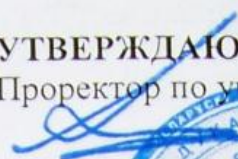


Белорусский государственный университет

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной работе



(подпись) А. Л. Толстик
(И.О. Фамилия)

10.07.2017

(дата утверждения)

Регистрационный № УД- 4197/уч.

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ
В СИНТЕЗЕ И ТЕСТИРОВАНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Учебная программа учреждения высшего образования
по учебной дисциплине для специальностей:

1-31 05 02

Химия лекарственных соединений

2017 г.

Учебная программа составлена на основе
образовательного стандарта ОСВО 1-31 05 02-2013 и учебного плана
G31-145/уч от 30.05.2013 г. по специальности
1-31 05 02 Химия лекарственных соединений

СОСТАВИТЕЛЬ:

Я.В. Фалетров, доцент кафедры высокомолекулярных соединений
Белорусского государственного университета, кандидат химических наук

РЕКОМЕНДОВАНА К УТВЕРЖДЕНИЮ:

Кафедрой высокомолекулярных соединений Белорусского государственного
университета

(протокол № 10 от 18.05.2017);

Научно-методическим советом Белорусского государственного университета

(протокол № 5 от 27.06.2017);

ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

Учебная программа по дисциплине «Биофармацевтические технологии в синтезе и тестировании лекарственных средств» составлена в соответствии с требованиями образовательного стандарта высшего образования первой степени по специальности 1-31 05 02 «Химия лекарственных соединений». Учебная дисциплина относится к компоненту учреждения высшего образования третьего цикла.

Цели и задачи учебной дисциплины

Цель изучения учебной дисциплины «Биофармацевтические технологии в синтезе и тестировании лекарственных средств» — приобретение студентами фундаментальных *знаний* о лекарственных соединениях и их прекурсорах, получаемых биотехнологическими способами, генно-инженерных способах модификации метаболических путей клеток, способах получения и применения модифицированных биогенных молекул для синтеза и исследования лекарств, особенностях фармацевтического анализа биофармацевтических препаратов, *навыков* по биотехнологическому получению лекарственных веществ, исследованию их биологических свойств и получению производных с применением биотехнологических и химических методов.

Задачи учебной дисциплины «Биофармацевтические технологии в синтезе и тестировании лекарственных средств»:

- сформировать знания о биотехнологических способах промышленного и лабораторного получения ряда лекарств и их синтетических предшественников (аминокислот, производных липидов и стероидов, антибиотиков, пептидов и белков, включая ферменты и антитела)), а также микробиологических и биохимических основах процессов, лежащих в их основе данных способов;
- сформировать знания о современных биологических и химических технологиях, используемых для создания систем поиска (скрининга) и изучения механизмов действия лекарств с использованием технологий репортерного гена и применения меченых молекул, а также специфики фармацевтического контроля качества биофармацевтических белковых препаратах;
- сформировать навыки по биотехнологическому получению лекарственных веществ, получению их производных и исследования их биологических свойств с применением методов *in silico* и *in vitro*.

Место учебной дисциплины и связи с другими учебными дисциплинами

Дисциплина «Биофармацевтические технологии в синтезе и тестировании лекарственных средств» связана с дисциплинами

«Органическая химия», «Аналитическая химия», «Биохимия», «Биоаналитика», «Бионеорганическая химия», «Биотехнология», «Высокомолекулярные соединения».

Требования к освоению учебной дисциплины «Биофармацевтические технологии в синтезе и тестировании лекарственных средств»

В результате изучения учебной дисциплины обучаемый должен **знать:**

- основную терминологию биотехнологии, биофармацевтики, белковой и генной инженерии, связанную с синтезом и анализом лекарств и их предшественников;
- структуру, свойства ряда современных биофармацевтических препаратов, а также биосистемы и технологии, используемые для их получения и биохимические основы их функционирования; методы их анализа;
- химические и биотехнологические подходы для создания модифицированных и «меченных» биомолекул и их применение для получения фармацевтических препаратов с улучшенными свойствами или для скрининга и установления механизмов действия лекарств;

уметь:

- использовать знания о способах получения и анализа биофармацевтических препаратах, биотехнологических способах получения веществ и создания технологий скрининга и определения биологических свойств лекарств в научной, педагогической и производственной деятельности;

владеть:

- некоторыми методами биотехнологического получения лекарственных веществ, получению их производных и исследования их биологических свойств с применением методов *in silico* и *in vitro*.

В результате изучения учебной дисциплины студент должен закрепить и развить следующие академические (АК) и профессиональные (ПК) компетенции, предусмотренные образовательным стандартом высшего образования первой степени

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

АК-2. Владеть системным и сравнительным анализом

ПК-1. Использовать основные законы естественнонаучных дисциплин в профессиональной деятельности, анализировать перспективы и направления развития отдельных областей химической науки

ПК-3. Формулировать цели и задачи научно-исследовательской деятельности, осуществлять ее планирование, принимать участие в подготовке отчетов и публикаций

ПК-5. Формулировать и решать задачи, возникающие в ходе производственной-технологической деятельности.

ПК-6. На основе анализа показателей режимов, параметров схемы и технического состояния оборудования выявлять причины не оптимальности технологических процессов и разрабатывать пути их устранения.

ПК-9. Работать с научной, технической и патентной литературой, электронными базами данных.

ПК-16. Вести переговоры, устанавливать контакты с другими заинтересованными участниками.

ПК-17. Готовить доклады, материалы к презентациям и представлять на них.

ПК-18. Владеть информацией о производствах, основанных на использовании биологических объектов в Республике Беларусь, странах ближнего и дальнего зарубежья, и использовать ее в производственной деятельности.

Учебная дисциплина «Биофармацевтические технологии в синтезе и тестировании лекарственных средств» предусматривает **очную** форму получения высшего образования и преподается в течение **9-го семестра**. Программа рассчитана на **114 часа**, в том числе **48 аудиторных часов: 22 лекционных часов, 6 часов семинарских занятий, 20 часов лабораторных занятий. Форма аттестации по учебной дисциплине - экзамен.**

СОДЕРЖАНИЕ УЧЕБНОГО МАТЕРИАЛА

1. Введение

Дисциплина «Биофармацевтические технологии в синтезе и тестировании лекарственных средств», ее предмет, задачи и объекты исследований. Клетки, субклеточные и многоклеточные биосистемы как «реакторы» синтеза веществ и/или «аналитические устройства» для определения их свойств. Основные понятия и термины. Биологические технологии в современном производстве лекарственных препаратов. Биологические технологии для скрининга и исследования лекарств. Связь дисциплины с биотехнологией, микробиологией, биохимией, аналитической химией, фармацевтической химией, фармакологией, молекулярной биологией, биоорганической и бионеорганической химией, белковой и генетической инженерией.

2. Биотехнологическое получение аминокислот

Аминокислоты, используемые как лекарственные вещества. Аминокислоты, используемые как пищевые добавки и сырье для синтеза пептидных лекарств. Природные и генно-модифицированные микроорганизмы-продуценты аминокислот, сырье, условия культивирования штаммов. Методы выделения и очистки аминокислот из биомассы. Метаболические пути биосинтеза аминокислот и способы их регуляции. Синтез аминокислот с использованием иммобилизованных ферментов.

3. Биотехнологическое получение лекарств липидной природы

Лекарства липидной природы: стероидные гормоны, витамин D; жирные кислоты, простагландины; убихинон, каротин. Эргостерин как про-витамин D₂. Микроорганизмы-продуценты эргостерина, среды для культивирования, методы выделения из биомассы. Метаболический путь биосинтеза эргостерина и способы интенсификации его образования. Генно-модифицированные микроорганизмы как продуценты про-витамина D₃ и его аналогов. Стероидные гормоны, их классификация по структуре. Микробиологическое получение стероидных гормонов: природные и генно-инженерные штаммы-продуценты, условия культивирования, выделение стероидов из биомассы. Метаболические пути превращения стероидов в микроорганизмах, пути интенсификации микробиологической продукции стероидов. Последующая химическая модификация микробиологически-синтезированных стероидов. Лекарства-эйкозаноиды: классификация и примеры. Пути биосинтеза и биотехнологическое получение арахидоновой кислоты и другие полиненасыщенных кислот; (биотехнологический) синтез простагландинов на их основе. Лекарства-каротиноиды. Пути биосинтеза каротиноидов. Микроорганизмы-продуценты, условия продукции и выделения из биомассы. Убихиноны (коферменты Q) как лекарственные и косметические средства. Пути биосинтеза убихинонов. Микроорганизмы-

продуценты каротиноидов и убихинонов, схемы их превращения в лекарственные вещества.

4. Биотехнологическое получение антибиотиков

Структурные классы антибиотиков, получаемых биотехнологическими способами: бета-лактамы, аминогликозиды, тетрациклины, макролиды; противоопухолевые антибиотики и иммунодепрессанты. Метаболические схемы биосинтеза антибиотиков из простых веществ. Микроорганизмы-продуценты антибиотиков, специфика накопления и способы выделения антибиотиков из биомассы. Способы повышения способности микроорганизмов продуцировать антибиотики. Химическая модификация для получения новых эффективных полусинтетических антибиотиков.

5. Биотехнологическое получение лекарств полипептидной природы.

Белки и пептиды, применяемые как лекарства. Инсулин человека. Рациональный дизайн генно-инженерного штамма (выбор микроорганизма-хозяина, дизайн плазмид). Методы выделения и очистки полупродуктов. Сборка цепей. Ферментативный гидролиз проинсулина. Очистка рекомбинантного инсулина. Биотехнологическое производство рекомбинантного инсулина. Интерлейкины. Структура и механизм биологической активности. Генетически-модифицированные микроорганизмы для синтеза интерлейкинов. Интерфероны. Классификация и применение в качестве лекарств. Биотехнологические способы получения интерферонов. Гормон роста (СТГ). Структура и механизм биологической активности. Генетически-модифицированные микроорганизмы для синтеза интерлейкинов. Синтез структурных аналогов СТГ как лекарств. Колонистимулирующие факторы (флиграстим, эритропоэтин).

Ферменты, используемые как лекарства. Ферменты, используемые как биокатализаторы синтеза лекарственных веществ.

Биотехнологические способы получения вакцин и сывороток, стандартизация качества.

Антитела и механизмы иммунного ответа. Антигенные детерминанты и поликлональные антитела. Гибридная технология получения моноклональных антител. Лекарственные соединения на основе моноклональных антител (МАБы: трастузумаб, пертузумаб, адо-трастузумаб, бентуксимаб ведотин, гентузумаб). Конъюгаты лекарство-антитело. Однодоменные антитела как перспективные лекарства.

6. Анализ биофармацевтических препаратов

Специфика фармацевтического анализа биофармпрепаратов. Биосимиляры. Анализ примесей, иммуногенности, структуры. Биофармацевтические аспекты технологии лекарственных форм.

7. Биотехнологии для скрининга и анализа лекарств

Методы анализа, основанные на использовании моноклональных антител. Иммуноферментный анализ (ИФА). Метод твердофазного иммуноанализа. Радиоиммунный анализ (РИА) и иммунофлуоресцентный анализ. Иммунохроматография.

Использование меченых низкомолекулярных соединений для установления фармакологических свойств веществ. Флуоресцентные, «кликабельные», аффинные (биотин) и масс-спектрометрические метки (дейтериевые, Girard's Reagent P); фотоактивируемые ковалентно-модифицирующие метки (дииновые, азидоанилиновые, дифенилкетоновые). Искусственные аминокислоты и другие классы модифицированных низкомолекулярных соединений. Химические и биологические способы введения меток (ферментативное биотинилирование, липоилирование, пальмитоилирование, тубулинтирозин-лигирование, интеин и т.п.); совместное «встраивание» ферментов для мечения белковых субстратов. Стратегии определения белков-мишеней (механизмов действия) при помощи меченых биомолекул.

Общее представление о расширении генетической трансляции и генетического кода и применении данного подхода для получения модифицированных белков, содержащих неприродные аминокислоты. Использование в исследованиях лекарств.

Биотехнологии высокопроизводительного скрининга (High Throughput Screening, HTS). Клеточные и ферментативные системы скрининга. Библиотеки мутантов с удаленными (knockout) генами. Специфические репортерные молекулы для скрининга (формазановый тест на жизнеспособность, тест на индукцию апоптоза и т.п.). Микроорганизмы со встроенными человеческими генами для тестирования лекарств. Технологии репортерного гена (гены люциферазы, гены флуоресцентных белков)

8. Компьютерные технологии для оценки фармакологических свойств веществ

Компьютерное моделирование взаимодействия молекул (докинг). Белок-белковый и белок-лигандный докинг: сходства и различия. Программное обеспечение для докинга. Базы данных структур белков. Особенности построения трехмерных структур низкомолекулярных лигандов. Виртуальный скрининг. Программы для оценки эффективности взаимодействия белок-лиганд квантово-химическими методами.

QSAR (количественная взаимосвязь структуры и активности) и ADME (абсорбция-распределение-метаболизм-выведение). Программы и алгоритмы для прогноза фармакодинамических и фармакокинетических свойств соединений. Понятие дескриптор и его связь с понятием фармакофор.

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКАЯ КАРТА УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЫ

«Биофармацевтические технологии в синтезе и тестировании
лекарственных средств»

Номер раздела, темы	Название раздела, темы	Количество аудиторных часов					Количество часов УСР	Форма контроля знаний
		Лекции	Практические занятия	Семинарские занятия	Лабораторные занятия	Иное		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Введение	2						
2	Биотехнологическое получение аминокислот	2						О
3	Биотехнологическое получение лекарств липидной природы	4		2	8			О, К, Р, ОЛР
4	Биотехнологическое получение антибиотиков	2						О, Т
5	Биотехнологическое получение лекарств пептидной природы	4		2	4			Т, Р
6	Анализ биофармацевтических препаратов	2						О, Т, ОЛР
7	Биотехнологии для скрининга и анализа лекарств	2		2	4			О, К, Р, ОЛР
8	Компьютерные технологии для оценки фармакологических свойств веществ	2			4			О, К, Р, ОЛР
	ИТОГО	22		6	20			

Сокращения: К – контрольная, Т – тест, О – опрос, Р – реферат, ОЛР – отчет по лабораторной работе

ИНФОРМАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

ЛИТЕРАТУРА

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА:

1. Фармацевтическая технология: Производство биологически активных веществ : учеб. пособие : в 2 ч. – Ч. 1 / Ю.М. Краснопольский, Н.Ф. Клещев. – Харьков : НТУ «ХПИ», 2013 – 304 с.
2. Фармацевтическая технология: Производство биологически активных веществ : учеб. пособие : в 2 ч. – Ч. 2 / Ю.М. Краснопольский, Н.Ф. Клещев. – Харьков : НТУ «ХПИ», 2013 – 192 с.
3. Прищеп Т.П., Чучалин В.С., Зайков К.Л., Михалева Л.К., Белова Л.С. Основы фармацевтической биотехнологии: Учебное пособие / Т.П. Прищеп, В.С. Чучалин, К.Л. Зайков, Л.К. Михалева, Л.С. Белова. — Ростов н/Д.: Феникс; Томск: Издательство НТЛ, 2006. — 256 с.
4. Pharmaceutical biotechnology: fundamentals and applications / edited by. Daan J.A. Crommelin, Robert D. Sindelar, Bernd Meibohm.—3rd ed. – 479 с. (англ.).
5. Альбертс Б. и др. Молекулярная биология клетки. В 3 т. Пер. с англ. М., 2013.
6. Глик, Б. Молекулярная биотехнология. Принципы и применение / Б. Глик, Дж. Пастернак. М: Мир, 2002. – 589 с.
7. Р. Скоупс. Методы очистки белков - М.: Мир, 1985

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА:

8. Плакунов, В.К. Основы динамической биохимии: учебник / В.К. Плакунов, Ю.А. Николаев. М.: Логос. 2010 г. – 212 с.
9. Чиркин, А.А. Биохимия / А.А. Чиркин, Е.О. Данченко. М.: Медицинская литература, 2010. – 608 с.

Электронные ресурсы:

10. Nature Biotechnology (<http://www.nature.com/nbt/index.html>)
11. Nature Reviews Drug Discovery (<http://www.nature.com/nrd/index.html>)
12. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis (<http://www.sciencedirect.com/science/journal/07317085/59?sdc=1>)

ПРИМЕРНЫЙ ПЕРЕЧЕНЬ ЛАБОРАТОРНЫХ РАБОТ

- Микробиологические превращения стероидов.
- Оценка цитотоксичности соединений с использованием формазанового теста.
- Определение активности ферментов с хромогенным субстратом.
- Получение флуоресцентно-меченных соединений.
- Анализ продуктов биотехнологического производства методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.
- Анализ смеси аминокислот и красителей методом капиллярного электрофореза.
- Выделение и очистка нуклеиновых кислот. Фотометрическое и флуориметрическое определение концентрации нуклеиновых кислот.
- Виртуальный скрининг лекарственных соединений с применением технологии докинга.

ПЕРЕЧЕНЬ РЕКОМЕНДУЕМЫХ СРЕДСТВ ДИАГНОСТИКИ

Для диагностики знаний и овладения умениями и навыками по учебной дисциплине «Биофармацевтические технологии в синтезе и тестировании лекарственных средств» используются опросы студентов на лекциях и семинарах, письменные контрольные и тесты, письменные тематические рефераты, защита отчетов по лабораторным работам. Итоговая оценка знаний осуществляется в форме экзамена.

МЕТОДИКА ФОРМИРОВАНИЯ ИТОГОВОЙ ОЦЕНКИ

Итоговая оценка формируется на основе 3-х документов:

1. Правила проведения аттестации (Постановление Министерства образования от 29 мая 2012 г. № 53);
2. Положение о рейтинговой системе БГУ;
3. Критерии оценки студентов.

Итоговая оценка определяется по формуле:

$$\text{Итоговая оценка} = A \times 0,5 + B \times 0,5,$$

где A – средний балл по лабораторным работам, семинарам, контрольным и тестам, B – экзаменационный балл.

ДОПОЛНЕНИЯ И ИЗМЕНЕНИЯ К УЧЕБНОЙ ПРОГРАММЕ УВО
«Биофармацевтические технологии
в синтезе и тестировании лекарственных средств»

на ____ / ____ учебный год

№ п/п	Дополнения и изменения	Основание

Учебная программа пересмотрена и одобрена на заседании кафедры
_____ (название кафедры) (протокол № ____ от _____ 201_ г.)

Заведующий кафедрой

_____ (ученая степень, ученое звание)

_____ (подпись)

_____ (И.О.Фамилия)

УТВЕРЖДАЮ
Декан факультета

_____ (ученая степень, ученое звание)

_____ (подпись)

_____ (И.О.Фамилия)