно опасна в этом смысле плазмидная резистентность. Известно, что плазида как внехромосомный фактор наследственности способна самостоятельно реплицироваться в клетке независимо от процесса ее деления. Плазида - носитель генов информации (всего около 30 генов). Плазмиды могут содержать гены резистентности к различным антибиотикам, которые легко передаются из клетки в клетку при конъюгации. Гены β -лактамаз, особенно цефалоспоринов, могут локализоваться также и в бактериальной хромосоме. Резистентность может существовать и за счет генов клетки, делающих мембрану непроницаемой для антибиотиков.

В свете обозначенной проблемы представьте:

- *схему развития плазмидной резистентности и первоисточник генов резистентности;*
- *способы преодоления резистентности;*
- *различие хромосомной и плазмидной локализации структурных генов β -лактамаз;*
- *роль конъюгативных транспозонов в проявлении резистентности и возникновении госпитальной инфекции.*

Вариант ответа:

Формирование в бактериальной клетке защитных механизмов и обусловило возникновение «генов резистентности» как в хромосоме, так и в плазмиде. Плазмиды с генами резистентности к антибиотикам получили название R-плазмид (старый термин - R-факторы). Мутировавшие хромосомные гены также могут оказаться в плазмидах и быть переданы в другие клетки, но в этом случае переноса резистентности не будет, так как свои хромосомные гены, преобладая над чужими (плазмидными), обеспечивают антибиотикочувствительность и не дают развиваться антибиотикорезистентности. Иногда в одной плазмиде локализуются несколько генов, кодирующих ферменты, воздействующие на антибиотики разных групп. На основании этого факта возникло понятие полирезистентности микроорганизмов.

Задача 20

Как известно, под названием «антибиотики» объединены вещества, образуемые одними микроорганизмами для подавления роста других микроорганизмов. Однако антибиотики можно рассматривать или классифицировать и по технологии их получения, и по терапевтическому эффекту в отношении конкретных заболеваний. Кроме того, антибиотики в какой-то мере сопоставимы с антисептиками.

Проанализируйте варианты подхода к определению и классификации антибиотиков, подтвердите конкретными примерами; представьте также:

- варианты скрининга антибиотиков;
- методы определения антимикробной активности антибиотиков;
- сравнение с антисептиками (использование, достигаемые цели, механизм действия).

Вариант ответа:

Скрининг (поиск и отбор) продуцентов антибиотиков может быть ненаправленным (первичным), когда отбирают наиболее активные микроорганизмы-продуценты по способности продуцировать антибиотики или другие БАВ. Направленный скрининг - поиск и отбор продуцентов антибиотиков определенного химического строения или с определенным механизмом антагонистического действия.

Образцы почв с большим разведением высевают на твердые питательные среды в чашках Петри, чтобы получить фактически из одной клетки штамм почвенных микроорганизмов (штамм - это культура, выросшая из одной клетки). Далее определяют физиологические параметры штамма, его антибиотическую активность, которую оценивают по зоне отсутствия роста на твердых питательных средах тех или иных бактерий вокруг посеянного штриховым способом изучаемого штамма, или по зоне отсутствия роста вокруг лунки в агаре, или же вокруг впаянного в агар металлического цилиндра (без дна), заполненного культуральной жидкостью исследуемого штамма.

Существует два варианта определения антибиотической активности на основе метода диффузии в агар с последующим сравнением размеров зон угнетения роста тест-организмов, образующихся при испытании растворов стандартного образца и испытуемого препарата.

Задача 21

Важнейшая группа антибиотиков, образуемых плесневыми грибами и объединенных под общим названием « β -лактамы» (пенициллины и цефалоспорины), достаточно широко представлена на фармацевтическом рынке.

Проведите анализ β -лактамов антибиотиков с точки зрения:

- продуцентов, химической структуры и биологической активности;
- биологической роли антибиотиков для продуцентов и механизмов защиты продуцентов от антибиотиков;
- механизма биосинтеза и механизма действия на бактериальную клетку.

Вариант ответа:

Важнейшая группа антибиотиков, образуемых грибами (пенициллины и цефалоспорины), объединена под общим названием β -лактамов антибиотиков. Плесневые грибы как продуценты β -лактамов антибиотиков относятся к многочисленным почвенным микроорганизмам-эукариотам, имеющим окруженное мембраной ядро. β -Лактамы антибиотики образуются двумя родами плесневых грибов: *Penicillium* (пенициллины) и

Cephalosporium (цефалоспорины) или Acremonium. Широко известны два продуцента β -лактамов: Penicillium chrysogenum и Acremonium chrysogenum. Первый образует бензилпенициллин, второй - цефалоспорин С. У пенициллинов с β -лактамным кольцом сконденсировано пятичленное кольцо, а у цефалоспоринов - шестичленное.

Предназначение антибиотиков в почвенных биоценозах: средства выживания в борьбе за питательные вещества и т.п., антистрессорные средства, эффекторы образования мицелия или спорообразования.

Механизм биосинтеза. Предшественники β -лактамных антибиотиков - аминокислоты, которые в результате ферментативных реакций преобразуются в β -лактамную структуру. Началом формирования β -лактамной структуры считают синтез LLD-трипептида из трех L-аминокислот: L-аминоадипиновой кислоты, L-цистеина и L-валина. В образовании LLD-трипептида участвуют специфические ферменты, замыкающие пептидные связи и ферменты, превращающие L-валин в его оптический антипод - D-валин. Затем LLD-трипептид превращается в моноциклический β -лактам. Следующий этап - появление серосодержащего пятичленного кольца, сконденсированного с β -лактамным.

Задача 22

Актиномицеты являются продуцентами огромного количества антибиотиков. Ряд представителей родов Streptomyces и Micromonospora образуют антибиотики аминогликозидной структуры. Кроме природных аминогликозидов, в медицинской практике используют также синтетические аминогликозидные антибиотики.

Проанализируйте аминогликозидные антибиотики, исходя из:

- их сравнительной характеристики в соответствии со структурой, биологической активностью и практическим применением;
- отличия актиномицетов от бактерий и грибов;
- механизма действия, выделяя при этом наиболее токсичные структуры.

Вариант ответа:

Особенность актиномицетов заключается в том, что они в эволюционном отношении ближе к бактериям (прокариотам). Клеточная стенка актиномицетов состоит из гетерополимера - пептидогликана. Ряд видов, относящихся к родам Streptomyces и Micromonospora, образуют природные антибиотики: стрептомицин, гентамицин, неомицин, канамицин и др. с широким спектром антибактериального действия. Кроме природных, в клинической практике используют также и полусинтетические аминогликозидные антибиотики.

Молекула антибиотиков макролидной структуры содержит макроциклическое лактонное кольцо, соединенное с сахарами и/или аминосахарами. Антибиотики сложной анзамициновой структуры (Streptomyces mediterranei) с нафталиновым ядром и длинной алифатической цепью, соединенной с ароматической частью эфирной и амидной связью, представлены полусинтетическим антибиотиком рифампицином. Представители рода

Streptomyces (*Streptomyces noursei*) образуют полиеновые антибиотики (полиеновые макролиды). Актиномицеты образуют и противоопухолевые антибиотики: блеомицин - гликопептид (*Streptomyces verticillius*).

Задача 23

Весьма существенную роль для продвижения антибиотика в производственную сферу играет возможность проведения сравнительной идентификации антибиотика на начальных этапах исследования в части их функциональной активности как антибактериальных ЛС.

В условиях поставленной задачи предложите:

- *методы и варианты проведения сравнительной идентификации, оценку антимикробной активности антибиотика;*
- *способы выделения антибиотика из культуральной жидкости;*
- *проведение количественной оценки.*

Вариант ответа:

Существуют два варианта определения антимикробной активности по методу диффузии в агар с последующим сравнением размеров зон угнетения роста тест-организмов при испытании растворов стандартного образца и испытуемого препарата.

Способы выделения антибиотика зависят от его локализации. Это может быть и культуральная жидкость, и мицелий или и то, и другое вместе. Если антибиотик находится в мицелии, его стремятся перевести в водную фазу, меняя, к примеру, pH культуральной жидкости (например, в случае тетрациклинов). Кроме того, можно объединить растворенный антибиотик в общей осадке, из которого его затем экстрагировать. Экстракцию применяют при очистке таких антибиотиков, как пенициллин, эритромицин. Для количественной оценки используют практически все традиционные физико-химические методы анализа. При обезвоживании препаратов антибиотиков используют либо лиофильную сушку (замороженного стерильного раствора, разлитого во флаконы в вакууме), либо распылительную сушку. Все серии лекарственных форм контролируют в соответствии с Государственной фармакопеей или соответствующими производственными регламентами с учетом требований международных фармакопей.

Задача 24

Биотехнологическое производство в фармацевтической промышленности - это система устройств периодического или непрерывного действия. С позиции системного подхода можно реально оценить соответствие конкретного устройства целям и задачам этого производства во взаимосвязи всех слагаемых процесса.

В свете представленных задач производственного процесса при анализе ситуации приведите:

- *технологическую схему производства с разделением ее на подготовительную и основную части и их краткой характеристикой;*

- классификацию биосинтеза по технологическим параметрам;
- реализацию системного подхода в зависимости от цели и поставленной задачи с выбором типа ферментационного процесса.

Вариант ответа:

Биотехнологическое производство ЛС и БАВ строится на использовании исходного сырья, энергетики, реализованного труда, биообъектов, процессов и аппаратов. В условиях такого производства технология делится на ряд подготовительных и основных этапов.

Процессы ферментации (биосинтеза) можно классифицировать по технологическим параметрам, например по организации материальных потоков. К этим процессам относятся:

- Периодический (задаются и остаются без изменений все параметры ферментации - температура, pH, обороты мешалки).
- Полупериодический (регулируемая ферментация).
- Непрерывный процесс. В процессе биосинтеза отбирают небольшую часть культуральной жидкости (10-15%) и переносят в другой ферментер.
- Многоциклический процесс отличается тем, что в конце ферментации 90% культуральной жидкости сливают из ферментера, а оставшаяся часть выполняет роль посевного материала.

При выборе типа ферментации в зависимости от поставленной задачи имеет существенное значение, что является целевым продуктом: первичные или вторичные метаболиты. Критерием в выборе типа ферментации (поверхностная или глубинная) служат также объемы производства.

Задача 25

Биосинтез ЛС или БАВ в условиях производства требует создания стерильных условий при многостадийности всего процесса в целом. При этом для успешного осуществления биосинтеза необходимо не допустить контаминации целевого продукта.

В условиях поставленной задачи укажите:

- в чем выражается многостадийность биосинтеза;
- способы предотвращения контаминации целевого продукта;
- схему очистки воздуха, используемую в процессе биосинтеза.

Вариант ответа:

Многостадийность биосинтеза выражается в выращивании посевной среды (многоэтапность), в приготовлении соответствующей питательной среды многокомпонентного состава, в самом процессе ведения биосинтеза (биокатализа), в выделении, очистке, концентрировании, сушке, фасовке и упаковке ЛС. Биосинтез осуществляют с использованием жидкой питательной среды, при глубинном культивировании. Стерилизацию воздуха производят методом фильтрации.

Питательную среду стерилизуют с применением термического нагревания (в 1 г. кукурузной муки содержится от 10^4 до 10^9 клеток микроорганизмов).

Задача 26

Несмотря на то, что в основе современной инженерной энзимологии лежит применение ферментов и ферментных систем, технологическое использование ферментов имеет вполне конкретные ограничения: лабильность ферментов, дороговизна и большая трудоемкость при их очистке, однократность их использования, в ряде случаев наличие коферментов.

Проанализируйте ситуацию с обоснованием:

- путей преодоления этих ограничений;
- сопоставления функции биообъекта с технологической операцией;
- понятия «система, открытая для усложнения».

Вариант ответа:

Сама иммобилизация представляет собой физическое разделение биообъекта (клетка, фермент) и растворителя, т.е. биообъект закреплен на нерастворимом носителе, а субстрат и продукты метаболизма свободно обмениваются между биообъектом и растворителем. Биообъект в этом случае работает многократно (недели, месяцы). При совершенствовании биотехнологического процесса обычно используют несколько методов иммобилизации ферментов.

В результате иммобилизации ферменты получают преимущества гетерогенных катализаторов. Что касается широко используемой иммобилизации целых клеток, то ее проводят аналогично, предотвращая размножение клеток, увеличивая их сохранность и срок работы в качестве катализатора.

Каждый из методов иммобилизации имеет свои ограничения, связанные с недостаточной прочностью получаемых связей. Особенно это касается микрокапсулирования (инкапсулирования). Функции биообъекта связаны с технологической операцией определенным образом.

Задача 27

Правила GMP - руководящий нормативный документ международного значения, который должны обязательно принимать к сведению как отдельные фирмы, так и все производители фармацевтических препаратов в целом. Это правила организации и контроля производства, которые составляют единую систему требований к качеству выпускаемой продукции. Все производства, интегрированные в международный рынок ЛС и медицинских препаратов, выпускающие готовые лекарственные формы и любую продукцию медицинского назначения, включая субстанции, обязаны работать по этим правилам. В то же время каждая страна, производящая ЛС,

имеет свою Государственную фармакопею как руководящий документ проверки качества той или иной медицинской продукции.

Проведите сравнительный анализ:

- правил GMP и государственных фармакопей с позиций требований для экспорта фармацевтической продукции;
- необходимости проведения валидации как любого фармацевтического производства, так и биотехнологической продукции в частности;
- правил международного значения для получения достоверных данных о проведенных испытаниях и безопасности ЛС.

Вариант ответа:

Правила GMP - правила организации производства и контроля качества ЛС, единая система требований к производству и контролю, руководящий нормативный документ для производителей и фирм, выпускающих ЛС, для всей продукции медицинского назначения и субстанций. Внедрение этой системы приносит выгоду импортерам и имеет значительные преимущества

для экспортеров, так как является гарантией высокого качества предлагаемой продукции при соблюдении определенных требований.

В перечне разделов правил GMP особое место занимает раздел валидации. Валидация - оценка и документальное подтверждение соответствия производственного процесса и качества продукции установленным требованиям. Валидация бывает периодической и внеплановой и оценивает как сам производственный процесс, так и пределы его возможностей. На биотехнологическом производстве внеплановую валидацию проводят, если производство меняет штамм продуцента или изменена питательная среда (меняется метаболизм продуцента и возможно появление нежелательных примесей).

Для получения достоверных данных о проведенных испытаниях и безопасности ЛС используют правила GLP - правила организации лабораторных исследований. Правила GCP - правила организации клинических испытаний с соблюдением прав больных и добровольцев, с созданием общественных и этических комитетов по контролю клинических испытаний лекарственных препаратов.

Задача 28

Иногда в клиниках или больницах наблюдается явление внутрибольничной инфекции, когда успешно применяемые антибиотики перестают оказывать терапевтическое действие, вызывая явление антибиотикорезистентности.

В условиях этой проблемы:

- проанализируйте ситуацию, когда гены резистентности присутствуют у почвенных микроорганизмов-продуцентов антибиотиков и могут передаваться патогенным микроорганизмам;
- сравните хромосомную и плазмидную локализацию структурных генов β -лактамаз;
- предложите пути преодоления этой резистентности на примере β -лактамов и цефалоспоринов.

Вариант ответа:

Первоисточник генов резистентности - почвенные микроорганизмы-продуценты антибиотиков. Вместе с тем развитие резистентности может быть связано с генами, кодирующими синтез ферментов деградации собственного антибиотика, которые способны переноситься из микроорганизмов-продуцентов антибиотиков в клетки патогенных и непатогенных бактерий. Таким образом, попадание генов резистентности в патогенные микроорганизмы предопределено существованием в биоценозах самих продуцентов антибиотиков, а формирование в бактериальной клетке защитных механизмов обусловлено появлением генов резистентности как в хромосомах, так и в плазмидах.

Иногда в одной плазмиде оказываются локализованы сразу несколько генов, кодирующих ферменты, воздействующие на антибиотики разных групп. Такое явление носит название «полирезистентность микроорганизмов». В то же время необходимо отметить, что в большинстве случаев переноса генов резистентности не происходит.

Пути преодоления резистентности (на примере β -лактамов и цефалоспоринов):

- применение полусинтетических антибиотиков (оксациллин, метициллин и др.);
- применение антибиотиков - ингибиторов β -лактамаз (уназин - ампициллин + сульбактам, амоксиклав - аммоксициллин + клавулановая кислота);
- β -лактамный антибиотик имипинем (легко проникает через пориновые каналы);

Задача 29

Биотехнологические методы получения ЛС на основе культур клеток растений имеют широкое распространение, поскольку по сравнению с получением биомасс растительных культур из дикой природы или с плантаций эти методы отличаются высокой рентабельностью, экологичностью, независимостью от географии и климата произрастания того или иного растения, а также обеспечивают высокое качество целевого продукта, стабильность производства и возможность управления процессами (автоматизацию). Все вышеперечисленное указывает на высокую перспективность дальнейшего развития данных методов.

Анализируя данную ситуацию:

- *представьте технологии получения лекарственных препаратов растительного происхождения с конкретными примерами, обращая внимание на специфику растительных клеток, фазы роста, питательные среды, условия ферментации и типы биореакторов;*
- *сопоставьте стабильность процесса по выходу вторичных метаболитов с дифференцировкой клеток и со стадией культивирования (фазы роста клеток);*
- *предложите метод использования ферментов для превращения дигитоксина в дигоксин (последний менее токсичен и поэтому его применяют в качестве сердечного препарата - карденолида).*

Вариант ответа:

Метод биотехнологии получения ЛС на основе культур клеток растений начинается с процесса получения культуры каллусной ткани или каллуса. Каллус - ткань, возникающая при неорганизованной пролиферации клеток растения (дифференцированное деление клеток). Стабильность по выходу целевого продукта (вторичных метаболитов) обычно связывают с дифференцировкой клеток и со стадией культивирования (конец экспоненциальной стадии с переходом на постоянную фазу роста и деления клеток).

Примером влияния дифференцировки клеток на выход целевого продукта служит дифференцированный корневой каллус *Atropa belladonna*, синтезирующий тропановые алкалоиды (в отличие от недифференцированного). Другой пример: только недифференцированные клетки *Rauwolfia serpentine* синтезируют индолиловые алкалоиды. В питательную среду, помимо микро- и макроэлементов, источников углерода, витаминов, нужно вносить регуляторы роста растений.

Суспензионное культивирование осуществляют в аэрильных ферментерах без механической мешалки (с турбинным перемешиванием, с внешней циркуляционной петлей).

Задача 30

В настоящее время существует проблема недостаточной эффективности хорошо зарекомендовавших себя ранее ЛС (это и β -лактамы препараты, и цефалоспорины I, II, III поколения) вследствие развития к ним антибиотикорезистентности, что в конечном счете приводит к необходимости постоянного поиска новых антимикробных ЛС. Антибиотикорезистентность может возникнуть в результате изменения конформации внутриклеточной мишени, изменения проницаемости мембраны бактериальной клетки, ферментативной инактивации антибиотиков, активного (энергозависимого) выброса антибиотиков.

Проведите анализ β -лактамов и аминогликозидных антибиотиков (на конкретных примерах), имеющих широкое применение в клинической практике, с точки зрения:

- механизма возникновения резистентности;
- сравнения хромосомной и плазмидной резистентности и роли конъюгативных транспозонов в этом процессе;
- возникновения полирезистентности микроорганизмов и госпитальной инфекции.

Вариант ответа:

К источникам генов резистентности относятся гены, кодирующие синтез ферментов собственного антибиотика: они также способны переноситься из продуцентов в клетки патогенных и непатогенных бактерий. Формирование в бактериальной клетке защитных механизмов обусловлено наличием генов резистентности как в хромосомах, так и в плазмидах. Также транспозоны могут нести детерминанты устойчивости к антибиотикам (например, к канамицину, хлорамфениколу, тетрациклину, эритромицину). Иногда в одной

плазмиде оказываются локализованы несколько генов, кодирующих ферменты, воздействующие на антибиотики разных групп. Полирезистентные штаммы возбудителей инфекций вызывают «госпитальную инфекцию», когда к антибиотикам, которые применяют в клиническом учреждении, возникает устойчивая резистентность со стороны возбудителей. Ферментативная инаktivация аминогликозидов - наиболее часто встречающийся механизм резистентности к этим антибиотикам. Активный выброс антибиотиков из клетки возможно показать на примере тетрациклинов и противоопухолевых препаратов. Система активного выброса локализуется в цитоплазматической мембране клетки и не позволяет антибиотикам достигать своей мишени, делая их неэффективными.

Задача 31

Важнейшие группы антибиотиков, образуемых грибами, пенициллины и цефалоспорины, известны также под общим названием β -лактамы. Они образуются двумя родами плесневых грибов, среди которых наиболее широко известны два продуцента β -лактамов. Структура, от которой зависит их антимикробная активность, это весьма реакционно-способное четырехчленное β -лактамное кольцо (циклический амид). В этом кольце происходит замыкание связи между углеродом карбоксильной группы аминокислоты и азотом аминогруппы при β -углеродном атоме. На основе природных пенициллинов и цефалоспоринов получены также и их полусинтетические аналоги.

Проведите анализ β -лактамов антибиотиков с позиций:

- механизма образования (биосинтеза) на примере пенициллина;
- химической структуры, биологической активности и механизма действия;
- требований к производству этих антибиотиков согласно правилам GMP.

Вариант ответа:

Предшественники β -лактамов антибиотиков - аминокислоты, преобразование которых путем ферментативных реакций ведет к формированию β -лактамной структуры. Сначала из трех аминокислот, L-аминоадипиновой кислоты, L-цистеина, L-валина, синтезируется LLD-трипептид. В его образовании участвуют специфические ферменты, замыкающие пептидные связи и ферменты, превращающие L-валин в его оптический антипод - D-валин.

Биологическая активность антибиотиков (бактериостатический, бактерицидный, а иногда и литический эффект на клетки) как избирательных ингибиторов метаболизма бактериальной клетки осуществляется посредством их взаимодействия с внутриклеточной мишенью, что вызывает также каскад вторичных реакций.

β -Лактамы антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины и другие вещества β -лактамной структуры) относятся к ингибиторам образования клеточной стенки бактерий вследствие избирательного подавления активности тех или иных ферментов, включенных в многоэтапный синтез основного полимера клеточной стенки - пептидогликана. В животных клетках нет пептидогликана. Для производства антибиотиков β -лактамной структуры в

соответствии с правилами GMP требуется полная изоляция этого производства от производства других лекарственных препаратов.

Задача 32

В настоящее время доказано, что невозможно полностью избавиться от генов резистентности, однако бороться с антибиотикорезистентностью можно.

Обоснуйте необходимость периодического обновления номенклатуры антибиотических препаратов на основе:

- целенаправленной химической трансформации природных антибиотиков на примере β -лактамных и аминогликозидных антибиотиков;
- информации о системах активного выброса антибиотиков из клетки;
- данных о MDR, об образовании инактивирующих антибиотики изоферментов, о фенотипах опухолей и возможности борьбы с резистентностью опухолей.

Вариант ответа:

Представителями таких ЛС являются полусинтетические антибиотики (оксациллин, метициллин, карбенициллин и т.д.), которые не чувствительны к пенициллазам. Механизм создания полусинтетических пенициллинов:

- отщепление бензильного радикала (остается 6-АПК);
- введение химическим путем других радикалов.

Аналогичная работа возможна с цефалоспоридами при присоединении различных радикалов к 7-аминоцефалоспоровой кислоте.

Если резистентность обусловлена наличием генов клетки, которые делают мембраны непроницаемыми для антибиотика (сужаются поры или снижается их количество), то в этом случае можно использовать β -лактамы имипинем, карбопинем, веропинем, образующие, по сравнению с пенициллином, меньшие по размерам цвиттер-ионы, легко проникающие через пориновые каналы.

Система активного выброса антибиотиков обнаруживает в цитоплазматической мембране новые белки, проникающие в клетку.

Задача 33

У патогенных микроорганизмов открыты гены, существенные для инфекционного процесса, но не существенные при росте на искусственных питательных средах (in vitro). Эти гены (ivi-гены или гены вирулентности) не поддаются идентификации и, таким образом, не могут быть использованы как таргеты (мишени) при поиске новых антибактериальных ЛС.

Докажите существенность гена-мишени при поиске новых ЛС, используя понятия:

- «house keeping gens» («гены домашнего хозяйства», «гены, на которых держится дом»);
- «ivi-gens»;
- «система IVET» как часть международных геномных исследований.

Вариант ответа:

Большинство генов, продукты которых необходимы клетке всегда, получили название «house keeping gens», что можно перевести, как «гены, на которых держится дом». Они экспрессируются в любых условиях, так как клетка без них не может существовать. Продукты экспрессии именно этих генов обнаруживают на питательных средах *in vitro*, поэтому практически все антибиотики, применяемые в клинической практике, являются ингибиторами функций именно этих генов.

Продукты некоторых генов не идентифицируют на питательных средах, и поэтому их дальнейшее использование в качестве таргетов при поиске новых ЛС невозможно. Эти, так называемые, молчащие *in vitro* гены патогенных микроорганизмов получили название *ivi*-генов или генов вирулентности. Значительный интерес представляют пути выявления и выделения этих генов. Примером такой работы служит предложенный американскими генетиками метод «IVET» (In Vivo Expression Technology). Краткая суть метода:

- Геном патогенной бактерии (например, *Salmonella typhimurium*) с помощью рестриктаз делят на сотни фрагментов ($x_1, x_2, x_3 \dots x_n$).
- Каждый отдельный фрагмент генно-инженерными методами соединяют с лишенным промотора геном хлорамфениколацетилтрансферазы (*cat*). Такой ген (без промотора) не может реплицироваться при его введении в клетку.
- К этому сдвоенному фрагменту (x -*cat*, где x - фрагмент генома сальмонеллы, а *cat* - ген хлорамфеникол-ацетилтрансферазы) присоединяется лактозный оперон (*lac Z*) также без промотора.
- Полученный фрагмент (x -*cat*-*lac Z*) включается в плазмиду. При этом получается набор плазмид, отличающихся только по фрагменту x .
- Полученные плазмиды вводят в клетку *E. coli*.
- Далее в организм лабораторного животного (мыши) вводят клеточную суспензию *E. coli* и хлорамфеникол.
- Через сутки из слизистой оболочки желудка мыши на твердую индикаторную среду с лактозой высевает бактериальную культуру.
- Затем колонии анализируют.

Задача 34

В основе любого производства фармацевтических препаратов, в том числе и биотехнологического, должна быть заложена рентабельность, стабильность, высокий уровень качества. Вместе с тем ЛС должны быть эффективны и безопасны при применении.

Проанализируйте целесообразность достижения поставленных целей на примере:

- сочетания биосинтеза и органического синтеза при производстве β -лактамов и аминогликозидов;
- производства *D*-циclosерина, аминокислот, витаминов;
- производства хлорамфеникола (левомицетина).

Вариант ответа:

Любое фармацевтическое производство по способу получения целевого продукта подразделяется на химическое, биологическое, химико-энзиматическое, микробиологическое (широко применяется различное сочетание этих методов).

Примером выгодного сочетания органического синтеза и биосинтеза является производство аскорбиновой кислоты, в котором этап превращения D-сорбита в L-сорбозу осуществляется уксуснокислыми бактериями *Gluconobacter oxydans*. Или, например, можно привести получение ампициллина и других полусинтетических антибиотиков β -лактамной структуры (оксациллин, карбенициллин, метициллин и др.) из пенициллина (антибиотик, образуемый плесневыми грибами *Penicillium chrysogenum*). Здесь же можно привести пример преобразования аминогликозидных антибиотиков (например, канамицина) с целью получения новых ЛС методом

мутасинтеза. Сначала генетики-биотехнологи получают штамм «блок-мутант».

Задача 35

Витамины как группа незаменимых органических соединений различной химической природы необходимы любому организму в небольших концентрациях с целью выполнения в нем каталитических и регуляторных функций. С помощью биотехнологии сегодня можно получать в необходимых количествах такие витамины, как B_2 , B_{12} , β -каротин, витамин PP, эргостерин, аскорбиновую кислоту.

Проведите сравнительный анализ получения вышеуказанных витаминов с помощью биотехнологии, принимая во внимание:

- *биообъекты, которые используются в каждом конкретном случае;*
- *получение суперпродуцентов рибофлавина и витамина B_{12} ;*
- *преимущества биотехнологического производства витаминов.*

Вариант ответа:

Известно, что высокой биологической активностью часто обладают не сами витамины, а их производные - коферменты. Например, для рибофлавина характерно функционирование в двух коэнзимных формах: флавиномононуклеотида и флавинадениндинуклеотида. Активным продуцентом рибофлавина является культура дрожжеподобного гриба *Eremothecium ashbyii* и *Ashbya gossypii*. Сверхсинтеза рибофлавина достигают при использовании мутагенов для нарушения механизма ретроингибирования у продуцентов.

Продуцентом витамина B_{12} являются пропионовые бактерии, продуктивность которых резко повышается при добавлении в среду предшественника витамина B_{12} - 5, 6-диметилбензинзимидазола и использовании мутантных штаммов.

Продуцентом кофермента НАД являются пекарские дрожжи. Выход НАД значительно увеличивается при добавлении в среду предшественников (аденина и никотинамида).

При производстве аскорбиновой кислоты используют биотрансформацию D-сорбита в L-

сорбозу уксуснокислыми бактериями.

В качестве промышленного источника эргостерина применяют дрожжи *Saccharomyces cerevisiae*.

Задача 36

Особенно заметно достоинства биокатализаторов проявляются при модификации пространственной структуры стероидных соединений. Долгое время микробиологическая трансформация относилась исключительно к специфическим методам химии стероидов. Внедрение методов микробиологического синтеза для получения БАВ различной химической структуры вызвало бурное развитие фармацевтической промышленности, позволив многократно удешевить ценные лекарственные препараты.

Проанализируйте возможность биоконверсии (биотрансформация, биокатализ) на примере получения гормональных препаратов гидрокортизона и преднизолонa с выбором:

- *источников сырья для производства ЛС стероидной структуры;*
- *основных реакций биотрансформации;*
- *технологических параметров ферментационного процесса.*

Прокомментируйте явление сочетания высокого выхода целевого продукта по субстрату в процентном отношении и низкой производительности ферментации.

Вариант ответа:

При микробиологической трансформации ситостерина путем окисления боковой цепи стерина мутантными штаммами *Mycobacterium vaccae* образуется 17-кетоандростан. Полученный 17-кетоандростан при помощи химических методов превращают в ЛС, например, тестостерон и его эфиры - метилтестостерон, оксипрогестерон и др.

Ключевым веществом в синтезе гидрокортизона, кортизона и преднизолонa служит вещество Рейхштейна, которое биотрансформируется культурой *Corynebacterium mediolanum*.

Основные реакции биотрансформации. При получении кортизона - это 11- α -гидроксилирование с использованием гриба *Rhizopus nigricans*, далее, дегидрогенизацией кортизона и гидрокортизона с помощью бактерий и актиномицетов можно получать преднизолон.

Повышения растворимости стероидов достигают механическим и ультразвуковым измельчением, повышением водорастворимости стероидов.

Задача 37

Наукоемкое и высокоэффективное биотехнологическое производство, являясь малоэнергозатратным, дает возможность значительно уменьшать количество отходов, при этом самих природных ресурсов расходуется незначительное количество. Так, потребление ресурсов (энергии) составляет всего 0,6–1% от всей промышленности, потребление воды - 0,01%, выброс вредных веществ в атмосферу также невелик. Вместе с тем огромное

значение биотехнология имеет в поддержании экологического равновесия в природе, несмотря на агрессивную политику человека в ее отношении в целом.

Учитывая приведенную информацию, проанализируйте использование биотехнологии в решении экологических задач в части:

- совершенствования самого биотехнологического производства;
- очистки газообразных, жидких и твердых отходов;
- использования «активного ила» и «штаммов-деструкторов».

Вариант ответа:

Направления совершенствования биотехнологического производства:

- совершенствование технологических параметров биосинтеза
- совершенствование методов выделения
- соблюдение правил GMP

Экологические проблемы биотехнологии: уничтожение твердых отходов (биомассы продуцента), очистка жидких отходов (культуральная жидкость), ликвидация газообразных отходов.

Очистка жидких отходов (культуральная жидкость) - это система, состоящая из нескольких последовательных блоков. На этой стадии 80-90% органических веществ под воздействием микроорганизмов преобразуется в «активном иле» аэротенка. Затем снова аэротенк и блок доочистки с биофильтрами, где происходит полная деструкция трудноокисляемых соединений.

Задача 38

Востребованность препаратов на основе живых культур микроорганизмов-симбионтов (нормофлоры, пробиотики) не вызывает сомнений. Эта продукция относится к чисто биотехнологическому производству, а рынок таких препаратов имеет тенденцию к расширению и даже в какой-то степени конкурирует с антибиотиками.

Охарактеризуйте препараты живых культур микроорганизмов, учитывая:

- свойства микроорганизмов, служащих основой для получения пробиотиков и требования к биообъектам в условиях промышленного производства;
- особенности ферментации (режим, продолжительность, оптимальные фазы роста);
- особенности их применения (виды препаратов, параметры стандартизации и возможность сочетания с антибиотиками).

Вариант ответа:

Пробиотики - живые микроорганизмы и/или вещества микробного либо иного происхождения, оказывающие благоприятные эффекты.

Технология получения таких препаратов предполагает наличие штаммов микроорганизмов-симбионтов. Эти штаммы должны обладать высокой антагонистической активностью. Штаммы проверяют на патогенность и токсичность in vitro. Штаммы должны быть

криорезистентны. В условиях промышленного производства штаммы рассеивают и получают отдельные колонии, которые пересевают на агаризованные или жидкие питательные среды. Препараты пробиотиков: колибактерин на основе кишечной палочки; бифидумбактерин на основе штамма *Bifidobacterium bifidum*; бификол - смесь *Bifidobacterium bifidum* и *E. coli* - и др.

Применение: в педиатрии, в инфекционной клинике, при длительных кишечных расстройствах, дисбактериозах, при антибиотикотерапии. Стандартизацию препаратов-пробиотиков проводят на соответствие паспортным данным штамма, при этом побочные эффекты должны отсутствовать даже при применении препаратов в избыточных дозах.

Задача 39

Аминокислоты известны как составные элементы белков. Биологически активными являются только L-стереоизомеры аминокислот. Чистые L-аминокислоты находят свое применение в медицине в качестве или самостоятельных лечебных препаратов (L-метионин), или в составе смесей для парентерального питания, и в фармацевтической промышленности при синтезе различных ЛС. Используют их и как добавки при коррекции питания. Аминокислоты получают различными способами: биологическим, химическим, химико-энзиматическим, микробиологическим. В настоящее время аминокислоты как ЛС завоевали себе определенный и довольно значительный сегмент от общего объема фармацевтической продукции.

С учетом представленной информации проведите сравнительный анализ:

- предложенных методов получения аминокислот на конкретных производствах;
- выбора микроорганизмов-биообъектов для создания штаммов-суперпродуцентов;
- особенностей подбора питательных сред с учетом ферментативной регуляции биосинтеза на клеточном уровне.

Вариант ответа:

При получении аминокислот применяют различные методы:

- Биологический метод (гидролиз белок-содержащих субстратов) наиболее дешевый.
- Химический синтез: образуется смесь D и L-изомеров. Производство аминокислоты (глицина) и метионина данным методом рентабельно (в первом случае из-за отсутствия изомеров, во втором - вследствие равной терапевтической активности изомеров).
- Химико-энзиматический метод проводят в 2 этапа. Сначала химически синтезируют предшественник аминокислоты, например карбоновую кислоту, а затем осуществляют биотрансформацию предшественника ферментами живых клеток.
- Микробиологический метод. Обязательным условием возможности его использования является наличие штаммов-суперпродуцентов аминокислот. Критерии отбора биообъектов для создания промышленных штаммов:

Прежде всего, получение ауксотрофных мутантов, что предполагает использование только

тех микроорганизмов, которые имеют разветвленный путь биосинтеза по крайней мере двух аминокислот.

Задача 40

Иммунобиотехнология вносит весомый вклад в создание ЛС, профилактических и диагностических препаратов. Однако не у всех людей и не всегда иммунная система обеспечивает защиту организма от различных микробных и вирусных инфекций. Она может быть неадекватна внешним условиям и иногда требуется помощь в усилении иммунного ответа.

При анализе данной ситуации:

- сопоставьте виды и цели иммунизации с классификацией вакцин по способам их получения и применению;
- свяжите атакующие агенты (ксенобиотики) с ответной реакцией организма, используя понятия «антиген», «антитело», «антигенные детерминанты» («эпитопы»), «гаптены»;
- прокомментируйте проявление иммунного ответа и способы его усиления.

Вариант ответа:

Вакцины на основе рекомбинантных протективных антигенов, живых гибридных носителей вызывают активную иммунизацию посредством возникновения в организме человека или животного антител, вызывающих блокировку пролиферации патогенного микроорганизма, что не позволяет развиваться заболеванию. Далее, можно отметить рекомбинантные вакцины (выделенный ген вируса вставляют с помощью вектора в дрожжевую клетку или в клетку кишечной палочки) к примеру, вакцина против гепатита В. Кроме того, существуют комбинированные вакцины, в частности АКДС (дифтерийный, столбнячный анатоксины и коклюшные корпускулярные антигены).

Неживые вакцины (инактивированные) включают в себя убитые культуры патогенных бактерий или вирусов.

В молекулярных вакцинах антиген находится в виде фрагментов его молекул.

Задача 41

Вакцины и сыворотки, как известно, применяют с целью профилактики или лечения. Вакцинация способствует формированию у реципиента иммунитета к патогенным микроорганизмам и тем самым защищает его от инфекции. В случае введения сыворотки организм получает уже готовые антитела.

Сопоставьте вакцины и сыворотки как профилактические средства:

- по иммунному ответу;
- по способу получения и применению;
- по эффективности их использования.

Вариант ответа:

Благодаря сыворотке организм человека защищен пассивным иммунитетом, соответственно

готовыми антителами. В случае введения вакцины организм человека в ответ на полученный антиген сам вырабатывает антитела. Технология получения сывороток, в отличие от вакцин, несложна. Вначале выделяют плазму крови, потом удаляют из нее фибрин. Это один способ получения сыворотки. Можно получать сыворотки из культивируемых животных клеток, однако здесь главной проблемой является обеспечение стабильного роста животных клеток. Помимо этого существуют такие проблемы роста животных клеток, как генетическая нестабильность, непостоянство генетических экспрессий, старение. Питательные среды должны содержать аминокислоты, белки, липиды, углеводы, витамины, глюкозу, предшественники простагландинов, неорганические соли, микроэлементы. Процесс замораживания может иметь негативные последствия.

Задача 42

Известно, что главным компонентом иммунохимической реакции являются антитела (иммуноглобулины), представляющие собой белки сыворотки крови, синтезируемые в организме человека в качестве проявления защитной реакции (иммунитета) при попадании в него чужеродного вещества (ксенобиотика).

Сопоставьте функции иммуноглобулинов (антител):

- с их классификацией и структурой;
- со схемой взаимодействия антигена с антителом, представлением о структуре антигена;
- с принципами расширения пределов чувствительности и повышения специфичности иммунохимических тестов.

Вариант ответа:

Основной элемент структуры антител - четырехцепочечная молекула, состоящая из двух пар идентичных полипептидных цепей. К тяжелым цепям ковалентно присоединены олигосахаридные фрагменты. Именно они и определяют биологические свойства иммуноглобулинов. Вариабельные домены легких и тяжелых цепей образуют активный центр антител соответствующей специфичности. Низкомолекулярные соединения, в частности лекарственные вещества, сами по себе не могут вызывать образование антител. Однако если они присоединяются к макромолекуле, организм начинает вырабатывать к ним антитела. На первой стадии иммунохимической реакции происходит «склеивание» антигена и антитела, а вторая идет с образованием комплексов сложного состава, что определяется помутнением раствора, либо выпадением осадка. Для расширения пределов чувствительности и повышения специфичности иммунохимических тестов в один из компонентов системы вводят маркер.

Задача 43

Очевидно, что биосинтез ЛС необходимо проводить в асептических условиях. Тем не менее, проблема стерильности инъекционных препаратов и обсемененности препаратов для

наружного применения остается одной из самых сложных при производстве ЛС. В этом случае можно обратиться к радиационной стерилизации ЛС.

Предложите выбор радиационной стерилизации фармацевтических препаратов на конкретных примерах, используя ваши представления:

- *о видах и дозах облучения, режиме стерилизации, установках;*
- *о лекарственных формах, разрешенных для этого вида стерилизации;*
- *о причинах влияния облучения на внешний вид порошка и стеклянную тару.*

Вариант ответа:

В реальных условиях радиационную или лучевую стерилизацию применяют на отдельных производствах. Разрешенными для стерилизации ЛС являются γ -лучи изотопа кобальта (^{60}Co) и быстрые электроны с энергией не выше 5 млн. эВ (электронвольт), получаемые на ускорителях при отсутствии наведенной радиации у обработанных лекарственных препаратов (нет расщепления атомного ядра). Лучевая стерилизация обеспечивает необходимый результат, при этом лекарственные препараты сохраняют свою активность и удовлетворяют фармакопейным тестам. Внешний вид облученных препаратов может меняться, например белые порошки теряют блеск и приобретают матовый оттенок.

Существует опыт применения такой стерилизации на примере антибиотиков. Порошки красного цвета (актиномицины) и желтого (тетрациклины) становятся более тусклыми, но обладают прежней активностью. При стерилизации природных и полусинтетических пенициллинов, аминогликозидов и тетрациклинов снижения активности также не происходит.

Задача 44

На сегодняшний день производство иммунодиагностикумов можно рассматривать как самостоятельную область биотехнологической промышленности. Моноклональные антитела диагностического назначения, получаемые с использованием гибридомной технологии, представлены широким ассортиментом наборов фармацевтической продукции во всем мире. Иммунодиагностические тест-системы с использованием поликлональных антител созданы практически для всех лекарственных препаратов.

Учитывая большой спектр использования иммунохимического анализа:

- *выберите наиболее важные области его применения;*
- *представьте схему получения моноклональных антител;*
- *приведите пример использования тест-системы иммунохимического анализа в общей схеме экспресс-анализа хорионического гонадотропина.*

Вариант ответа:

Самые важные области применения иммунохимического анализа - контроль банков крови, обнаружение возбудителей во внешней среде и др. Иммунодиагностические тест-системы с использованием поликлональных антител созданы практически для всех лекарственных

препаратов.

Схема получения моноклональных антител:

Каким-либо синтетическим конъюгированным антигеном иммунизируют мышей. Затем лимфоциты из селезенки мыши сливают с помощью ПЭГ с клетками стабильной миеломной линии. Из полученных гибридных клеток

отбирают только те, которые унаследовали способность к неограниченному росту. Их культивируют и получают клон клеток, продуцирующих антитела к лекарственному препарату. При определении хорионического гонадотропина методом твердофазного ИФА на полистирольные шарики сорбируют моноклональные антитела к хорионическому гонадотропину.

Задача 45

Биотехнологическое производство в фармацевтической промышленности - это система устройств периодического или непрерывного действия. С позиции системного подхода можно реально оценить соответствие конкретного устройства целям и задачам конкретного производства во взаимосвязи всех слагаемых процесса.

В свете представленных задач производственного процесса при анализе ситуации используйте особенности:

- конструкции ферментера («обвязка ферментера»);
- систем регуляции процесса, устройств теплосистем и массообмена;
- устройств систем аэрации.

Вариант ответа:

Объем ферментационных аппаратов для промышленного производства, например антибиотиков, колеблется от 1 до 150 м³. Цилиндрическая поверхность снабжена так называемой тепловой рубашкой, представляющей собой систему змеевиков для обеспечения постоянной температуры. В нижней части аппарата имеются отбойники.

Выращивание посевного материала проходит в отдельном ферментере - инокуляторе. Современные ферментеры снабжены контрольно-измерительной аппаратурой. Важность аэрации на стадии ферментации обусловлена тем, что большинство используемых микроорганизмов-продуцентов являются аэробами. В целом потребность в кислороде зависит от концентрации биомассы и ее метаболической активности, что требует регулирования скорости подачи воздуха в аппарат. Регуляцию осуществляют по совокупности параметров, характеризующих метаболическую активность культуры. Кроме того, добавление компонентов питательной среды ведет к значительному разбавлению культуральной жидкости и увеличению ее объема в ферментере.