



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
АКАДЕМИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Ж.И. АЛФЕРОВА
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по учебной работе
М.В.Мишин



«18» декабря 2019г.

ПРОГРАММА ЭКЗАМЕНА

(кандидатского экзамена)

**по профилю (научной специальности) 03.01.06 – Биотехнология (в том
числе бионанотехнологии)**

Квалификация (степень) выпускника
«Исследователь. Преподаватель-исследователь»

Санкт-Петербург
2019г.

Введение

В основу настоящей программы положены сведения из ряда отраслей наук, описывающих функционирование и перспективы развития современных отраслей биотехнологии. При сдаче экзамена (кандидатского экзамена) следует ориентироваться только на те разделы программы, которые соответствуют выбранному в диссертации направлению.

Данная программа экзамена (кандидатского экзамена) по профилю разработана на основе типовой программы-минимум по специальности, предложенной экспертными советами Высшей аттестационной комиссии по биологическим наукам и органической химии при участии Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева, Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Московской государственной академии тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова и Московского государственного университета инженерной экологии, с учетом дополнений, разработанных кафедрой нанобиотехнологий СПб АУ РАН им.Ж.И.Алферова.

Программа минимум.

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. Биологические аспекты биотехнологии

2.1. 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. Функции ДНК, гистонов, РНК в клеточном метаболизме. Сцепление и кроссинговер. 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 физико-химических 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.

2.2. 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. Атенуаторконтролируемые опероны: модель триптофанового оперона. Мультивалентная регуляция экспрессии генов. Посттранскрипционный контроль.

Основы генной 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.

3. Химические аспекты биотехнологии

3.1. 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 о конформации. Пентозы (рибоза, арабиноза, ксилоза), гексозы (глюкоза, манноза, галактоза). Дезоксисахара (фукоза, 2-деоксирибоза), 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. Полусинтетические 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 иммобилизации 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, углеводородов, 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.

3.2. Биофизическая химия.

Термодинамические расчеты биохимических реакций.

Теплота и свободные энергии, влияние температуры, pH 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 pH-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.

4. Технологические аспекты биотехнологии

4.1. Методы биотехнологии.

Основные биообъекты биотехнологии: промышленные микроорганизмы, клетки и ткани растений, животных и человека, 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.

Автоселекция в хемостате.

Полунепрерывные (fed batch culture) 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.

4.2. Области применения современной биотехнологии. Феноменологическое описание технологий.

4.2.1. 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 генмодифицированного сырья и пищевых продуктов на их основе.

Применение генной инженерии в животноводстве (трансгенные животные как «биореакторы» биологически активных веществ).

4.2.2. . Биотехнологии для сельскохозяйственного производства.

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 рыбоперерабатывающих 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.

4.2.3. 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).

4.2.4. 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, бета-фруктофуранозидазы); производство препаратов, основанное на переработке биологического сырья, в том числе и биомассы промышленных микроорганизмов (препараты биологически активных добавок, содержащих смеси аминокислот, пептидов, витаминов и микроэлементов; пищевкусовые 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.

4.2.5. 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. Генно-инженерные лекарства и препараты.

Производство иммуномодуляторов, иммуностимуляторов и иммунодепрессантов.

Микробиологическое производство антибиотиков различных классов для медицины. Полусинтетические 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.

4.2.6. Биотехнологии получения энергоносителей для энергетики.

Микробиологическое производство возобновляемых источников энергии: низших спиртов, ацетона, метана, биоконверсией органических отходов и растительного сырья. Микробиологическое производство водорода.

4.2.7. 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.

4.2.8. 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.

5. Научные основы инженерного оформления биотехнологий

5.1. 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.

5.2. 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.

Массообменные 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.

5.3. 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.

5.4. 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).

5.5. Принципы регулирования, контроля и автоматического управления процессами биосинтеза.

Создание и эксплуатация приборов, систем измерения физико-химических, физиологических и биофизических параметров, компьютеризированных технологических комплексов.

6. Биотехнология клеток растений и животных

Использование растительных клеток в биосинтетических и биотрансформирующих реакциях. Каллусогенез как основа создания клеточных культур. Суспензионные культуры и условия их культивирования. Клеточные технологии в создании генетического разнообразия и ценных для селекции исходных форм. 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 микроклонального размножения растений. Принципы создания ассоциаций с клубеньковыми, азотфиксирующими свободноживущими бактериями, цианобактериями, грибами.

Возможности и перспективы использования клеток и клеточных структур различных тканей. Ткани для репродукции вирусов и получения вирусных вакцин. Получение гомо, гетеро и синкариотических гибридов. Шэридомы. Получение и применение моноклональных антител. Производство интерферона. Культуры тканей в трансплантологии. Создание банка трансплантируемых культур тканей. Технология трансплантации эмбрионов. Микроманипуляции с эмбрионами животных. Оплодотворение *in vitro*. Культивирование *in vitro* эмбрионов животных. Межвидовые пересадки эмбрионов и получение химерных животных. Получение клонированных животных путем пересадки ядер эмбриональных клеток в энуклеированные

яйцеклетки. Этические и профессиональные проблемы.

Литература основная

- 1.Егорова Т.А. Основы биотехнологии / Т.А. Егорова, С.М. Клунова, Е.А. Жинухина. – М.: Академия, 2006. – 208 с.
- 2.Коничев, А.С. Молекулярная биология/ А.С. Коничев, Г.А. Севастьянова. – М.: Академия, 2005. – 400 с.
- 3.Жимулев И.Ф. Общая и молекулярная генетика / И.Ф. Жимулев.-Новосибирск.: Изд-во Нов. Сиб. Универ. -2006. – 479с.
- 4.Комов В.П. Биохимия: учебник для вузов / В.П. Комов, В.И. Шведова.-М.: Дрофа, 2008. – 640 с.

Дополнительная литература

1. Биотехнология / под ред. Ю. О. Сазыкина, С. Н. Орехова, И. И. Чакалева. - М. : Академия, 2006. - 256 с.
2. Биотехнология биологически активных веществ / под ред. И.М. Грачевой и Л.А. Ивановой - М.: Изд-во НПО «Элевар», 2006 – 453 с.
3. Бирюков В.В. Основы промышленной биотехнологии / В.В. Бирюков. - М.: КолосС, 2004. - 295 с.
4. Большой практикум по биотехнологии / Т. Г. Волова и др. - Красноярск: Краснояр. гос. ун-т, 2005. - 128 с.
5. Винаров А.Ю. Ферментационные аппараты для процессов микробиологического синтеза / А. Ю. Винаров и др. ; под ред. В. А. Быкова. - М. : ДеЛи Принт, 2005. - 278 с.
6. Картель Н.А. Биотехнология в растениеводстве / Н.А.Картель, А.В. Кильчевский. - Минск: Тэхналогія, 2005. – 178 с.
7. Кузнецов А.Е. Научные основы экобиотехнологии / А.Е. Кузнецов, Н.Б. Градова. - М. Мир, 2006 г. - 504 с.
8. Минкевич И.Г. Материально-энергетический баланс и кинетика роста микроорганизмов / И. Г. Минкевич. - Ижевск : «Регулярная и хаотическая динамика», 2005. – 352 с.
9. Основы фармацевтической биотехнологии. / Т.П. Прищеп и др. - Ростов на Дону: Феникс, 2006.
- 10.Першина Л.А. Основные методы культивирования *in vitro* в биотехнологии растений / Л.А. Першина. - Новосибирск: Новосиб. ун-т., 2005. - 142 с.
- 11.Прикладная экобиотехнология / Кузнецов А.Е. и др. В 2-х тт. - М.: Бинум. Лаборатория знаний, 2010 г. - Т.1 - 629 с., Т.2 - 485 с.
- 12.Саловарова В.П. Биотехнология биологически активных веществ / В.П. Саловарова. - М.: НПО Элевар, 2006. – 568 с.
- 13.Саловарова В.П. Эколого-биотехнологические основы конверсии растительных субстратов / В.П. Саловарова, Ю.П. Козлов. - М.: Издательский дом «Энергия», 2007. – 544 с.
- Сельскохозяйственная биотехнология / под ред. В.С. Шевелуха. - М.:

Высшая школа, 2008. – 710 с.

14.Современные проблемы и методы биотехнологии: Т.Г. Волова и др. - -
Красноярск: изд-во СФУ, 2009. - 424 с.

Программам дополнительная

1. Бионанотехнологии

Различные типы наночастиц. Методы исследования наночастиц. Концепция применения наносомальных форм. Стелс-технология. Закономерности распределения наночастиц в организме. Наиболее перспективные области применения. 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.

2. Наносилы и их визуализация

Введение в атомно-силовую микроскопию (АСМ). Визуализация молекул в растворе, мембран и клеток. Изучение механических свойств клеток и их адгезии. Современные ограничения АСМ и перспективы развития в нанобиотехнологии и медицине. Оборудование для изучения поверхностных сил и работа с индивидуальными клетками и органеллами (микроманипуляция). Контактная и полуконтактная атомно-силовая микроскопия. Измерения сил в контактном (статическом) режиме. Осцилляционные методики АСМ. Осцилляции в жидких средах. Визуализация высоты и измерений силы. Исследование ДНК. Электронная микроскопия (ЭМ): общие сведения, физические принципы. Туннельная ЭМ (ТЭМ), Сканирующая ЭМ (СЭМ) и криоЭМ. Особенности приготовления биологических образцов для ЭМ. Преимущества и недостатки метода ЭМ для наблюдения наноструктур на основе биологических молекул. Сканирующая зондовая микроскопия (СЗМ): физические принципы. Работа в постоянном и прерывистом контакте – преимущества и недостатки. Особенности приготовления биологических образцов для СЗМ. Использование СЗМ для нанолитографии. Оптические пинцеты: основные принципы и наиболее важные параметры. Установление коэффициента жесткости ловушек. Различные типы оптических пинцетов. Применение в биологии. Магнитные пинцеты. Механическая модель для силового сенсора. Измерение положения бусинки с нанометровым разрешением. Калибровка измерений силы с помощью броуновского движения. Примеры исследований с

использованием магнитного пинцета. Манипуляция объектами с помощью магнитного пинцета.

3. Оптические методы нанобиотехнологий

Введение во флуоресцентную микроскопию. Примеры применений в биологии. Конфокальная микроскопия. Двухфотонная и мультифотонная микроскопия. Метки. Оптические исследования *in vivo*. Получение и применение флуоресцентного и биолюминесцентного изображений. Флуоресцентное изображение с временным разрешением. Оптические исследования *in vitro*. Биочипы и микроматрицы. Инструменты для считывания. Использование поверхностного плазмонного резонанса. Флуоресцентная микроскопия (ФМ) одиночных молекул. Особенности приготовления биологических образцов для ФМ. Флуоресцентное усиление. Современные направления в применении измерительной техники. Динамика молекулярных взаимодействий. Восстановление флуоресценции после фотообесцвечивания (FRAP) и связанная с ней техника. Флуоресцентная корреляционная спектроскопия (ФКС). Слежение за одиночными молекулами и другими частицами. Резонансный перенос энергии флуоресценции (РПЭФ).

4. Методы исследования поверхности

Биосенсоры, основанные на поверхностном плазмонном резонансе (ППР). Обработка данных ППР. Измерение в потоке. Кинетические условия. Эллипсометрия. Теория поляризации света. Основные принципы и возможности эллипсометрии. Измерительная аппаратура. Данные эллипсометрии и их применение. Оптическая спектроскопия с использованием волноводов. Особенности оптических биосенсоров. Оптическая микроскопия в нормальном режиме связывания в волноводе. Колебательная спектроскопия: инфракрасная и рамановская. Перспективы колебательной спектроскопии в изучении нанообъектов. Скользящее падение. Нейтронная и рентгеновская рефлектометрия. Критический угол падения и закон Френеля. Интерференция на гомогенных пленках нанометровой толщины. Определение плотности профиля расслаивающихся пленок. Разрешение. Изменения контраста в нейтронной рефлектометрии.

5. Масс-спектрометрия

Принципы и понятия масс-спектрометрии. Принципиальная схема масс-спектрометров. Методы ионизации биомолекул: электроспрей-ионизация, МАЛДИ, масс-спектрометрия вторичных ионов и ионная микроскопия. Применение в биологии и биохимии. Масс-анализаторы: общее

рассмотрение. Времяпролетный масс-анализатор. Квадрупольный масс-анализатор. Ионная ловушка. Масс-анализатор ионного циклотронного резонанса с Фурье-преобразованием. Комбинирование жидкофазного разделения и масс-спектрометрии: хроматография и электрофорез с масс-спектрометрическим детектированием. Сравнение использования электроспрей- и МАЛДИ-ионизации в сочетании с жидкофазным разделением. Микрофлюидные чипы и наноспрей техника в хроматографии.

6. Электрические аспекты и динамика транспорта

Ионные каналы и пэтч-кламп техника. Природа ионных каналов. Физиологическая роль ионных каналов. Фармакологическая дисфункция. Прямые пути изучения ионных каналов.

Амперометрия. Основы фарадеевской электрохимии. Профиль концентрации. Искусственные синапсы: биологические применения к одиночным клеткам. Транспорт макромолекул через природные и искусственные нанопоры. Электрическое детектирование транспорта частиц через поры. Полимерные ограничители в порах: статика и динамика. Примеры природных и искусственных пор.

Электрофорез. Миграция заряженных частиц в растворе. Использование полимерных матриц. Микрофлюидные системы для разделения длинных фрагментов ДНК.

7. Микрофлюидика

Концепции и приложения к наукам о жизни. Физика микрофлюидных потоков. Флюидная механика в микроскопическом масштабе. Флюидное окружение в движении. Материалы, производство и функции микрофлюидных систем. Литография. Кремниевые эластомеры. Нагнетание, перемешивание и разделение в микрообъемах. Применения: кристаллизация белков, разделение молекул ДНК и сортировка клеток.

Литература основная

1. Nanoscience: nanobiotechnologie and nanobiology / Ed. Boisseau P., Houdy P., Lahmani M. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2010.
2. Введение в физику поверхности: Пер. с англ. / Оура Кендзио, Лифшиц В.Г., Саранин А.А., Зотов А.В., Катаяма М. М.: Наука. 2006.
3. Гусев А. И. Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии. Изд. 2-е, исправленное и дополненное. Москва: Наука-Физматлит. 2007.
4. Синдо Д., Оикава Т., Аналитическая просвечивающая электронная микроскопия. М.: Техносфера. 2006.
5. Сканирующая зондовая микроскопия биополимеров / под ред. Яминского И.В. М.: Научный мир. 1997.
6. Миронов В.Л. Основы сканирующей зондовой микроскопии. М.: Техносфера. 2005.

7. Niessen W.M.A. Liquid Chromatography – mass spectrometry. Third Ed. CRC Press-Boca Raton London New York. 2006.

Литература дополнительная

1. Goodsell D.S. Bionanotechnology. Wiley-Liss Hoboken New Jersey. 2004.
2. Scanning Microscopy for Nanotechnology, Zhou W., Wang Zh.L.. Springer. 2007
3. Applied Scanning Probe Methods V (Scanning Probe Microscopy Techniques), VI (Characterization), VII (Biomimetics and Industrial Applications), Bhushan B., Fuchs H., Kawata S. Springer. 2007
4. Watt I.M., The Principles and Practice of Electron Microscopy. Cambridge University Press. 1997.
5. Goldstein J., Newbury D.E., Joy D.C., Lyman C.E., Echlin P., Lifshin E., Sawyer L.C., Michael J.R., Scanning Electron Microscopy and X-ray Microanalysis. Springer. 3rd ed. 2003. Corr. 4th printing, 2007
6. Single-Molecule Techniques: A Laboratory Manual / Ed. Selvin P.R., Ha T., University of Illinois. Urbana-Champaign. Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2008
7. Single molecule chemistry & physics : An introduction. / Ed. Wang C., Lavoisier. 2006.
8. Single-Molecule Optical Detection, Imaging and Spectroscopy / Ed. Basche T., Moerner W. E., Orrit M., Wild U. P.. John Wiley & Sons. VCH Publishers. 1996

Программа составлена в соответствии с Федеральным государственным образовательным стандартом высшего образования от 30.07.2014г. №871 по направлению подготовки 06.06.01 «Биологические науки».

Рассмотрена и утверждена на заседании кафедры нанобиотехнологий 10.12.2019г.