



МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный технологический институт
(технический университет)»
(СПбГТИ(ТУ))

УТВЕРЖДАЮ

Ректор

 А. Н. Шевчик
« 29 » 03 2022 г.



Программа кандидатского экзамена

1.5.6 «Биотехнология»

Санкт-Петербург
2022

Введение

Настоящая программа кандидатского экзамена разработана для научной специальности 1.5.6 Биотехнология.

Экзаменуемый должен показать высокий уровень теоретической и профессиональной подготовки, знание общих концепций и методологических вопросов научной специальности, истории ее формирования и развития, глубокое понимание основных разделов теории и практики изученного материала, а также умение применять свои знания для решения исследовательских и прикладных задач.

Настоящая программа составлена на кафедре молекулярной биотехнологии Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета) в соответствии с требованиями, предъявляемыми к уровню владения теоретическим материалом, терминологической подготовленности и степени освоения дисциплины «Биотехнология (в том числе бионанотехнологии)».

1. Порядок проведения кандидатского экзамена

Проведение кандидатского экзамена осуществляется в форме открытого заседания экзаменационной комиссии. Кандидатский экзамен проводится в устной форме.

Аспиранты с ограниченными возможностями здоровья могут сдавать данный экзамен, как в устной форме, так и в письменной форме.

Экзаменационные билеты должны включать два вопроса из программы кандидатского экзамена по специальности и один вопрос из дополнительной программы, которая составляется аспирантом (соискателем) совместно с научным руководителем в соответствии с темой диссертационной работы соискателя и рассматривается на заседании кафедры.

Для подготовки к ответу аспиранту отводится не более 60 минут, а на ответ – не более 30 минут. При ответе на вопросы экзаменационного билета члены экзаменационной комиссии могут задавать дополнительные вопросы аспиранту только в рамках содержания вопросов экзаменационного билета.

Во время заседания экзаменационной комиссии ведётся протокол в соответствии с установленным образцом.

Решение экзаменационной комиссии принимается на закрытом заседании простым большинством голосов членов комиссии. Уровень знаний оценивается на "отлично", "хорошо", "удовлетворительно", "неудовлетворительно".

Результаты экзамена оформляются протоколом и объявляются всем аспирантам группы в тот же день после завершения сдачи кандидатского экзамена.

Все прочие необходимые условия приема кандидатского экзамена изложены в нормативных документах (локальных актах) СПбГТИ(ТУ).

2. Основное содержание программы кандидатского экзамена

2.1 История развития биотехнологии и основные ее аспекты

Полидисциплинарность современных биотехнологий. Биотехнология как направление научно-технического прогресса, опирающееся на междисциплинарные знания биологические (генетика, биохимия, биофизика, микробиология, вирусология, физиология клеток растений и животных и др.), химические (химическая технология, физическая (биофизическая) химия, органическая химия, биоорганическая химия, компьютерная и комбинаторная химия и др.), технические (процессы и аппараты, системы контроля и управления, автоматизированные комплексы, моделирование и оптимизация процессов и др.). Понятие биотехнологии как технологического приема получения модифицированных биообъектов с целью придания им новых свойств и/или способности производить новые вещества.

Основные области применения современной биотехнологии и основные ее аспекты (биологические, химические, технологические). Научные основы инженерного оформления биотехнологии.

2.2 Биологические аспекты биотехнологии. Общая биология, микробиология и физиология клеток

Определение жизни и свойства живого. Уровни организации живой материи. Клетка как основа наследственности и воспроизведения. Строение ядра и его роль в наследственности. Химический состав клетки (нуклеиновые кислоты, белки, полисахариды, липиды, нуклеопротеиды, гликопротеиды, липопротеиды, пептидогликаны, полифосфаты, минеральные компоненты и вода). Строение и функции клетки (различия клеток прокариот и эукариот). Строение клеточной стенки бактерий.

Обмен веществ как совокупность пластического и энергетического обменов. Жизненный цикл клеток и типы клеточного деления (амитоз, митоз, мейоз).

Законы Менделя и их интерпретация с точки зрения хромосомной теории наследственности. Наследственность и изменчивость. Формы изменчивости. Основные положения эволюционной теории Ч. Дарвина, ее отличия от теории Ламарка. Формы отбора, типы видообразования, основные пути эволюции.

Молекулярные основы организации хромосомы. гистонов, РН:К В клеточном метаболизме. Сцепление Рекомбинация у бактериофагов.

Положение микроорганизмов среди других организмов. Сапрофиты, паразиты, патогенные формы. Принципы классификации бактерий: эубактерии, цианобактерии, архебактерии. Общая биология протистов: водоросли, простейшие. Грибы. Вирусы. Вирусные инфекции, лизогения.

Механизм поступления в клетки эукариотов и прокариотов экзогенных веществ. Физиология питания. Элементы питания, их значение для процесса биосинтеза. Разнообразие типов питания микроорганизмов (автотрофия, гетеротрофия, фотолитотрофия, фотоорганотрофия, хемолитотрофия, хемоорганотрофия). Разнообразие источников углерода, азота, фосфора, серы и других элементов, используемых микроорганизмами. Теория лимитирования и ингибирования роста клеток элементами питания.

Физиология энергетического обмена: использование клетками энергодающих процессов, их эффективность и зависимость от условий среды. Экономический коэффициент и его связь с условиями роста. Взаимодействие клеток и среды, влияние внешних физических и физикохимических факторов на рост и биосинтез у микроорганизмов. Норма и стресс, проблема сохранения способности к сверхсинтезам. Физиология отмирания.

Связь структуры и функции. Функциональная цитология, вопросы дифференциации и условия ее вызывающие.

Способы культивирования микроорганизмов (периодическое, непрерывное, иммобилизация клеток и ферментов). Смешанные культуры, консорциумы. Принципы их культивирования.

Метаболизм микроорганизмов. Взаимосвязь биосинтетических и энергетических процессов. Понятие «биологическое окисление». Особенности электронтранспортных систем микроорганизмов. Анаэробные процессы окисления. Анаэробное дыхание. Брожение. Аэробное дыхание. Разнообразие субстратов, окисляемых микроорганизмами (природные биополимеры, углеводороды, ксенобиотики и др.). Полное аэробное окисление субстрата, неполное окисление и трансформация органических субстратов. Окисление неорганических субстратов. Особенности бактериального фотосинтеза. Биосинтетические процессы. Ассимиляционная нитратредукция, сульфатредукция, азотфиксация.

Основные мономеры конструктивного метаболизма. Пути образования и дальнейшего их использования. Значение цикла трикарбоновых кислот и глиоксилатного шунта в конструктивном метаболизме. Синтез липидов, полисахаридов и других компонентов клетки. Практическое значение этих процессов. Образование микроорганизмами биологически

активных веществ: ферментов, антибиотиков, витаминов, токсинов. Первичные и вторичные метаболиты. Их роль в природе. Практическое использование.

Селекция, генетические основы селекции. Понятие о генотипе и фенотипе. Наследственность, изменчивость, отбор микроорганизмов. Рекомбинация. Понятие о генетике популяций и популяционной изменчивости. Методы селекции. Селекция микроорганизмов. Производственный ферментатор как экологическая ниша. Биосфера и распространение микроорганизмов. Участие микроорганизмов в круговоротах углерода, азота, кислорода, серы. Формы взаимоотношений микроорганизмов.

2.3 Молекулярная биология и генетика клеток

Понятие гена в "классической" и молекулярной генетике, его эволюция. Вклад методологии геной инженерии в развитие молекулярной генетики. Прикладное значение геной инженерии для биотехнологии.

Молекулярные основы наследственности. Природа генетического материала. Особенности строения генетического материала про- и эукариот. Транскрипция днк, ее компоненты. РНК -полимераза и промотор. Трансляция, ее этапы, функция рибосом. Генетический код и его свойства. Репликация днк и ее генетический контроль. Рекомбинация, ее типы и модели. Механизмы репарации ДНК. Взаимосвязь процессов репликации, рекомбинации и репарации.

Мутационный процесс. Роль биохимических мутантов в формировании теории «один ген - один фермент». Классификация мутаций. Спонтанный и индуцированный мутагенез. Классификация мутагенов. Молекулярный механизм мутагенеза. Идентификация и селекция мутантов. Супрессия: внутригенная, межгенная и фенотипическая.

Внехромосомные генетические элементы. Плазмиды, их строение и классификация. Половой фактор F, его строение и жизненный цикл. Роль фактора F в мобилизации хромосомного переноса. Образование доноров типа Hfr и F. Механизм конъюгации. Бактериофаги, их структура и жизненный цикл. Вирулентные и умеренные бактериофаги. Мигрирующие генетические элементы: транспозоны и IS-последовательности, их роль в генетическом обмене. Исследование структуры и функции гена.

Элементы генетического анализа. Цис-транс-комплементационный тест. Генетическое картирование. Физический анализ структуры гена. Рестрикционный анализ. Методы секвенирования. Выявление функции гена. Регуляция экспрессии генов. Концепции оперона и регулона. Контроль на уровне инициации транскрипции. Промотор, оператор и регуляторные белки.

Позитивный и негативный контроль экспрессии генов. Контроль на уровне терминации транскрипции. Полярный эффект и его супрессия. Катаболитконтролируемые опероны: модель лактозного оперона. Атенуатор-контролируемые опероны: модель триптофанового оперона. Мультивалентная регуляция экспрессии генов. Посттранскрипционный контроль.

Основы геной инженерии. Механизм генных мутаций, генетический контроль. Ферменты рестрикции и модификации. Выделение и клонирование генов. Векторы для молекулярного клонирования. Принципы конструирования рекомбинантных ДНК и их введения в реципиентные клетки.

2.4 Химические аспекты биотехнологии. Биоорганическая химия и биохимия

Основные объекты исследования биоорганической химии. Методы исследования: химические, физические, физико-химические, биохимические. Компьютерная химия. Синтез и выделение продуктов, установление строения, изучение взаимосвязи между химическим строением и биологической активностью (биологической функцией) соединений. Белки. Аминокислоты, как мономерные структурные единицы белков и пептидов. Стереохимия. Проекция Фишера. Уровни структуры белков. Первичная структура: методы определения последовательности аминокислот, секвенаторы. Вторичная структура белков: альфа- и бета-

структуры. Третичная и четвертичная (субъединичная) структуры белков. Роль водородных, ионных, дисульфидных связей, гидрофобных взаимодействий. Денатурация (обратимая, необратимая) белков. Понятие о регуляторных белках.

Нуклеиновые кислоты. ДНК и РНК. Структурные компоненты. Типы связей. Пространственная структура полимерных цепей. Двойная спираль ДНК. Комплементарность оснований. Методы определения нуклеотидной последовательности в нуклеиновых кислотах. Рестрикция, рестриктазы. Химико-ферментативный синтез олиго- и полинуклеотидов. Биосинтез нуклеиновых кислот. Ферменты биосинтеза. Понятие о транскрипции, обратная транскриптаза.

Углеводы. Моносахариды. Строение и стереохимия. Альдозы, кетозы.

Ациклические и циклические структуры моносахаридов. Пиранозы, фуранозы, альфа- и бета-аномеры. Понятие оконформации. Пентозы (рибоза, арабиноза, ксилоза), гексозы (глюкоза, манноза, галактоза). Дезоксисахара (фукоза, 2-дезоксирибоза), аминодезоксисахара, уроновые кислоты, сиаловые кислоты. Моносахариды как структурные мономерные единицы олиго- и полисахаридов. Структурный анализ олиго- и полисахаридов. Функции олиго- и полисахаридов. Понятие о лектинах. Целлюлоза, крахмал, гликоген. Углеводсодержащие смешанные биополимеры. Гликопротеины, пептидогликаны, теихоевые кислоты.

Липиды. Классификация липидов. Нейтральные липиды, фосфолипиды, сфинголипиды. Структурные компоненты липидов. Жирные кислоты. Высшие спирты, альдегиды. Полиолы, глицерин, миоинозит. Стереохимия липидов. Липопротеиды. Понятие о строении биологических мембран. Липосомы.

Низкомолекулярные биорегуляторы - коферменты и витамины: НАД, НАДФ, ФМН, ФАД, тиаминпирофосфат, липоевая кислота, АТФ, биотин, аскорбиновая кислота, фолиевая кислота, пантотенат кальция, кобаламины. Каскад арахидоновой кислоты. Простагландины. Биогенные амины: ацетилхолин, серотонин и др.

Антибиотики, как природные антиметаболиты. Пенициллины, цефалоспорины, тетрациклины, аминогликозиды, противоопухолевые антибиотики. Полу синтетические антибиотики.

Ферменты, и их биохимическая роль. Классификация и номенклатура. Активные центры ферментов. Субстратная специфичность. Факторы, обеспечивающие ферментативный катализ. Роль металлов в функционировании ферментов. Ингибиторы: обратимые (конкурентные, неконкурентные), необратимые. Обратимая и необратимая денатурация ферментов. Способы иммобилизация ферментов на различных носителях. Внутри- и внеклеточные ферменты.

Метаболический фонд микробных клеток. Общие представления об анаболизме и катаболизме. Основные пути ассимиляции субстратов: белков, жиров, углеводов, аминокислот, углеводов, спиртов, органических кислот, минеральных компонентов. Гликолиз и брожение. Цикл Кребса, регуляция активности ферментных систем в цикле. Гексозомонофосфатный путь превращения углеводов. Энергетическая эффективность цикла Кребса и гликолиза. Цепь переноса электронов, окислительное фосфорилирование в дыхательной цепи. Биосинтез через ацетил-КоА. Функции НАДН⁺ и НАД(Ф)Н⁺ в реакциях синтеза. Биосинтез белков, роль нуклеиновых кислот. Рибосомный путь биосинтеза.

Принципы биоэнергетики. Пути и механизмы преобразования энергии в живых системах. Образование АТФ и других макроэргических соединений в клетках. Роль АТФ и трансмембранной разности электрохимических потенциалов (ТЭП) в трансформации и запасании энергии в клетке. Мембранная биоэнергетика: ионные насосы, первичные и вторичные генераторы ТЭП. Понятие об энергетическом заряде и энергетической эффективности роста. Основные типы сопряжения катаболических и анаболических процессов.

Аэробное дыхание. Дыхательная цепь. Основные виды акцепторов электронов. Типы брожения. Системы субстратного фосфорилирования.

Биосинтетические процессы в клетке. Биосинтез биополимеров: белков, нуклеиновых кислот и полисахаридов. Основные этапы процессов, их организация в клетках эу- и

прокариот. Биосинтез липидов, биогенез биомембран. Биосинтез сахаров, L-аминокислот, нуклеотидов, витаминов (коферментов). Вторичные метаболиты. Азотфиксация.

Фотосинтез. Основные типы процессов, доноры электронов. Бесхлорофильный фотосинтез. Фоторецептор.

Регуляция метаболизма. Определение, уровни регуляции. Регуляция репликации ДНК и биосинтеза белков. Регуляция транскрипции. Регуляция трансляции. Посттрансляционная модификация. Регуляция активности ферментов путем обратимой ковалентной модификации. Регуляция активности путем нековалентного взаимодействия с эффекторами. Регуляция клеточного деления. Взаимодействие регуляторных механизмов при управлении скоростью роста клеток.

Транспорт субстратов и продуктов. Механизмы клеточной проницаемости: физическая диффузия, «облегченная» диффузия, первичный и вторичный активный транспорт. Организация транспортных систем. Способы сопряжения транспорта с энергией метаболизма. Регуляция транспортных процессов. Секреция и экскреция. Мембранная регуляция. Регуляция на уровне генома.

2.5 Биофизическая химия

Термодинамические расчеты биохимических реакций. Теплота и свободные энергии, влияние температуры, рН и природы растворителей. Основные понятия термодинамики необратимых процессов: степень полноты реакции, некомпенсированная теплота и сродство. Сопряженные реакции. Обмен энергией и энтропией между клеткой и средой.

Кинетические основы ферментативных процессов. Стационарная кинетика ферментативных реакций, уравнение Михаэлиса-Ментен. Влияние ингибиторов и активаторов на скорость ферментативных реакций. Температурная и рН-зависимость активности ферментов, инактивация ферментов.

Кинетические основы микробиологических процессов. Кинетическое описание процесса роста микроорганизмов. Экспоненциальная модель роста. Уравнение Моно-Иерусалимского. Математическое описание периодической, турбидостатной и хемостатной культуры. Кинетическое описание смешанных культур. Кинетика гибели микроорганизмов. Кинетическое описание биосинтеза продуктов микроорганизмами. Мембранный потенциал. Редокс- потенциалы в биологических системах. Перенос вещества через мембраны. Мембранное равновесие, уравнение Доннана. Буферные смеси и их биологическая роль. Адсорбция и поверхностные явления в биологических системах.

Основные принципы хроматографии, ее применение. Микробные популяции как коллоидные системы, стабилизация и коагуляция, седиментация. Высокомолекулярные биологические коллоидные системы, свойства растворов белков и полисахаридов. Физико-химические свойства гелей, роль гелей в биологических объектах.

2.6 Технологические аспекты биотехнологии. Методы биотехнологии

Основные биообъекты биотехнологии: промышленные растения, животных и человека, микроорганизмы, клетки и ткани, биокатализаторы, в том числе реконструированные продуценты биологически активных веществ (селекция, метод рекомбинантных ДНК, гибридная технология).

Сырье для биосинтеза и оценка его биологической ценности. Основные источники углерода, азота, фосфора, микроэлементов. Исследование новых источников сырья (включая вопросы его предварительной обработки), разработка новых питательных сред, в том числе включающих биостимуляторы и другие элементы управления и оптимизации процессов биосинтеза. Методы оптимизации питательных сред. Типовые технологические приемы и особенности культивирования микроорганизмов, клеток и тканей растений, животных и человека.

Непрерывные процессы культивирования. Теория хемостата. Авто селекция в хемостате. Полунепрерывные и периодические процессы культивирования. Кинетическое описание периодического культивирования.

Удельные скорости роста биомассы, биосинтеза продукта и потребления субстратов. Понятие о C-моле биомассы. Влияние затрат субстрата на поддержание жизнедеятельности, на величину кажущегося экономического коэффициента.

Модели кинетики биосинтеза продуктов метаболизма в зависимости от удельной скорости роста, возраста культуры, концентрации субстратов и метаболитов в среде. Принципы масштабирования процессов ферментации. Критерии масштабного перехода.

Особенности получения иммобилизованных биообъектов и их применение в биотехнологии. Диффузионные ограничения при использовании иммобилизованных ферментов и клеток. Методы контроля специфических параметров процесса ферментации.

Типовые технологические приемы стадии выделения и очистки продуктов биосинтеза. Флотация клеток и белковых продуктов из культуральной жидкости. Экстрагирование продуктов биосинтеза из биомассы микроорганизмов жидкостями и суперкритическими жидкостями. Центробежная экстракция лабильных продуктов из культуральной жидкости. Сушка лабильных биопродуктов и живых биопрепаратов.

Тестирование биологически активных веществ по типовым схемам. Вопросы надежности и безопасных условий эксплуатации, контроля биопроцесса, охраны окружающей среды. Современные подходы к созданию ресурсо- и энергосберегающих биотехнологий.

2.7 Области применения современной биотехнологии

Биотехнологии для сельскохозяйственного производства (сельскохозяйственная биотехнология). Конструирование генно-инженерно модифицированных (трансгенных) растений. Технологии генной инженерии растений. Создание растений, устойчивых к болезням и вредителям. Повышение продуктивности растений. Создание растений с улучшенными питательными свойствами. Проблемы и перспективы.

Качество, безопасность и сертификация генномодифицированного сырья и пищевых продуктов на их основе. Применение генной инженерии в животноводстве (трансгенные животные как «биореакторы» биологически активных веществ).

Биотехнологии для кормовой базы животноводства. Производство кормового белка - белка одноклеточных микроорганизмов. Промышленные штаммы-продуценты. Сырьевая база. Требования, предъявляемые к качеству готового продукта. Биомасса промышленных микроорганизмов как сырье для получения широкой гаммы продуктов различного назначения. Использование технологии утилизации различных отходов (целлюлозосодержащие материалы, молочная сыворотка, отходы пищевых и перерабатывающих производств). Микробиологическое производство ферментных препаратов для кормопроизводства. Микробиологическое производство индивидуальных L-аминокислот кормового назначения. Микробиологическое производство кормовых антибиотиков. Микробиологическое производство концентратов витаминов кормового назначения. Производство вакцин для животноводства. Производство пробиотиков для животноводства.

Производство микробных препаратов для растениеводства Биотехнологии бактериальных и грибных средств защиты растений от вредных насекомых (инсектициды, фунгициды). Биотехнологии антибиотиков против корневой гнили и мучнистой росы. Биотехнологии бактериальных удобрений. Производство стимуляторов роста растений гормональной природы. Достижения биотехнологии в области создания свободного от вредной микрофлоры посадочного материала (рассады).

Биотехнологии для пищевой и легкой промышленности. Микробиологическое производство индивидуальных органических кислот (лимонная, яблочная, аспарагиновая кислоты). Микробиологическое производство ферментных препаратов. Использование ферментов микробного происхождения для пищевой промышленности: производство пищевого этанола, виноматериалов, пива, хлебопекарских дрожжей; производство

ферментных препаратов (рениноподобные протеиназы, глюкоизомеразы, бета-галактозидазы, бетафруктофуранозидазы); производство препаратов, основанное на переработке биологического сырья, в том числе и биомасс промышленных микроорганизмов (препараты биологически активных добавок, содержащих смеси аминокислот, пептидов, витаминов и микроэлементов; пищевкусые добавки; концентраты и изоляты белковых веществ); производство подсластителей-заменителей сахара (глюкозо-фруктозные сиропы, аспартам); производство консервантов (низина). Использование ферментов для текстильных, кожевенных технологий, при производстве стиральных порошков.

Медицинская биотехнология (биотехнология для медицины). Использование методов иммобилизации биообъектов в медицинских биотехнологиях и в диагностике заболеваний. Основы современной иммунобиотехнологии. Гибридная технология. Использование антител для очистки биологических жидкостей. Типы вакцин и их конструирование. Культуральные и генно-инженерные вакцины. Производство сывороток. Современные прививочные препараты. Препараты на основе живых культур микроорганизмов (нормофлоры и пробиотики). Иммуносенсоры. Производство биосенсоров на основе ферментов. Диагностические средства *in vitro* для клинических исследований. Производство пробиотиков. Производство ферментов медицинского назначения. Создание ферментов с помощью методов генной инженерии. Производство препаратов на основе смеси L-аминокислот для перорального и парентерального питания. Технологии лекарственных препаратов на базе стабильных адресных липосом. Конструирование и производство генно-инженерного инсулина. Другие генно-инженерные лекарства и препараты. Производство иммуномодуляторов, иммуностимуляторов и иммунодепрессантов. Микробиологическое производство антибиотиков различных классов для медицины. Полу синтетические антибиотики. Микробиологическое производство витаминов для здравоохранения.

Технологии продуктов трансформации органических соединений ферментами микробных клеток: сорбит в производстве аскорбиновой кислоты; гидрокортизон и превращение его в преднизолон; продукты дегидрирования, восстановления и гидроксирования стероидов; продукты окисления производных индола и пиридина. Технологии культивирования *in vitro* клеток и тканей растений для получения фитопрепаратов и лечебно-профилактических добавок.

Биотехнологии получения энергоносителей для энергетики. Микробиологическое производство возобновляемых источников энергии: низших спиртов, ацетона, метана, биоконверсией органических отходов и растительного сырья. Микробиологическое производство водорода.

Биотехнологии для нефте- и горнодобывающей и обогатительной промышленности. Геомикробиология и экология нефте- и угледобычи. Бактериальное выщелачивание химических элементов из руд, концентратов и горных пород, обогащение руд, биосорбция металлов из растворов. Удаление серы из нефти и угля. Повышение нефтеотдачи. Удаление метана из угольных пластов. Подавление биокоррозии нефтепроводов. Производство био- и фоторазлагаемых конструкционных пластмасс для промышленной энергетики.

Биотехнологические методы защиты окружающей среды (экологическая биотехнология). Антропогенные факторы химического и биологического загрязнения окружающей среды. Органические ксенобиотики, соединения азота, серы, фосфора, тяжелые металлы и радионуклиды. Биологические методы для решения задач охраны окружающей среды. Основные биохимические пути микробиологической трансформации загрязняющих веществ. Микроорганизмы - биодеструкторы. Биологическая очистка сточных вод. Принципиальные схемы очистных сооружений. Основные принципы работы, методы и сооружения аэробной и анаэробной биологической очистки сточных вод и переработки промышленных отходов. Утилизация диоксида углерода с помощью микроорганизмов. Биологические методы очистки воздуха. Биологическая дезодорация газов. Основные методы и принципиальные конструкции установок. Биоремедиация и биологическая очистка природных сред. Основные подходы. Создание технологий для восстановления окружающей среды с использованием генно-инженерно модифицированных микроорганизмов. Разработка биотехнологических способов уничтожения химического оружия. Биологическая переработка

твердых отходов. Биодеструкция природных и синтетических полимерных материалов. Компостирование. Вермикультура. Биологическая коррозия и биоциды. Мониторинг окружающей среды. Методы биотестирования и биоиндикации в мониторинге.

2.8 Научные основы инженерного оформления биотехнологий

Стерилизация технологических потоков и оборудования. Классификация производств биосинтеза по отношению к контаминации. Возможные пути проникновения посторонней микрофлоры в биореактор. Асептическое культивирование. Методы отделения и деструкции контаминантов, их сравнительный анализ. Способы стерилизации жидкостей, твердых субстратов и воздуха. Термическая стерилизация. Критерии стерилизации, их расчет для изотермического, непрерывного и нестационарных условий. Аппаратурное оформление стадий. Деконтаминация воздуха и оборудования в производственных помещениях.

Материальный и энергетический балансы процесса биосинтеза. Стехиометрия микробиологического синтеза. Методы расчета стехиометрических коэффициентов и составление материального баланса стадии биосинтеза. Влияние условий культивирования продуцента на тепловыделение, величину экономического коэффициента и степень утилизации субстрата. Потребление кислорода микроорганизмами. Массопередача кислорода от воздуха к клеткам. Концентрационные "ямы". Массопередача углекислого газа. Массообменные характеристики ферментационного оборудования. Пенообразование и пеногашение. Перемешивание при ферментации и его виды. Массообменный и тепловой расчеты биореакторов: по областям применения, по условиям проведения процессов биосинтеза. Основное ферментационное оборудование, его виды и предварительный подбор.

Биореакторы периодические и непрерывно действующие, полного смешения, полного вытеснения и промежуточного типа. Биореакторы для осуществления асептических, условно-асептических и неасептических операций.

Классификация биореакторов по способу ввода энергии: аппараты с механическим перемешиванием, барботажный, эрлифтный. Методы определения величины коэффициента массопередачи в биореакторах различной конструкции.

Основы моделирования биореакторов. Этапы моделирования. Параметры моделирования и их сопоставление. Моделирование по вводимой удельной энергии, по интенсивности массопереноса кислорода. Исследование и разработка принципов и алгоритмов оптимального компьютерного проектирования биотехнологических систем.

2.9 Описание основного оборудования для выделения, концентрирования и очистки продуктов биосинтеза с целью получения готовых товарных форм препаратов

Оборудование для разделения микробных суспензий, жидкой и твердой фазы (центрифуги осадительного и фильтрующего типа с периодической и с непрерывной выгрузкой осадка; суперцентрифуги; сепараторы для фильтрования и отжима осадков).

Оборудование для концентрирования культуральных жидкостей и нативных растворов вакуум-выпариванием (аппараты с восходящей и падающей пленкой; роторно-пленочные испарители). Оборудование для проведения процессов осаждения (влияние начальной концентрации осаждаемого вещества, температуры на скорость образования осадка).

Оборудование для проведения процессов экстракции из твердой фазы и органическим растворителем (влияние соотношения фаз, времени контакта фаз на эффективность процесса).

Оборудование для баромембранного разделения и очистки продуктов биосинтеза и воздуха (микрофильтрация, ультрафильтрация; обратный осмос; селективность баромембранных процессов; концентрация гелеобразования).

Оборудование для хроматографического концентрирования и разделения компонентов нативного раствора (ионный обмен и гельфильтрация; очистка продуктов биосинтеза на гидрофобных сорбентах). Оборудование для сушки биотехнологической продукции (сушилки

распылительные, вальцово- ленточные, барабанные, кипящего слоя, пневматические, сублимационные, вакуумные и вакуумные с подбросом давления).

Оборудование для очистки газо-воздушных выбросов и сточных вод (трубы Вентури, скрубберы мокрой очистки, отстойники, биофильтры, аэротенки, окситенки, метантенки).

Принципы регулирования, контроля и автоматического управления процессами биосинтеза. Создание и эксплуатация приборов, систем измерения физико-химических, физиологических и биофизических параметров, компьютеризированных технологических комплексов.

3. Примерный перечень экзаменационных вопросов

3.1 Биологические объекты и продукты биотехнологических процессов.

Принцип отбора биообъектов для производства. Первичные и вторичные метаболиты. Основные критерии оценки биотехнологических процессов. Способы усиления активности биообъектов. Сверхсинтез продуктов у биообъектов с измененным генотипом. Стабильность генетических свойств мутантов и рекомбинантов. Хранение биообъектов: методы и условия. Условия реактивации и определение жизнеспособности клеток.

Культивирование биологических объектов. Субстраты для культивирования биообъектов. Характеристика важнейших групп субстратов, используемых в биотехнологии, их экологическое значение. Составление рецептов питательных сред. Среды для выращивания клеток растений, животных, микроорганизмов. Обеззараживание питательных сред. Математическое моделирование и оптимизация биотехнологических процессов. Методы математического моделирования. Математические модели, учитывающие гидродинамику и массообмен в процессах культивирования.

Применение математических моделей и методов планирования эксперимента при исследовании биотехнологических процессов.

3.2 Этапы биотехнологического процесса

Научно-методические основы применения стандартных биосистем на молекулярном, клеточном, тканевом и организменных уровнях в научных исследованиях, контроле качества и оценки безопасности использования пищевых, медицинских, ветеринарных и других биопрепаратов. Разработка средств диагностики вирусных, бактериальных и грибных болезней; создание вакцин против вирусных и бактериальных болезней, биологически активных препаратов для сельского хозяйства и медицины.

Рост и развитие клеток. Кинетика клеточного роста. Влияние условий среды на рост клеток. Регуляция скорости роста клеток. Системы ферментации. Принципы действия и конструкции ферментаторов. Биотехнологические процессы периодического и непрерывного действия. Специализированные типы биотехнологических процессов. Культивирование растительных и животных клеток. Общие принципы и проблемы масштабирования в биотехнологии. Выделение и очистка продуктов ферментации. Получение целевых продуктов различной степени очистки. Современные методы разделения веществ. Получение целевых продуктов различной степени очистки. Обезвоживание продукта, способы его модификации и стабилизации.

3.3 Производство аминокислот

Биохимические основы синтеза аминокислот у микроорганизмов. Пути включения минерального азота в аминокислоты. Механизмы синтеза аминокислот у микроорганизмов. Основные аминокислоты, производимые в промышленных масштабах. Области применения аминокислот. Получение аминокислот из гидролизатов белкового сырья. Получение аминокислот биотрансформацией. Микробиологический синтез аминокислот. Ауксотрофные и регуляторные мутанты - продуценты аминокислот.

Семейство пирувата: пути синтеза аминокислот через полуальдегид аспарагиновой кислоты. Синтез лизина, метионина, треонина и изолейцина. Получение лизина. Характеристика микроорганизмов - продуцентов лизина. Влияние компонентов питательной среды и условий культивирования на процесс биосинтеза лизина. Технологическая схема получения лизина.

Семейство глутаминовой кислоты. Пути биосинтеза глутамата и механизмы их регуляции. Синтез глутамина, пролина, орнитина. Получение глутаминовой кислоты. Микроорганизмы - продуценты глутаминовой кислоты. Факторы, регулирующие накопление глутаминовой кислоты. Технология производства глутаминовой кислоты.

Основные пути биосинтеза ароматических аминокислот: фенилаланина, тирозина и триптофана. Получение триптофана. Технология производства триптофана биотрансформацией антралиловой кислоты и индола. Микробный синтез триптофана. Микроорганизмы - продуценты триптофана. Основные закономерности биосинтеза триптофана. Принципиальная технологическая схема получения триптофана.

3.4 Ферментная биотехнология. Производство ферментных препаратов

Источники получения ферментных препаратов. Классификация и номенклатура ферментных препаратов. Характеристика активности ферментных препаратов. Получение продуцентов ферментов: конститутивные мутанты; мутанты, не чувствительные к катаболитной и азотной репрессии; регуляторные мутанты.

Получение ферментных препаратов способом поверхностного культивирования. Виды посевного материала для поверхностного культивирования. Особенности аппаратного оформления процесса поверхностного культивирования. Способы стерилизации сыпучих питательных сред. Факторы, влияющие на биосинтез ферментов при поверхностном культивировании продуцентов.

Принципиальная технологическая схема получения ферментных препаратов глубинным способом. Регуляция биосинтеза ферментов составом питательной среды и условиями культивирования.

Выделение ферментных препаратов. Теоретические основы выделения ферментов. Принципиальная схема очистки ферментных препаратов. Влияние технологических параметров (температуры, pH, продолжительности процесса, концентрации основных и балластных веществ) на процессы экстракции, фильтрования, вакуум-выпаривания, ультрафильтрации, высаливания, осаждения органическими растворителями, сушки ферментных препаратов. Аппаратурное оформление указанных процессов. Стандартизация ферментных препаратов.

Готовые формы ферментных препаратов. Гранулирование ферментных препаратов. Получение иммобилизованных ферментов. Методы физической иммобилизации. Преимущества и недостатки иммобилизации адсорбцией. Факторы, влияющие на адсорбцию ферментов. Иммобилизация включением в гели. Использование полупроницаемых мембран для иммобилизации. Микрокапсулирование. Включение в липосомы.

Амилолитические ферментные препараты. Источники получения и области применения амилаз. Механизм действия и свойства микробных амилаз. Технология получения препаратов амилаз.

Пектолитические ферментные препараты. Источники получения и области применения пектиназ. Механизм действия и свойства пектиназ. Технология получения пектиназ методами поверхностного и глубинного культивирования. Получение пектиназ в анаэробных условиях.

Целлюлозолитические ферментные препараты. Области применения и источники получения целлюлаз. Состав целлюлазного комплекса бактерий и грибов. Механизм действия и свойства микробных целлюлаз. Технология получения целлюлолитических препаратов поверхностным и глубинным способом.

Протеолитические ферментные препараты. Источники получения протеаз. Механизм действия, свойства и классификация микробных протеаз. Технология получения сериновых и

металлопротеаз бактерий методом глубинного культивирования. Особенности получения протеаз актиномицетов. Получение кислых протеаз.

Липолитические ферментные препараты. Области применения и источники получения липаз. Механизм действия и свойства липаз. Продуценты липаз. Технология получения липолитических препаратов.

Производство глюкозоизомеразы, глюкозооксидазы и каталазы. Области применения и продуценты глюкозоизомеразы, глюкозооксидазы и каталазы. Механизм действия и свойства глюкозоизомеразы, глюкозооксидазы и каталазы. Технология получения глюкозоизомеразы, глюкозооксидазы и каталазы. Совместное получение глюкозооксидазы и каталазы.

Получение ферментов медицинского назначения. Современное состояние и перспективы применения ферментов в медицине. Использование ферментов в заместительной и комплексной терапии (протеолитических, амилитических, целлюлолитических и липолитических). Фибринолитические ферменты микробного происхождения. Ферменты, защищающие клетку от токсического действия кислорода. Супероксиддисмутаза. Производство тест-ферментов для клинической медицины и лабораторной практики. Имобилизованные ферменты и белки как лекарственные средства.

Источники ферментов. Ферменты животного и растительного происхождения. Микробные ферментные препараты. Основные технологические этапы производства ферментных препаратов. Синтез ферментов. Индукция и репрессия синтеза ферментов. Стабильность ферментов. Вещества и факторы, вызывающие инактивацию ферментов. Пути стабилизации ферментов.

Имобилизованные ферменты. Носители для иммобилизации ферментов. Иммобилизация путем адсорбции на нерастворимых носителях. Иммобилизация ферментов путем включения в гели. Иммобилизация ферментов с использованием систем двухфазного типа. Иммобилизация ферментов с использованием полупроницаемых мембран. Микрокапсулирование. Химические методы иммобилизации. Имобилизованные клетки, клеточные органеллы. Соиммобилизация. Биотехнологии, основанные на использовании иммобилизованных ферментов.

3.5 Молекулярная биотехнология. Новые методы молекулярного клонирования генов для целей производства

Конструирование векторов, генов, рекомбинантных ДНК, гибридная технология. Генно-инженерные методы селекции и воспроизводства растений и животных, получение трансгенных организмов. Соматическая гибридизация растений для преодоления нескрещиваемости между видами. Клеточная селекция на устойчивость к абиотическим факторам среды. Разработка методов гаметной и зиготной селекции. Методы хромосомной реконструкции геномов, включая получение гаплоидов и удвоенных гаплоидов для быстрой гомозиготизации материала и ускорения селекционного процесса. Создание и репродукция *in vitro* уникальных генотипов растений, поддержание генетических коллекций. Разработка, совершенствование и внедрение в практику методов микрклонального размножения растений. Конструирование продуцентов первичных метаболитов. Конструирование микробиологических пестицидов и растений, устойчивых к насекомым. Получение трансгенных животных с ускоренным ростом. Интеграция трансгенов с хромосомами соматических и генеративных клеток. Ретровирусные векторы для введения в генеративные клетки.

Проблемы безопасности использования генетически модифицированных организмов (ГМО) и продуктов, содержащих компоненты ГМО. ДНК-биотехнологии для сельского хозяйства, здравоохранения и охраны окружающей среды.

3.6 Микробиотехнология

Типовая схема микробиологического производства. Технологические режимы выращивания микроорганизмов-продуцентов, культур клеток растений и животных для получения биомассы и ее компонентов, направленного биосинтеза биологически активных соединений и других продуктов метаболизма, их состава, создание эффективных композиций биопрепаратов и разработка способов их применения. Разработка требований к сырью. Кинетика и термодинамика биотехнологических процессов.

Процессы и аппараты для микробного синтеза. Физико-химическая кинетика, гидродинамика, массо- и теплообмен в аппаратах для ферментации, сгущение биомассы, разделение клеточных суспензий, сушка, грануляция, экстракция, выделение, фракционирование, очистка, контроль и хранение конечных целевых продуктов. Оптимизация и масштабирование процессов микробного синтеза. Новые биотехнологические процессы на основе микробного синтеза, биотрансформации, биодеструкции, биоокисления. Создание технологий переработки различных отходов с получением ценных продуктов, методов анализа ферментов, белков, антибиотиков, токсинов и других биологически активных соединений.

Микробное выщелачивание металлов. Превращение, накопление и иммобилизация металлов микроорганизмами.

Создание биологических топливных элементов. Получение биогаза и других видов биотоплива. Системы трансформации энергии.

Биоконверсия растительных материалов и отходов. Механизмы микробной деградации растительных субстратов. Ферментативное превращение целлюлозы в сахара. Получение белковых препаратов пищевого и кормового назначения.

Биотрансформация растительных субстратов с целью получения этанола и органических кислот. Получение органических удобрений. Комплексная переработка растительного сырья. Получение основных продуктов питания на основе растительного сырья. Пищевые волокна. Лечебный лигнин.

3.7 Технология иммунобиологических препаратов

Виды иммунитета. Факторы неспецифической иммунной защиты. Фагоцитоз. Специфический иммунитет. Антигены и антитела. Иммунодефициты. Первичный и вторичный иммунодефициты.

Классификация вакцин. Моновакцины и поливакцины. Корпускулярные и растворимые вакцины. Этапы создания новых вакцин. Требования, предъявляемые к вакцинным штаммам. Технология получения живых вакцин. Способы аттенуации возбудителей заболеваний. Технология получения убитых вакцин. Способы инактивации возбудителей заболеваний. Технологическая схема получения спиртовой брюшнотифозной вакцины и Vi-антигена. Технология получения рекомбинантных вакцин. Методы очистки вирусных вакцин.

Анатоксины. Технологические стадии получения анатоксинов. Производство столбнячного и дифтерийного анатоксинов.

Профилактические и лечебные иммунные сыворотки. Получение гетерологичных иммунных сывороток. Получение препаратов иммуноглобулинов.

Классификация иммуномодуляторов. Получение эндогенных и экзогенных иммуномодуляторов. Виды интерферонов. Механизмы биологической активности интерферонов. Получение интерферона-альфа человеческого лейкоцитарного. Получение интерферон-гамма иммунного. Получение бета-интерферона путем культивирования фибробластов. Получение генноинженерных интерферонов. Индукторы интерферонов и препараты на их основе.

Классификация интерлейкинов. Биологическое действие. Продукция интерлейкинов. Получение беталейкина – лекарственного препарата на основе рекомбинантного интерлейкина-1-бета.

Иммунодиагностика. Методы определения иммуноглобулинов и идентификации антигенов. Иммуносорбенты. Иммуноферментный анализ. Метод ПЦР.

Показатели качества вакцин. Методы вакцинации. Контроль качества иммунологических биопрепаратов. Требования GMP в обеспечении качества иммунологических препаратов.

3.8 Бионанотехнологии

Бионанотехнологии для медицины, промышленности и науки.

Воздействие объектов нанодиапазона на биологические объекты. Использование ферментов в тонком органическом синтезе, микроанализе. Молекулярная микроэлектроника. Конструирование новых материалов, различных устройств и сенсоров на основе биомолекул: био- и наносенсоры, биочипы и др. Новые биологические наноструктуры на основе синтетических полимеров.

4. Рекомендуемая литература

а) Печатные издания:

1. Шмид, Р. Наглядная биотехнология и генетическая инженерия / Р.Шмид ; пер. с нем. — Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. - 324 с. ISBN 987-594774-767-6.
2. Виноходов, Д.О. Физико-химические свойства ДНК: учебное пособие / Д.О. Виноходов, М.В. Рутто, А.В. Попов; Министерство образования и науки Российской Федерации, Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Кафедра молекулярной биотехнологии. – Санкт-Петербург: СПбГТИ(ТУ), 2021. - 58 с.
3. Нетрусов, А. И. Введение в биотехнологию / А.И. Нетрусов – Москва: Академия, 2014. - 288 с. ISBN 978-5-4468-0345-3.
4. Маннапова, Р. Т. Микробиология и иммунология. Практикум. / Р.Т. Маннапова. Москва: Изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 540 с. ISBN 978-5-9704-2750-7.
5. Чхенкели, В. А. Биотехнология : учебное пособие / В. А. Чхенкели. – Санкт-Петербург: Проспект науки, 2014. - 335 с. ISBN 978-5-906109-06-4.
6. Шугалей, И. В. Химия белка / И.В. Шугалей, И.В. Целинский, А.В. Гарабаджиу – Санкт-Петербург: «Проспект Науки». – 2020. – 200 с. ISBN 978-5-906109-93-4.
7. Иммуно- и нанобиотехнология / Э.Г. Деева, В.А. Галынкин, О.И. Киселев и др. – Санкт-Петербург: Проспект Науки, 2008. – 215 с. ISBN 978-5-903090-16-7.

б) Электронные издания:

1. Саткеева, А. Б. Молекулярная биотехнология : учебное пособие / А. Б. Саткеева, К. А. Сидорова. — Тюмень : ГАУ Северного Зауралья, 2020. - 115 с. // Лань: электронно-библиотечная система. - URL: <https://e.lanbook.com>. - Режим доступа: по подписке.
2. Федорова, О. С. Пищевая микробиология: учебное пособие / О. С. Федорова. — Красноярск : СибГУ им. академика М. Ф. Решетнёва, 2018. — 116 с. // Лань : электронно-библиотечная система. - URL: <https://e.lanbook.com>. - Режим доступа: по подписке.
3. Биотехнология животных: учебное пособие / составитель Н. А. Чалова. — Кемерово : Кузбасская ГСХА, 2017. — 162 с. — Текст : электронный // Лань : электронно-библиотечная система. — URL: <https://e.lanbook.com>. — Режим доступа: по подписке.