

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 1-беті	

## ТӘЖІРИБЕЛІК САБАҚТАРҒА АРНАЛҒАН ӘДІСТЕМЕЛІК НҮСҚАУЛАР

<b>Пәні:</b>	<b>Фармацевтикалық биотехнология</b>
<b>Пән коды:</b>	<b>FB 3308</b>
<b>ББ атауы және шифры:</b>	<b>6B10106 «Фармация»</b>
<b>Оқу сағаты/ кредит көлемі:</b>	<b>120 сағат (4 кредит)</b>
<b>Оқу курсы мен семестрі:</b>	<b>3 курс, 6 семестр</b>
<b>Тәжірибелік сабақтар:</b>	<b>30 сағат</b>

**Шымкент, 2024 жыл**

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ		SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 2-беті	

Тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар «Фармацевтикалық биотехнология» пәнінің жұмыс оқу бағдарламасына (силлабус) сәйкес әзірленген және кафедра мәжілісінде талқыланды.

Хаттама № 10 31.05.2024

Кафедра меңгерушісі, фарм.ғ.д., профессор



Сағындықова Б.А.

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 <b>SKMA</b> -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 3-беті	

### № 1 сабақ

1. **Тақырыбы:** Микроорганизмдер-белгілі бір қасиеттері бар құнды заттарды өндірушілер.
2. **Мақсаты:** Білім алушыларды биотехнология, гендік инженерия және ұлпа культурасының негіздерімен таныстыру.
3. **Оқыту міндеттері:**

#### білім алушы білуі тиіс:

- биотехнологияны ғылым саласы ретінде анықтамасын, оның мақсаты мен міндеттерін, оның негізгі мазмұнын;
- белгілі қасиеті бар мақсатты өнімдердің биотехнологиялық өндірістің артықшылықтары мен кемшіліктерін;
- биотехнология объектілерін;
- биотехнология әдістерін;
- медицина және фармацевтикадағы биотехнология жетістіктерін.

#### білім алушы істей білуі тиіс:

- биотехнология саласында ғылыми, әдістемелік және анықтамалық әдебиеттерді қолдануды;
- биотехнология, гендік инженерия және ұлпа культурасының жетістіктерін ғылымның басқа салаларындағы ғылыми жаңалықтарының арасындағы өзара байланысын жүргізуді;
- биотехнология саласында шешілетін міндеттер қоюды.

### 4. Тақырыптың негізгі сұрақтары:

#### негізгі білім бойынша:

1. Микробиология. Микробиологиялық объектілердің негізгі топтары: бактериялар, вирустар, саңырауқұлақтар, қарапайымдар және т.б.
2. Микробиологиялық объектілерді культивирлеудің физиологиялық жолдары.
3. Дайын дәрілік түрлердің (таблеткалар, ампулалардағы, шаншуға арналған ерітінділер, жағар майлар және т.б.) технологиясы.

#### сабақ тақырыбы бойынша:

1. Биотехнология – ғылым ретінде, оның анықтамасы. Биотехнологияның ғылым ретінде және халық шаруашылығының саласы ретінде дамуының қысқаша тарихы.
2. Биотехнологияның негізгі мақсаттары және міндеттері, оның негізгі мазмұны.
3. Белгілі қасиеті бар керекті өнімдердің биотехнологиялық өндірістің артықшылықтары мен кемшіліктері.
4. Биотехнология объектілері, олардың ерекшеліктері.
5. Биотехнология объектілерінің жалпы жіктелуі: бактериялар, саңырауқұлақтар, плазмидалар және т.б.
6. Бактерия плазмидалардың жалпы сипаттамасы.
7. Микроорганизмдердің зияны және оны болдырмау жолдары.
8. Халық шаруашылығының әр түрлі салаларындағы биотехнологияның жетістіктері.
9. Медицина және фармацевтикадағы биотехнологияның жетістіктері.
10. Биотехнологияның ғылым және сала ретінде дамуының негізгі бағыттары.

### АҚПАРАТТЫҚ ДИДАКТИКАЛЫҚ БЛОК

Биотехнология өзінше дербес ғылым ретінде ХХ ғасырдың 80 жылдары ғылымның әр түрлі салаларындағы, соның ішінде молекулалық биология, гендік инженерия, биохимия, биоэлектрохимия және т.б., маңызды жаңалықтарының ашылуының арқасында қалыптасты. Алғаш рет «Биотехнология» термині 1984 жылы Биотехнологияның Еуропалық Федерациясы (БЕФ) құрылған соң тіркелді.

Биотехнологияның алғашқы өнімдері ретінде дәнді дақылдардан алынатын өнімдер болып саналады: нан, бидай және арпа ашыған сусыны, арпа сырасы, сүттің қышқыл сүт өнімдері және т.б. Адамдар кейінірек, микроорганизмдердің ферментацияның күрделі процесстеріне қатысатынын білместен, рудалардан түсті

O'NTÜSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 4-беті
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар		

металлдарды бөліп алуды, табиғи жібек өндіруді, тері мен ағашты өңдеуді, шарап, сірке қышқылын алуды үйренді.

Қазіргі уақытта биотехнологияда Көне Греция мен Көне Римнің білімдерін және терминологиясы қолданылады: «энзим» - грек - көтеру; «фермент» - латынша – ашып кету, қайнау.

Биотехнологияның негізін қолдаушы Луи Пастер 1872-1876 ж.ж. микробиологияны дербес ғылым ретінде бөлген. Ол ашып кету процессінде микробтар бастапқы ролін атқаратынын анықтады және басқа микроорганизмдер басқа өнімдерді өндіру процессінде қызмет етедігін көрсетті.

БЕФ анықтамасы бойынша, «Биотехнология - микроорганизмдердің, жасушалар мен ұлпа культураларының, сонымен бірге олардың құрылымдық бөлшектерінің (ферменттердің) берілген қасиеттері бар өнімдерді синтездеу қабілетін өнеркәсіпте пайдалану мақсатпен биохимия, микробиология және инженерлік ғылымдардың жетістіктерін интегралды түрде қолданатын сала».

Биотехнологияның, сонымен бірге гендік инженерияның объектілері:

- а) микроорганизмдер: саңырауқұлақтар, бактериялар, вирустар, қарапайымдар және т.б.; б) өсімдіктер мен жануарлардың жасушалары;
- в) арнайы қолданылатын биологиялық белсенді заттар – ферменттер; г) плазмидалар.

Микроорганизмдер әлемі өте әр түрлі. Олардың ашылуына және зерттелуіне байланысты олар келесі топтарға бөлінген:

1. Бактериялар – Schizomycetes – бөлінген саңырауқұлақтар (лат. Schizo – ыдыратамын, mycetes – саңырауқұлақтар).
2. Сәулелі саңырауқұлақтар – Actinomycetes (лат. Actino - сәуле).
3. Жіптәріздес саңырауқұлақтар – Trichomycetes (грек. Trichos - шаш).
4. Ашытқы саңырауқұлақтар – Blastomycetes (грек. blastos – бүршік, бүршіктеніп кобею).
5. Көк-жасыл балдырлар – Cyanophyta, яғни цианобактериялар - Cyanobacteria.
6. Спирохеталар – Spirochaeta (грек. Spira – спираль, chaeta - шаш).
7. Қарапайымдар – Protozoa.
8. Рикетсиялар – Rickettsia.
9. Микоплазмалар - Mycoplasma
10. Вирустар
11. Плазмидалар

Өнеркәсіптік микробиологияда, яғни биотехнологияда қолданылатын микроорганизмдер шартты түрде төмендегідей жіктеледі:

- 1) кейбір балдырлар – Algae
- 2) қарапайымдар - Protozoa
- 3) саңырауқұлақтар - Mycor :
  - а) Actinomycetes;
  - б) Streptomycetes;
  - в) Ascomycetes;
  - г) Oomycetes; Mycor саңырауқұлақтары бөлінеді:
    - а) Mycor - Penicillinum , сапрофитті (шартты-патогенді),  $t^0 = 23-26^0$  C, аэробтар;
    - б) ашытқы – Aspergillus;
    - в) ашытқы тәріздес – Candida; патогенді (кандидоз тудырады) г) ашытқы – Saccharomycetes;

**Саңырауқұлақтарды** Сабуро, Чапек-Докс қоректік орталарында, сұйық ашытқы сусынында немесе ашытқы-агарда ( $pH < 7,0$ ) өсіреді. Саңырауқұлақтар  $pH$  3,0-10,0 аралықта көбеюге икемді. Оптимальды параметрлері:  $pH$  6,0-6,5,  $t = 25-33^{\circ}C$ , ал ашытқы және ашытқы тәріздес саңырауқұлақтар үшін –  $t = 36-37^{\circ}C$ . Қоректік ортаның ылғалдылығының төмендеуі және ондағы ақ уыздар мен көмірсулар мөлшерінің төмендеуі спора түзуге мүмкіндік береді. Витаминдер, кейбір аминқышқылдар және микроэлементтер әртүрлі саңырауқұлақтар үшін өсудің маңызды факторы болып табылады.

Көптеген саңырауқұлақтардың аэробтарға жатуына байланысты, олар сұйық орта беткейінде қабықша түрінде өседі, ал қатты ортада басында түссіз, кейін пигменттелген колониялар түзеді. Колония өлшемдері саңырауқұлақ түріне, өсу және көбею жылдамдығына, қоректік ортаның құрамына тәуелді.

Саңырауқұлақтар тірі ағза жасушыларына тән бірқатар белгілерге ие. Оларға қоректену-дің гетеротрофты түрі және витаминдерді талап етуі тән. Олар резервті гомогликан ретінде гликоген (крахмал емес) синтездейді, мочевина және хитин түзеді.

Саңырауқұлақтар – хлорофиллсыз, гетеротрофты аэробты немесе факультативті анаэробты микроорганизмдер. Олардың көбісі құрамында көміртектің бейімді органикалық көзі (мысалы, олигоқанттар), азоттың бейорганикалық көзі (нитраттар немесе аммоний тұздар түрде) минималды мөлшерде,  $pH$  бастапқы мәні 6,0-6,5 болған қоректік ортада 1-5 тәулік бойы (кейде одан да ұзақ) өседі.

Саңырауқұлақтар көпшілігінде спора көмегімен, сонымен қатар мицелий түзіп вегетативті көбейеді.

**Бактериялар. Энтеробактериялар.** Бұл туыс шартты-патогенді, патогенді таяқшалардың үлкен тобы. Олардың көпшілігі үшін өмір сүру орта ретінде адам және жануарлардың ішегі болып табылады. Энтеробактериялар: *Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Yersinia* – қарапайым қоректік орталарда жақсы өседі, анықталуының таксонды мәні бар қант ыдырататын (сахаролитикалық), протеин ыдырататын (протеолитикалық) және басқа ферменттерді түзеді.

*Escherichia* түрі Т.Энирих атымен аталады, себебі ол 1885 ж. *Esch. coli* – ішек таяқшалары деп аталатын бактерияларды алғаш рет бөліп алып, толық сипаттаған.

*Esch. coli*  $t = 37^{\circ}C$  қатты ортада S- және R-колониялар түзе отырып көбейеді. Сұйық ортада сұйықтықты лайлаты, кейін тұнба түзеді. Олар көмірсуларды, ақ уыздарды және басқа қосылыстарды ыдырататын ферменттерді түзеді (продуцирлейді).

**Азот жинақтайтын бактериялар** – *Clostridium pasteurianum* (анаэробтар) 1889 ж. С.Н. Виноградский арқылы ашылған. Оларға *Pseudomonas*, *Bacillus*, *Rhizobium*, цианобактериялардың кейбір түрлері жатады.

**Антибиотик өндіретін саңырауқұлақтар:**

а) пенициллиндерді *Penicillium* туысының зең саңырауқұлақтары өндіреді (1940 ж. ашылған);

б) стрептомицинді *Actinomyces griseus* кейбір түрлерінен өндіреді (препаратты 1944 ж.

С.Ваксман ашқан);

в) цефалоспориндер *Cephalosporinum* және т.б. кейбір түрлерінен өндіріледі.

Микроорганизмдердің бір түрінен алынған антибиотиктер басқа туыс микроорганизмдерінің өсуін және көбеюін басады (бактериостатикалық әсер). Микрообтық антагонизмінің механизмі әр түрлі: олар оттегі және қоректік заттарға

OÑTÜSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 <b>SKMA</b> -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 6-беті	

конкуренциясымен, рН ортаның конкурентке қолайсыз жағына өзгеруімен және т.б. байланысты болуы мүмкін.

Биотехнологияның, әсіресе молекулалық биологияның және гендік (генетикалық) инженерияның маңызды объектілерінің бірі ең қарапайым бөлшек ретінде **бактериялардың плазмидалары** болып табылады. Олар вирустарға бірқатар қасиеттер бойынша ұқсас болғанымен, плазмидалар олардан елеулі ерекшеленеді.

Вирустардан бактерия плазмидаларының негізгі ерекшеліктері:

1. Плазмидалардың геномы тек екіспиральді ДНК (оны молекулалық биологияда ажыратуды үйренген) түрде болады. Ал вирустарда РНК және ДНК геномдардың 10-нан көп варианттары бар.

2. Плазмидаларда, вирустардан және басқа микроорганизмдерден ерекшелініп, еш қандай қабықшалары болмайды. Олар «жалаңаш геномдар. Бұл плазмидалардың басты биологиялық ерекшелігі.

3. Ақ уызды (белокты) қабықшаларының болмауына байланысты (вирустарда қабықша болады) плазмидалардың көбеюі ДНК-дың өзіндік репликациялау жолымен жүреді және құрылымдық ақ уыздарды синтездеу мен өзін-өзі қорғау процестерді жүргізу талап етпейді.

4. Вирустардың өмір сүру орта терінде бактериялардың, өсімдік, жануар және адам жасушалары болып табылады. Плазмидалардың өмір сүру ортасы – тек қана бактериялар.

5. Вирустардан ерекшеленіп плазмидалар, жасушадан-жасушаға өзін-өзі тасымалдауға қабілетті беретін, гендер жүйелерге ие.

6. Плазмидалар мен вирустар бір-бірінен жасушаларда инфекциялаудан соң туғызатын зардаптары бойынша ерекшеленеді:

а) вируспен зақымдануы жасушалық геномының қызметін тежеуге алып келеді. Вирулентті (улы) вирус жасушада көбейіп оның өлуіне немесе оның қалыпты қызметін бұзылуына алып келеді;

б) плазмидалар бактериялық жасушаға еніп, онда бақылаусыз көбеймей және бактериялық хромосома қызметін тежемей, онымен қатар өмір сүреді және жасушаның хромосомасына түзілетін өзінің көшірмелерінің санын өздері бақылайды. Яғни плазмидаларда бөлініп пайда болған плазмидалардың бөлініп пайда болған бактериялық жасушаларға бір- біреуден кездейсоқ емес (рандомиялық емес), генетикалық механизм көмегімен таралуын бақылау жүргізіледі;

в) вирустардан ерекше плазмидалар, оларға өмір сүру үшін табиғи орта болатын жасушалардың өлімін тудырмай, керісінше, өте жиі едәуір маңызды қосымша (селективті, яғни таңдайтын) қасиеттерді береді, яғни плазмидалар өзінің өмір сүруімен бактерияларға қолайсыз жағдайларда да (мысалы, дәрілік препараттардың қатысуында да) көбеюін, сонымен бірге өзінің өмір сүруін қамтамасыз етеді.

Вирустардан осы ерекшелуіне байланысты плазмидалар гендік инженерияда генетикалық қайта құруда қолдануды тапты, яғни әр түрлі гендерді бактерияларда клондау үшін оларды вектор ретінде қолданылады.

**Биотехнология әдістері:**

1. Қатты және жартылай қатты қоректі орталарда келесі мақсаттармен беттік культивирлеу: а) егу материалын алу үшін;

б) культураны ұзақ мерзім бойынша сақтау үшін;

в) өсімдіктердің ұлпасын немесе жасушаларын культивирлеу (өсіру) арқылы қаллусты (callus – лат. мозоль, күс) биомассаны алу үшін.

2. Керекті өнімдерді алу үшін арнайы жағдайларда (режимде) биологиялық

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 <b>SKMA</b> -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 7-беті	

объектілерді ірі көлемде терең культивирлеу (ферментациялау).

Медицинада, фармацевтік технологияда, ветеринарияда және косметологияда биотехнологиялық өндіріс өнімдері: микробиологиялық синтез арқылы алынған ферменттері, моноклонды антиденелер, антибиотиктер, стероидты препараттар, полисахаридтер, рекомбинатты ДНК, биополимерлер, липидтер, адам интерферондары, әр түрлі ақ уызды (белок) препараттары кеңінен қолданылады.

Белгілі қасиеттері бар өнімдерді алудағы биотехнологиялық әдістің артықшылықтары:

- алынатын өнімдердің өзгешілігі;
- технологиялық процессті бақылаудың оңайлығы;
- төмен температурада және агрессивті химиялық заттарсыз, улы еріткіштерсіз және т.б. жұмыс істеу;
- керекті өнімдерді бөліп алудың қарапайымдылығы;
- бастапқы шикізаттың арзандығы және қол жеткілігі;
- жасушалардың жоғары репродуктивті қабілеті, яғни қысқа уақытта биомассаның қажетті мөлшерін өсіру қабілеті;
- қоршаған ортамен сыйымдылығы және т.б.

Биотехнология дамуының негізгі бағыттары:

1. Биосинтез және биодеградация (қалдықтарды өңдеу) белгілі процесстерін жетілдіру және жаңа процестерді іздестіру.
2. Химиялық өнеркәсіп үшін құрамында көміртегі бар шикізатты алуға арналған экологиялықтаза тәсілдерді іздестіру.
3. Өнімдерді биотехнологиялық қайта өңдеу және тазартудың жаңа әдістерін іздестіру.
4. Тұрмыстық химия өнімдерінің (желімдер, бояғыштар, жұпар заттар, шайырлар, пластмасса, полимерлер, талшықтар және т.б.) өндірісін жетілдіру.
5. Энергияның жаңа көздерін жасау.
6. Экологиялық таза және микроорганизмдерден қорғалған азық-түліктер мен сусындарды шығару өндірісін жетілдіру.
7. Фармацевтикалық препараттардың, медикаменттердің және медициналық пен санитариялық мақсатпен қолданылатын бұйымдардың өндірісіне биотехнологиялық тәсілдерді енгізу.
8. Минералды шикізатты шығару және қайта өңдеу, таза түсті металлдардың өндірісіне биотехнологиялық тәсілдерді енгізу.
9. Қоршаған ортаны бақылауға биотехнологиялық тәсілдерді енгізу.

Бірақ, микроорганизмдерді керекті салада қолдану үшін алдын-ала олардан болатын зақымдарды және оларды болдырмау жолдарын білу қажет.

Микроорганизмдерден болатын зиянды **биозақымдар** деп атайды, яғни олар әртүрлі микроорганизмдердің өмір сүруіне байланысты материал қасиеттерінің кез-келген жағымсыз өзгеруі болып табылады.

Биозақымдану және оны болдырмау жолдары:

1. Тағам өнімдері. Оларды микроорганизмдерден қорғау үшін мұздатады, консервациялайды, тұздықтайды, қайнатады, ашытады, қантпен өңдейді және т.б., сонымен бірге әртүрлі химиялық заттарды - консерванттарды қосады.
2. Целлюлоза және оның бұйымдары (қағаз, ағаш, мата). Мысалы,  $t = +25^{\circ}\text{C}$  ылғалды жерде жатқан мақта мата беріктігін толық жоғалтады, сондықтан табиғи және жартылай синтетикалық маталарды, қағаздарды, ағаш бұйымдарды арнайы химиялық қоспалармен өңдейді.
3. Беттік жабдықтар (пластик, пластмасса) тотығу коррозиядан қорғауға арналған,

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 <b>SKMA</b> -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 8-беті	

бірақ олардың өздері микроорганизмдердің әсерінен биокоррозияға ұшырауы мүмкін. Сондықтан олардың құрамын химиялық қоспаларды қосады.

4. Металдар, соның ішінде тотықпайтын болат та, темірді (және т.б.) бөліп алатын микроорганизмдердің әсерінен биокоррозияға ұшырауы мүмкін, әсіресе жер астындағы құбырлар. Сонымен бірге, метаболизмде темірді пайдаланатын, бактериялар құбырлардың тесігін бітеп қалуы мүмкін.
5. Әртүрлі жанар майлар мен материалдар да липотрофты микроорганизмдердің әсерінен қорғауды талап етеді. Олардың құрамына химиялық қоспалар қосылады.
6. Биозақымдарға бағалы металдар (алтын), бағалы және жартылай бағалы тастар (бирюза, янтарь, меруерт) да ұшырайды, сондықтан оларды химиялық заттармен өңдеуі қажет.
7. Резиналар, полимерлер, пластмассалар микроорганизмдердің әсеріне тұрақты болады, себебі биозақымдану мүмкіндігі алдын-ала қарастырылып, оларды жасау кезінде есепке алынды.

Материалды биозақымдаудан қорғау Биотехнологияның дербес міндеті болып саналады. Көптеген микробиологиялық (биотехнологиялық) өндірістер жақын уақытқа дейін сәйкес микроорганизмдер жасушаларын пайдалануға негізделген. Көптеген осындай өндірістер қазіргі уақытта да бар. Бұл биотехнологиялық процесстің «Клеткалық, яғни жасушалық деңгейі» деп шартты түрде аталады. Мысал ретінде ашудың әр түрлерін: майқышқылды, сүтқышқылды, спиртті және т.б., сонымен қатар тотығу процесстерін (сірке, лимон, алма және басқа қышқылдардың), көптеген антибиотиктердің, дрожжилардың және т.б. атап кетуге болады.

#### Тақырып бойынша тапсырма:

**Тапсырма 1.** Әр түрлі дәрілік түрлерді биозақымдаудан қорғаудың рационалды әдістерін таңдап, оларды теориялық дәйектеп беріңіз.

- а) Ішке арналған сұйық дәрілік түрлер үшін;
- б) Парентеральды қолдануға арналған сұйық дәрілік түрлер үшін;
- в) Энтеральды қолдануға арналған (көз тамшылары, мұрын тамшылары, шаюға арналған және т.б.) сұйық дәрілік түрлер үшін;
- г) Жұмсақ дәрілік түрлер (жағар майлар, линименттер, суппозиторийлер және т.б.) үшін;
- д) Қатты дәрілік түрлер үшін.

Білім алушытер тапсырма орындау кезінде стерильдеу шарттарын теориялық дәйектеп, дұрыс таңдау керек, консерванттардың табиғаты мен мөлшерін, әртүрлі дәрілік түрлерге орамдаушы материалдарды және дәрілерді микробтық контаминациядан қорғау әдістерін білуі қажет.

**5. Пәннің соңғы ОН қол жеткізу үшін оқытудың негізгі формалары/әдістері/технологиялары:** кіші топтарда жұмыс.

**6. Пәннің ОН қол жеткізу деңгейін бақылау түрлері:** ауызша сұрау, тестілеу

**7. Әдебиет 1- қосымшада көрсетілген.**

#### 8. Бақылау сұрақтары:

1. Ғылым ретінде биотехнологияның анықтамасын беріңіз. Өз бетінше ғылым ретінде қашан бөлінді және ғылымның, өндірістің бір саласы ретінде бөлінуі неге негізделген?
2. Биотехнологияның негізгі мақсаты және міндеттері қандай? Оның негізгі мазмұны қандай?
3. Белгілі қасиетті мақсатты өнімдердің биотехнологиялық өндірісінің артықшылықтары және кемшіліктері?



O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 <b>SKMA</b> -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 9-беті	

4. Биотехнология объектілері ретінде не болып табылады? Олардың ерекшеліктері қандай?
5. Биотехнология объектілерінің қысқаша жіктелуін беріңіз.
6. Бактерия плазмидтерінің вирустардан басты айырмашылықтары қандай?
7. Биотехнологияда культивирлеудің қандай әдістері қолданылады? Қандай жағдайда? Олардың масштабы және мақсаттары қандай?
8. Халық шаруашылығының энергетикада, тамақ өнеркәсібінде, экологиялық мониторингте (қоршаған ортаны бақылау), ауыл шаруашылығында және т.б. биотехнологияның негізгі жетістіктерін атаңыз.
9. Молекулалық биология аумағындағы биотехнологияның негізгі жетістіктерін атаңыз.
10. Медицина, фармацевтика және ветеринариядағы биотехнологияның негізгі жетістіктерін атаңыз.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 <b>SKMA</b> -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 10-беті	

## № 2 сабақ

**1. Тақырыбы:** Мақсатты өнімдердің бағытталған биосинтезінің физиологиялық тәсілдері. Қоректік орта және шикізат сапасының критерийлері.

**2. Мақсаты:** Білім білім алушыларды өнеркәсіптік штамм-продуценттердің номенклатурасын кеңейтудің теориялық негіздері және әдістерімен таныстыру.

### 3. Оқыту міндеттері:

#### білім алушы білуі тиіс:

- биотехнологияның негізгі түсініктері мен терминдерін: микроорганизмінің культурасы, штамм, суперпродуцент және т.б.;
- биотехнологияның әдістерін;
- қоректік орталардың негізгі компоненттері және бастапқы шикі зат сапасының критерийлерін;
- егінді (қатты және жартылай қатты) агарлы орталарды дайындау технологиясын;
- ферментациялық (сұйық) орталарды дайындау технологиясын;
- егінді агарлы және сұйық орталарды стерилизациялау және сақтау ережелері;
- микроорганизмдерді өсіру (культивирлеу) барысында қоректі ортаға қажетті компоненттерді енгізу ережелері.

#### білім алушы істей білуі тиіс:

- қоректі ортаның негізгі компоненттерін дұрыс таңдау және бастапқы шикі заттың сапасын бағалау;
- егінді (қатты және жартылай қатты) агарлы орталарды дайындау технологиясын дұрыс жүргізу;
- ферментациялық (сұйық) орталарды дайындау технологиясын дұрыс жүргізу;
- егінді агарлы және сұйық орталарды дұрыс стерилизациялау және ережелерге сәйкес сақтау;
- микроорганизмдерді өсіру (культивирлеу) барысында қоректі ортаға қажетті компоненттерді дұрыс енгізу.

### 4. Тақырыптың негізгі сұрақтары:

#### негізгі білім бойынша:

1. Микробиология бойынша негізгі терминдері.
2. Микробиологиялық объектілерді культивирлеудің (өсірудің) физиологиялық жолдары.
3. Микроорганизмдерді өсіруге арналған қоректі орталарды дайындау технологиясы.
4. Қоректі орталарды, құрал-жабдықарды стерилизациялау әдістері мен тәсілдері. Қолданылатын аппараттар мен құралдар.

#### сабақ тақырыбы бойынша:

1. Микробиология және биотехнологияда қолданылатын негізгі терминдер мен түсініктер: микроорганизм, культура, штамм және т.б.
2. Өнеркәсіптік продуценттердің номенклатурасын кеңейту әдістері.
3. Индукцияланған мутагенез және сатылы сұрыптау.
4. Қоректік орталар және бастапқы шикізат сапасының критерийлері.
5. Қоректі орталарға қойылатын талаптар.
6. Қоректі орталардың категориялары.
7. Жаңа штаммдарды және олардың негізінде жаңа продуценттерді алу негізгі жолдары.
8. Культураны сақтау.

### Ақпараттық дидактикалық блок

Өндірістік биотехнологияда, дағдыдағыдай, жабайы микроорганизмдерді қолданбай, жаңа штаммдарды алады. Штамм деп (stammen – пайда болу немесе происходит) белгілі бір жағдайда өсірілген және өзінің өмір сүруін, көбеюін және таралуын қамтамасыз ету үшін белгілі бір комплексті заттарды (липидтер, витаминдер, амин қышқылдар т.б.) заттарды синтездеуге қабілетті микроорганизмнің

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 <b>SKMA</b> -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 11-беті	

таза культурасын атаймыз. Штамм бактерияның ең төмен таксономиялық бірлігі болып саналады.

Керекті өнімді кәдімгі жағдайдан да әдеттен көп синтездейтін жетілдірілген штаммдарды алу үшін оларды өсіру (культивирлеу) жағдайларды дұрыс таңдай алу қажет.

Өндірістік штаммдардың номенклатурасын кеңейтудегі негізгі әдістер болып қазіргі уақытқа дейін индукцияланған мутагенез және сатылы сұрыптау болып отыр. Бұл жағдайда жасушалар популяциясын мутагенмен (арнайы химиялық затпен немесе ультра-күлгін жарықпен) өңдейді, содан соң қоректік ортаға егіп, бөлек клеткалардың көбею нәтижесінде түзілген популяцияларды талдайды (анализ жасайды). Өнімділігі жоғары клонды таңдап алып процедураны қайталайды (сатылы сұраптау). Бұл әдіс негізінен қиындықтарға толы. Әдетті бактериялық жасуша (клетка) құрамында 5000-ға жуық гендер бар. Қай генде қандай мутация болатынын алдын-ала айту мүмкін емес, яғни мутагенез шектелмеген, сол себептен көптеген мутациялар жасуша үшін зиянды немесе оны өлімге алып келеді. Соның нәтижесінде керекті мутация (немесе мутациялардың жиындығы) сирек пайда болады. Сондықтан әдістің негізгі кемшілігі - нәтижелерін болжау мүмкін еместігі және әдісте кездесетін қиыншылықтар көптілігі.

Керекті жеке өнімдердің биосинтезіне (немесе метаболизміне) қатысатын ферменттер өнімдердің сандық бақылауын жүргізеді, яғни сол немесе басқа заттың клетка ішілік концентрациясы көтерілген кезде оның синтезі оған сәйкес ферменттің әсерінен төмендейді немесе толығымен басылады.

Артық өндірілген қажетті өнім синтезінің интенсивтілігіне әсерін болдырмайтын, өзінің аллостерикалық реакцияға қабілетін жоғалтып, бірақ өзінің белсенділігін сақтаған ферментті мутациялау жолмен өзгерте отырып, суперпродуценттерді алуға болады. Бұл әдіс амин қышқылдары, витаминдер, антибиотиктер және т.б. заттардың биотехнологиялық өндірісінде кең қолданылады.

Сонымен қатар белгілі жағдайларда бірдей уақытта (синхронды) бөліне алатын клеткаларды, яғни синхронды культураларды алады, бірақ бұл синхрондық бөлінудің 2-3 циклі бойы сақталып ары қарай бұзылады.

**Жаңа штаммдарды іздестіріп жасау және соның негізіндегі жаңа өнімдерді алу негізгі жолдары.** Өнеркәсіптік биотехнологияның басты мақсаты - синтездейтін өнімнің сапасын жақсарту және оның мөлшерін ұлғайту.

Жаңа штамм-продуцентті алу үшін арнайы спецификалық микроорганизмдердің типтерін бөліп алуға басқаруға мүмкіндігі бар селективті (таңдайтын) факторларды белгілеу керек.

1) Автотрофты микроорганизмдер үшін;

а) аэробты автотрофты микроорганизмдер үшін (ауа аэрациясында өмір сүретін) 1-ші вариант: Жарық және сульфид қатыспайды;

а)  $\text{NH}_4^+$  - азот көзі в)  $\text{NO}_2^-$  - азот көзі

2-ші вариант: Жарық қатысады, бірақ сульфид қатыспайды.

Азот көзі еркін бос ( $\text{N}_2$ ) немесе байланысқан түрде болуы мүмкін.

б) Анаэробты автотрофты микроорганизмдер үшін (ауасыз өмір сүретін, мысалы, метан ортасында және т.б.):

1-ші вариант: Жарық қатыспайды. Сульфидті  $\text{S}^0$  немесе  $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$  түрінде энергия алу үшін тотықтырады; 2-ші вариант: Жарық қатысады. Сульфид концентрациясы маңызды болады (төмен немесе жоғары).

2) Гетеротрофты микроорганизмдер үшін.

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA          AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL          ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 12-беті
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар		

а) аэробты автотрофты, микроорганизмдер үшін (ауа аэрациясында өмір сүретін) Жарық қатысады немесе қатыспайды, рН мәні нейтралды немесе қышқылды. Азот көзі – бос  $N_2$  немесе құрамында азоты бар қосылыстар ( $NO_3^{-2}$ ). Күкірттің көзі болып сульфаттар ( $SO_4^{-2}$ ) табылады. Көміртектің және  $CO_2$  көзі ретінде глюкозаны енгізеді.

б) Анаэробты автотрофты микроорганизмдер үшін (ауасыз өмір сүретін, мысалы, метанортасында және т.б.):

Жарық қатысады және қатыспайды, рН мәні нейтралды орта немесе қышқылды. Азот көзі – бос  $N_2$  немесе құрамында азоты бар қосылыстар ( $NO_3^{-}$ ).

Күкірттің көзі жоқ, көміртектің және  $CO_2$  көзі ретінде глюкозаны енгізеді.

Микроорганизмдерді мутагенмен өңдегеннен соң оларды, өсуін тежейтін немесе тоқтататын, олардың аналогтары қатысында культивирлейді (өсіреді). Бұл кезде, сол немесе басқа да жолымен негативті регуляцияның кедергілерін жеңіп шыққан клеткалар ғана тірі қалады.

Дағдыдағыдай, штамм-продуцент өзінің геномында өте жоғары синтезге қажетті мутацияның бірнеше түрін алып жүруі керек. Сатылы сұрыптау стратегиясы микроорганизмнің геномына мутацияларды кезектестіре отырып енгізуге негізделген. Генетикалық алмасудың кез-келген әдісі, ұрпақтарындағы зиянды мутацияларды жойып, бір клеткада керекті мутацияларды жинауға мүмкіншілік береді.

Аэрацияны барботер арқылы стерилді ауаны немесе инертті газды (азотты) жібере отырып іске асырады. Бұл кезде ферментациялық ортаның бір уақытта араласуы жүреді. Биомассаның өсуін стимуляциялау немесе басу және мақсатты өнімдердің синтезін күшейту үшін қоректік ортаға микроэлементтер ( $Fe^{+2}$ ,  $Mn^{+2}$ ,  $Mo^{+}$  және т.б. ) мен витаминдерді (Н, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, РР және т.б.) енгізу қажет болады.

Мутаген түрлері, олардың әсер ету механизмдері, мутация түрлері, мутанттардың скринингі туралы № 5 лекцияда “Биотехнологияның генетикалық негіздері” бөлімінде толығырақ айтылады.

**Культураны сақтау.** Егер ата-аналы және ұрпақтық клеткалар бір-бірінің іс-жүзінде ерекшеленбейтін болса және олардың арасында туысқандық байланыстарды белгілеуге болмайтын болса микроорганизм культурасын (немесе штаммды) таза деп аталады. Әдетте, таза культуралар коллекциялық материал болып саналады. Микроорганизмдердің көбеюі спора түзу арқылы болуы үшін және микроорганизм культурасын сақтау үшін оларды үнемі (айына бір рет, кейде жиі) қатты қоректік ортаға сеуіп отырады (Петри табақшасына н/е пробиркаға) және  $+8+10^0$  С тоңазытқышқа сақтайды. Қоректік ортасының азайғанда клеткалық культураның өлмеуі үшін, оны үнемі жоғарыда аталғандай жаңа қатты (тығыз) ортаға қайта себеді.

**Қоректік орталар және бастапқы шикі зат сапасының критерийлері.** Биотехнологияның объектілерін (микроорганизмдерді, ұлпа және клеткалар культурасын) өсіру үшін әртүрлі қоректік орталар қолданылады. Қоректік ортаны дайындау үшін микробиологиялық (биотехнологиялық) өндірісте минералды, өсімдік, жануарлық, сонымен бірге химиялық жолмен синтезделген шикі затты қолданады. Қоректік ортаның құрамына кіретін заттар культураның дамуын, керекті өнімдердің биосинтезін және жиналуын қамтамасыз етуі керек, сонымен бірге олардың құрамында зиянды қоспалар болмауы керек.

Қоректік орталар сұйық, қатты (тығыз) және жартылай қатты (жартылай сұйық) болады.

**1. Сұйық орталарды** әртүрлі заттардың сулы ерітінділері (еттің суы, әртүрлі гидролизаттар, сүт және т.б.) негізінде дайындайды

**2. Қатты (тығыз) орталарды** дайындау үшін сұйық орталарға агар, желатин, немесе силикагель белгілі концентрацияда қосады. Агар - бұл теңіз балдырлардан алынған полисахарид. Оның құрылысы тығыз-талшықты. Агар 100<sup>0</sup> С балқиды бірақ салқындатқанда

+45<sup>0</sup> С-қа дейін сұйық консистенциясын сақтап отырады. Оны қатты орталарға 1,5-3,0 % концентрацияда қосады.

**3. Жартылай сұйық (жартылай қатты) орталардың** консистенциясы агардың үлкен емес мөлшерін (0,3-0,7%) қосу арқасында тұтқыр болады.

Табиғатына байланысты қоректі орталар екі топқа бөлінеді:

- Табиғи, яғни қан, сүт, картоп, жұмыртқа және т.б. негізінде дайындалған.
- Жасанды, олар кеңінен қолданылады. Олар микроорганизмдердің өсуіне және көбеюіне керекті концентрацияларда және түрлердің үйлесуінде алынған қоректі заттардың жасанды, балансталған жиындықтар болып табылады. Олардың құрамына азот пен көміртектің универсалды көзі ретінде пептондар (ферменттер, мысалы, пепсин, көмегімен ақуыздарды толық емес ыдырату арқылы алынған өнімдер), әртүрлі гидролизаттар (балықты, казеинді, дрожжилық және т.б.) енгізеді. Жиі олардың құрамына өсуді жылдамдататын заттарды, ББЗ (беттік белсенді заттар), антибактериалды препараттарды қосады.

Қоректі орталарға қойылатын талаптар:

1. Олардың құрамына жеткілікті мөлшерде барлық қажетті қоректі заттар (энергия, азот, көміртек көздері), тұздар және өсуді жылдамдататын факторлар (микроэлементтер мен витаминдер) кіруі керек.
2. Қоректі ортаның, биообъектінің берілген түрінің өсуін қамтамасыз ететін, рН мәні оптималды болуы керек.
3. Қатты және жартылай қатты орталардың ылғалдылығы жеткілікті болуы керек, себебі орталар кепкен кезде заттардың, әсіресе тұздардың концентрациясы өсіп, микроорганизмдердің өсуін тежейді.
4. Бактериялардың культуралық қасиеттерін жақсы анықтау үшін қоректі орталар, мүмкіндік болса, мөлдір болуы керек.
5. Қоректі орталар стерилді болуы керек, бөгде микрофлора болмауы керек.

Қоректі орталардың компоненттерін таңдау кезінде бастапқы заттардың тек қана тазалығын (зиянды бөгде қоспалардың болмауын) емес, сонымен бірге бағасында есепке алуы керек.

Қолдану бойынша қоректі орталар келесі категорияларға бөлінеді:

- |                                   |                           |
|-----------------------------------|---------------------------|
| 1. Универсалды.                   | 5. Арнайы.                |
| 2. Дифференциалды-диагностикалық. | 6. Синтетикалық.          |
| 3. Селективті (таңдалмалы).       | 7. Жартылай синтетикалық. |
| 4. Дифференциалды-селективті.     |                           |

Қоректі орталарды жалпы принципіалды схема бойынша дайындайды.

**Тақырып бойынша тапсырма:**

1. **Тапсырма 1.** Микроорганизмдердің әртүрлі топтары үшін қоректі орталардың рационалды құрамын таңдаңыз:

- а) Ішке арналған сұйық дәрілік түрлердің стерильдігін анықтау үшін;
- б) Ферменттік белсенділігі бойынша бактериялардың бір түрін басқасынан идентификациялау үшін.

**Тапсырма 2.** Берілген жазба бойынша Петри табақшаға құйылатын қоректік ортаны, сандық құрамын есептеп, дайындаңыз. Оны стерилдеу тәсілін көрсетіңіз.

Қарапайым қатты (тығыз агарлы) қоректі ортаның құрамы:

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 14-беті

Пептон 1,0

Натрий хлориді 0,5

Агар 2,0

Тазартылған су 100 мл дейін.

30 минут 120<sup>0</sup> С немесе 1 сағат 100<sup>0</sup> С стерильдейді.

**Тапсырма 3.** Өнеркәсіптік өндірісте қолданылатын, липидтер мен каротиноидтарды синтездейтін мукор саңырауқұлақтарды өсіруге арналған, синтетикалық қоректік ортаны дайындап, стерилдеу тәсілдерін түсіндіріңіз.

Синтетикалық сұйық қоректі ортаның құрамы (C/N қатынасы 40:1):

Глюкоза 6,0

Мочевина 0,2

Магний сульфаты 0,05

Натрий хлориді 0,05

Бір орын басқан калий фосфаты 0,1

Дрожжи экстрактысы 0,05

Еквивалентті темір сульфаты 0,001

Тазартылған су 100 мл дейін

Ортаның рН мәні 6,3-6,8

Глюкозаның және мочевианың ерітінділерін бөлек дайындап, бөлек стерильдейді. Культураны егудің алдында біріктіреді. 30 минут 120<sup>0</sup> С немесе 1 сағат 100<sup>0</sup> С стерильдейді. Араластырғаннан соң сақталу мерзімі 24 сағаттан аспауы керек.

Білім алушытер тапсырма орындау кезінде бастапқы компоненттердің табиғаты мен мөлшеріне теориялық дәйектеме беріп және стерильдеу жағдайларын дұрыс көрсетуі тиіс.

**5. Пәннің соңғы ОН қол жеткізу үшін оқытудың негізгі формалары/әдістері/технологиялары:** кіші топтарда жұмыс.

**6. Пәннің соңғы ОН қол жеткізу деңгейін бағалауға арналған бақылау түрлері:** ауызша сұрау, тестілеу.

**7. Әдебиет 1- қосымшада көрсетілген.**

**8. Бақылау сұрақтары:**

1. Биотехнология объектілері ретінде не болып табылады? Олардың ерекшеліктері қандай?
2. Биотехнология объектілерінің қысқаша жіктелуін беріңіз.
3. Өнеркәсіптік продуценттердің номенклатурасын кеңейту қандай әдістерін білесіз?
3. Индукцияланған мутагенез және сатылы сұрыптау қалай жүргізіледі?
4. Жаңа штамдарды және олардың негізінде жаңа продуценттерді алу негізгі жолдары қандай?
5. Культураны сақтау ережелері қандай?
6. Қоректік орталар қандай топтарға бөлінеді және бастапқы шикі зат сапасының критерийлері қандай? Қоректі орталардың құрамына қандай заттар енгізіледі?
7. Қоректі орталарда азот көзі ретінде не қолданылады?
8. Қоректі орталарда көміртек көзі ретінде не қолданылады?
9. Қоректі орталарға қандай талаптар қойылады?
10. Қоректі орталар қандай категорияларға бөлінеді, олардың ерекшеліктері неде?
11. Қоректі орталарды дайындау жалпы технологиялық схемасын беріңіз.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 <b>SKMA</b> -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 15-беті	

### № 3 сабақ

**1. Тақырыбы:** Өнімдерді биотехнологиялық өндірудің жалпы технологиялық схемасы Ферментациялық жабдық. Технологиялық процесті бақылау және басқару.

**2. Мақсаты:** Қажетті өнімдерді биосинтез әдісімен өндірудің принципіалды технологиялық схемасымен, ферментациялық қондырғылармен, технологиялық процесті бақылау мен басқарумен білім алушыларды таныстыру.

### 3. Оқыту міндеттері:

#### білім алушы білуі тиіс:

- қатты фазалық культивирлеудің ерекшеліктерін;
- терең культивирлеудің артықшылығы мен ерекшеліктерін;
- ферментациялық құрал-жабдықтар, ферментаторлардың түрлері, олардың жұмыс істеу принципі;
- қажетті өнімді биотехнологиялық синтез арқылы алудың принципальды технологиялық схемасын, негізгі сатылары мен операцияларын;
- биотехнологиялық өндірістің асептикалық жағдайларын ұйымдастыруын;
- ферментациялық процесті жүргізу жағдайларын;
- биотехнологиялық процесті бақылау, басқару және оптимизациялау мүмкіншіліктерін.

#### білім алушы істей білуі тиіс:

- биомассадан биотехнологияның өнімді алудың жалпы технологиялық схемасын дұрыс құрастыру.
- культуралды сұйықтықтан биотехнологиялық өнімді алудың жалпы технологиялық схемасын дұрыс құрастыру.
- биомассадан қажетті өнімдерді бөліп алудың және тазартудың тәсілдерін дұрыс таңдау.
- культуралды сұйықтан қажетті өнімдерді бөліп алудың және тазартудың тәсілдерін дұрыс таңдау.
- ферментациялық құрал-жабдықтарды дұрыс таңдау.
- биообъектінің (микроорганизмнің) өсуін реттеу.
- биотехнологиялық процеске бақылау және басқаруды дұрыс жүргізу.

### 4. Тақырыптың негізгі сұрақтары:

#### негізгі білім бойынша:

1. Дәрілердің өндірістік технологиясы. Фармацевтикалық өндірістің процестері мен аппараттары.
2. Араластыру. Араластыру тәсілдері. Қолданылатын қондырғылар.
3. Стерилдеу. Стерилдеудің әдістері мен тәсілдері. Қолданылатын қондырғылар.
4. Сұйық гетерогенді жүйелерді бөлу тәсілдері: фильтрлеу, центрифугалау, тұндыру, қолданылатын қондырғылар.
5. Еріткіштер мен экстрагенттер, олардың номенклатурасы, қасиеттері және оларға қойылатын талаптар.
6. Құрлысы жасушалық кептірілген және жас шикізаттарды экстракциялау теориялық негіздері. Қолданылатын қондырғылар.
7. Құрлысы жасушалық шикізаттан алынған сығындыларды біріншілік және терең тазарту тәсілдері. Қолданылатын қондырғылар.

#### сабақ тақырыбы бойынша:

1. Биообъекттерді биотехнологиялық культивациялау тәсілдері.
2. Қатты фазалық культивациялау ерекшеліктері.
3. Терең культивациялаудың артықшылығы және ерешеліктері.
4. Ферментациялық құрал-жабдықтар, ферменттердің түрлері, олардың жұмыс істеу принципі.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 16-беті
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар		

5. Қажетті өнімнің биотехнологиялық синтезбен алудың принципіальды технологиялық схемасы, негізгі сатылары (стадиялары) мен операциялары.
6. Биотехнологиялық өндірістің асептикалық жағдайларын ұйымдастыруы.
7. Ферментацияның жүргізу жағдайлары. Ферментациялық процесті сипаттайтын негізгі көрсеткіштері.
8. Биотехнологиялық процесті бақылау, басқару және оптимизациялау мүмкіншіліктері, қолданылатын қондырғылар мен аспаптар. Биодатчиктер және биосенсорлар.
9. Биообъектінің (микроорганизмнің) өсуді реттеу.
10. Биомассадан қажетті өнімді бөліп алу және тазарту. Қолданылатын құрал-жабдықтар.
11. Культуральды сұйықтықтан қажетті өнімді бөліп алу және тазарту. Қолданылатын құрал-жабдықтар.

### АҚПАРАТТЫҚ ДИДАКТИКАЛЫҚ БЛОК

Керекті қасиеттерге ие қажетті өнімдерді алу биотехнологиялық тәсілдердің жоғары өнімділігі микроорганизмдердің, ұлпа немесе жасушалар культурасының тез көбеюі, яғни биомассаны тез өсіру қабілетіне негізделген. Соның нәтижесінде биомассада немесе культуральды сұйықтықта қажетті өнімнің жиналуы байқалады.

Тереңдік культивирлеу процесі жүргізу тәсіліне байланысты келесіге жіктелінеді:

- үздікті режимде;
- үздіксіз ағымды режимде.

Терең культивирлеуді аппараттарда жүргізеді, олар ферментаторлар немесе ферментерлердеп аталады.

Үздікті режимде қолданылатын ферментерлердің түрлері:

- барботажды; - механикалық араластырумен;
- эрлифтті (ағылш.: - air - ауа, life – көтеру); - барботажды-эрлифтті;
- циркуляциялық араластырумен барботажды; - эжекциялық жүйесімен және т.б.

Терең культивирлеуді үздіксіз ағымды режимде жүргізу барысында қолданылатын ферментерлер жұмыс істеу принципі бойынша (жүктеледі) жіктеледі.

- а) хемостаттар;
- б) турбидостаттар.

#### **Ферментацияны жүргізу жағдайлары**

Ферментация процесін жүргізуді қамтамасыз ету үшін қатаң түрде осындай жағдайларды бақылау қажет: бастапқы жасушалардың мөлшерін, қоректік ортаның сапасын, (құрамын), температураны, аэрация, қысым, араластырудың жылдамдылығын, жарықты, ортаның рН – мәнін.

#### **Ферментациялық процесті сипаттайтын негізгі көрсеткіштер**

1. Физикалық көрсеткіштері. Температура, қысым, жіберілетін күш қуаты, араластырғыштың айналу жылдамдылығы, көпіршіктенуі, ауа (инертті газ) ағымның жылдамдылығы, қоректік ортаны беру ағымының жылдамдылығы, түрбуленттілігі, лайлылығы, тұтқырлығы және т.б.

2. Химиялық көрсеткіштері. Ортаның рН мәні, тотығу-тотықсыздану потенциалы, жіберіліп жатқан газдағы (ауадағы)  $O_2$  және  $CO_2$  мөлшері, ортада еріген  $O_2$  және  $CO_2$  мөлшері, көміртектің құрамы, өсуді стимулдайтын заттардың мөлшері; азот, фосфор,  $Mg^{+2}$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{+2}$ ,  $Na^+$ ,  $Fe^{+2}$ ,  $SO_4^{+2}$  және т.б. мөлшері, синтезделетін өнімнің концентрациясы.

3. Биологиялық көрсеткіштер. Өнімнің мөлшері, бөгде микрофлораның болмауы.

4. Продуценттің физиологиялық жағдайы. Өсудің меншікті жылдамдылығы, оның морфологиялық жағдайы (клетканың олшемі, бөлінетін жасушалардың саны), биохимиялық бір қатар көрсеткіштері (РНК, ДНК, NAD, NADH<sub>2</sub>, ATP, AMP, басты



O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 <b>SKMA</b> -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- 87 беттің 17-беті	(2023-2024)

ферменттердің активтілігі.

Ферментацияға бақылау процессін автоматтандыру (жоғарыда көрсетілген көрсеткіштер бойынша) бұл көрсеткіштерді тіркеп қана қоймай және оны реттеуге мүмкіндік береді.

**Биотехнологиялық процесті оптимизациялау.** Қазіргі заманда биотехнологиялық процесс ЭВМ-ні қолданусыз ферментацияны басқару жүзеге аспайды. ЭВМ көмегімен келесіні басқару мүмкін болады:

- ортаның оптимальды рН мәнін бір деңгейде ұстау;
- температураны оптимальды бір деңгейде ұстау;
- автоматты түрде көпіршіктенуді басу;
- араластырғыштың айналу жылдамдылығын реттеу;
- еритін O<sub>2</sub>-нің сапасын бақылау;
- ферментатордан CO<sub>2</sub>-нің шығаруын бақылау;
- субстраттың беру жылдамдылығын бір деңгейде ұстау және т.б.

ЭВМ-ді ферментациялық параметрлерді бағалау кезінде масштабтық эффектісін есепке алу үшін, сонымен бірге микроорганизмдер культурасының метаболизмдік өзгеруіне бөлек параметрлерінің әсерін анықтауға арналған анализ жасау үшін қолданылады. Оптимизациялау процесі оптимизациялауды қажет ететін өзгермелі параметрді қолдану талап етеді. Осындай параметрлер ретінде келесілер болып табылады (таңдалмалы түрде):

- Үздікті жағдайда ферментациялау кезінде алынған жалпы өнімі;
- Өнімнің түзілуі/(ферментерhнсағат)
- Аппараттан шығарылып жатқан өнімнің концентрациясы (ферментация үздіксіз режимде);
- Бір ферментерден шыққан бір тонна өнімнің бағасы;
- Экстракциялау арқылы алынған бір тонна өнімнің бағасы.

Компьютерлік бақылау бастапқы шикізатты дозалық түрде қосуда және жалпы энергияны жіберуде өте маңызды. Ол әсіресе, өте бағалы шикізат пен субстратты талап ететін ферментациялау үшін маңызды болады.

Компьютерлік бақылаудың артықшылықтары – процесс параметрлерімен тез және эффективті басқару, керекті мағлұматтарды сақтау және қайта қайтару, өнімге сұраныс бойынша зауыттың жұмысы үлкен сәйкестікке келтіру, өндірісте ластаудың және қауіпсіздігінің едәуір сенімді бақылау.

Микробиологиялық синтезінің өнімдерін алу жалпы (принципиальды) технологиялық схемасы бір қатар негізгі (НТС) және көмекші (КТС) технологиялық стадиялардан тұрады.

КТС – 1. Культуральды органы дайындау: қоректік заттардың (витаминдер, микроэлементтер, көміртек, азот, тұздар және т.б.) композициясын құрастыру және стерилдеу.

КТС – 2. Егінді материалды дайындау (инколяторда жүреді).

НТС – 1. Биообъект-продуцентті (ферментациялау) культивирлеу.

НТС – 2. Культуральды сұйықтықтан биомассаны бөліп алу (филтрлеу, центрифугалау, сепарациялау, яғни тұндыру арқылы).

Егер қажетті өнім, негізінде, түзіліп биомассаның ішінде жиналса, онда ары қарай биомассаның өңдеуі жүреді (1-ші жолы). Әдетте, биомассада липидтер, фосфолипидтер, кейбір витаминдер, ақуыздар және т.б. түзіледі. Сол кезде қажетті өнім культуральды сұйықтықта аз мөлшерде болады және оны бөліп алу рентабельсіз болады.

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 18-беті
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар		

Егер синтезделетін қажетті өнім ферментация кезінде клеткадан культуральды сұйықтыққа шықса (клетка сыртына шығарылатын өнімдердің биосинтезі), ары қарай сол сұйықтықтың өңделуі жүреді (2-ші жолы). Әдетте, культуральды сұйықтыққа клеткадан антибиотиктер, ферменттер және т.б. бөлініп шығады. Сол кезде биомасса құрамындағы қажетті өнімнің мөлшері өте аз, сондықтан оны бөліп алу жұмысын жүргізу рентабельді емес.

1-ші жолы. Биомассаны өңдеу.

НТС – 3. Клетка ішілік қажетті өнімді бірмезетте экстрагирлеу арқылы бөліп алу үшін микроорганизмнің клеткасын бұзу сатысы, яғни клетка қабырғасын бұзу экстрагенттің ортасында жүреді. Ол келесі тәсілдермен жүзеге асады:

- а) дезинтеграция (механикалық, ультрадыбыстық); б) ферментативтік лизис;
- в) химиялық лизис.

НТС – 4. Экстрактты бөліп алу (центрифугалау, сепарациялау, мембраналық филтрлеу).

НТС – 3. Экстракттан қажетті өнімді әртүрлі әдістер көмегімен бөліп алу және тазарту (этерификациялау, тұздықтау, көбінесе хроматографиялық әдістермен: колонкалық адсорбциялау және т.б. арқылы).

НТС – 6. Қажетті өнімді стандартизациялау.

НТС – 7. Қажетті өнімнен дәрілік түрді дайындау (таблеткалар, ампуладағы шаншуға арналған ертінділер, флаконадағы стерильді ұнтақтар және т.б.)

2-ші жолы. Культуральды сұйықтықты өңдеу

НТС – 3. Культуральды сұйықтықтағы қажетті өнімді концентрлеу (ультрафилтрлеу, ион алмасу хроматография, диализ арқылы).

НТС – 5. Экстракттан қажетті өнімді әртүрлі әдістердің көмегімен бөліп алу және тазарту (этерификация, тұздықтау, көбінесе хроматографиялық әдістермен: колонкалық адсорбция, жұқа қабаттағы хроматография, ион алмасу және т.б.).

НТС – 6. Қажетті өнімді стандартизациялау.

НТС – 7. Қажетті өнімнен дәрілік түрді дайындау (таблеткалар, шаншуға арналған ертінділер). Негізгі технологиялық стадияларда: НТС – 4 (1-ші жолы) немесе НТС – 3 (2-ші жолы)

қажетті өнімді ертіндіден бөліп алу үшін мембраналық филтрация (немесе ультрафилтрация) кеңінен қолданылады. Қажетті өнімді бөліп алу мен тазартуда хроматографиялық әдістер маңызды роль атқарады. Сол кезде қолданылады:

- а) Гель-филтрация немесе эксклюзивті хроматография.
- б) Ион алмасу хроматография.
- в) Қайтымды фазалық немесе гидрофобты хроматография.
- г) Аффинді немесе лигандты хроматография (едәуір перспективті әдістер).

**Тақырып бойынша тапсырма:**

**Тапсырма 1.** Келесі биологиялық белсенді мақсатты өнімді бөліп алу үшін бастапқы шикізаттың тиімді түрін (биомасса немесе культуральды сұйықтық) анықтаңыз:

- а) Антибиотиктер
- б) Липидтер.

**Тапсырма 2.** Бірінші тапсырмада бойынша вариантына сәйкес шикізатты (биомасса немесе культуральды сұйықтық) өңдеу принципальды технологиялық схемасын жазбаша түрде құрастырыңыз және оған теориялық негіздеме беріңіз.

- а. антибиотиктер
- 2. липидтер

**5. Пәннің соңғы ОН қол жеткізу үшін оқытудың негізгі формалары/әдістері/технологиялары:** кіші топтарда жұмыс.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 <b>SKMA</b> -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 19-беті	

**6. Пәннің ОН қол жеткізу деңгейін бақылау түрлері:** ауызша сұрау, тестілеу

**7. Әдебиет 1- қосымшада көрсетілген.**

**8. Бақылау сұрақтары:**

1. Биообъектіні биотехнологиялық культивациялау қандай әдістермен жүргізеді?
2. Қатты фазалық культивациялау ерекшеліктері неде?
3. Терең культивациялау ерекшеліктері мен артықшылықтары неде?
4. Қандай ферментациялық қондырғыларды білесіз?
5. Биотехнологиялық өндірісте ферментерлердің қандай түрлері қолданылады? Олардың жұмыс істеу принципі қандай?
6. Биотехнологиялық өндірісте асептикалық жағдайды қалай ұйымдастырады?
7. Ферментацияны жүзгізудің негізгі жағдайлары қандай?
8. Ферментациялық процесті сипаттайтын негізгі көрсеткіштері қандай?
9. Биотехнологиялық процесті бақылау, басқару және оптимизациялау қандай мүмкіншіліктері бар? Ол үшін қандай құрал-жабдықтар және аспаптар (приборлар) қолданылады? Биодатчик және биосенсор дегеніміз не?
10. Биообъектінің (микроорганизмнің) өсуін реттеудің қандай мүмкіншіліктері бар? Қандай мақсатта биообъектінің өсуін реттеуді жүргізеді?
11. Мақсатты өнімді биотехнологиялық синтезбен алудың принципияльды технологиялық схемасын беріңіз. Негізгі сатылары мен операцияларын көрсетіңіз.
12. Мақсатты өнімдерді биомассадан бөліп алу мен тазарту қалай жүзеге асады? Ол үшін қандай құрал-жабдықтар қолданылады?
13. Мақсатты өнімді культуральды сұйықтықтан бөліп алу мен тазарту қалай жүзеге асады? Ол үшін қандай құрал-жабдықтар қолданылады?
14. Биотехнологиялық өндірісте мақсатты өнімдерден қандай дәрілік формалар дайындалады?

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 <b>SKMA</b> -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 20-беті	

#### № 4 сабақ

**1. Тақырыбы:** Егістік материалдарын дайындау. Таза дақылдарды бөлу. Өсіру. Биотехнология әдістері: беткейлік және терең культивациялау.

**2. Мақсаты:** Таза культураны бөліп алу техникасын, биообъектілердің өсу динамикасын және кинетикасын білу, сонымен бірге олардың микроскопиялық зерттеуін жүргізумен білім алушыларды таныстыру.

#### 3. Оқыту міндеттері:

##### білім алушы білуі тиіс:

- биотехнологиялық негізгі түсініктер мен терминдерді: микроорганизм культурасы, штамм жоғары продуценттер (суперпродуцент) және т.б.;
- биотехнология әдістерін;
- қоректік ортаның негізгі компоненттерін және бастапқы шикізаттың сапасын бағалау критерийлерін;
- егу ортасын дайындау технологиясын (агарлы қатты және жартылай қатты);
- микроорганизмдердің физиологиялық қасиеттерін;
- микроорганизмдердің морфологиялық белгілерін;
- спора түзуді;
- микроорганизмдердің биохимиялық қасиеттерін;
- микроорганизмдердің өсу динамикасын.

##### білім алушы істей білуі тиіс:

- микроорганизмдердің таза культурасын бөлу технологиясын;
- егу ортасын дайындау (агарлы қатты және жартылай қатты);
- микроорганизмдердің таза культурасын бөлу;
- микроорганизмдерді микроскопиялық зерттеу: морфологиялық белгілері, тинкториялық қасиеттерін және т.б. анықтау;
- биообъекттердің (микроорганизмдердің) өсуін реттеу.

#### 4. Тақырыптың негізгі сұрақтары:

##### негізгі білім бойынша:

1. Микробиология. Микробиологиялық объекттердің негізгі топтары; бактериялар, вирустар, саңырауқұлақтар және т.б.
2. Микроорганизмдер үшін қоректік орталарды дайындау технологиясы.
3. Биообъектің микроскопиялық зерттеу тәсілдері, қолданылатын құрал-жабдықтар.

##### сабақ тақырыбы бойынша:

1. Микроорганизмдердің таза культурасын бөліп алу технологиясы.
2. Биообъектің өсу динамикасы. Микроорганизмдердің және басқа биообъекттердің өсуін реттеуге мүмкіндік беретін факторлар.
3. Қоректік орталар, олардың түрлері, бастапқы компоненттердің сапа критерийлері.
4. Өсірілген биообъекттерді өнімін микроскоппен зерттеу техникасы.
5. Культураны сақтау.

### АҚПАРАТТЫҚ ДИДАКТИКАЛЫҚ БЛОК

Микроорганизмдердің спецификалық ерекшеліктері оларды систематизациялау, жіктелу және идентификациялау үшін қолданылатын қасиеттері мен белгілердің жинағымен тікелей байланысты.

1. Морфологиялық белгілері - өлшемдері, пішіні, өзара орналасу сипаты.
2. Тинкториальды қасиеттері - әртүрлі бояғыштармен боялу қабілеті, әсіресе ең басты белгісі ретінде Грам бойынша боялуы болып табылады. Ол бактерияның клетка

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 <b>SKMA</b> -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 21-беті	

қабырғасының химиялық құрамы мен құрлысына тәуелді. Морфологиялық қасиеттері және Грам бойынша боялуы ірі токсондарға (туыс, тұқымдас және т. б.) қатысын белгілейді.

3. Культураның қасиеттері – бактериялардың сұйық (плёнка түзілу, тұнбаға түсу, лайлану) және тығыз қоректік орталарда өсу (форма, өлшем, консистенция; колониялардың беткейі, шеттері, мөлдірлігі, пигмент түзілуі және т. б.) ерекшеліктері.
4. Спора түзу қасиеті – клеткада спораның орналасу мен формасының сипаты.
5. Физиологиялық қасиеттері – көміртеппен (аутоτροφтар, гетеротрофтар), азотпен (аминотрофтар, аминокетотрофтар) қоректену әдісі; тыныс алу түрі (аэробтар, факультативты анаэробтар, қатаң анаэробтар, микроаэрофилдер).
6. Биохимиялық қасиеттері - әртүрлі көмірсутектерді ферменттер көмегімен ыдырату қасиеті; протеолитикалық белсенділігі; индолды, күкіртсутекті түзу қабілеті; уреаз және басқа ферменттердің түзілуі және т.б.
7. Клетка қабырғасының химиялық құрамы – негізгі қанттар мен амин қышқылдардың құрамы мен мөлшері.
8. Май қышқылдарының және липидтердің құрамы – май қышқылдарының құрамын зерттеу, бөлетін жоғары қабілетке және жоғары сезімталдыққа ие газдық хроматография арқылы жүргізеді.

«Колония» терминмен инкубацияның белгілі уақытында бактериялардың көбею және жиналу нәтижесінде түзілген қарапайым көзбен көрінетін бөлек тұрған (изоляцияланған) құрылымды белгілейді. Әдетте колония бір бастапқы немесе бірнеше бірдей келген клеткалардан түзіледі. Сондықтан изоляцияланған колонияны қайта-қайта егіп өсіру арқылы таза культураны алуға мүмкін болады.

«Культура» терминмен тығыз немесе сұйық қоректі ортада өсіп шыққан бактерияның бір түрінің жинағын белгілейді. Микроорганизмдердің колониясы сияқты, таза культураны да анықталған белгілермен сипатталады.

Биотехнологияның және бактериологияның негізгі және басты принципі – қателіктерді болдырмау үшін тек таза бірыңғай культуралардың қасиеттерін зерттеу

Бактериялардың берілген түрінен әр бөліп алынған культураны «штамм», яғни берілген түрдің жеке үлгісі, деп атауға болады.

Таза культураны бөліп алу кеңінен қолданылатын әдіс ретінде Дригальский бойынша әдіс болып табылады. Оның мәні келесіде: ет-пептондық ағары бар Петри табақшаға Пастер пипеткасы (ілмек) көмегімен зерттелетін материалдың бір тамшысын енгізеді. Стерильді шпатель көмегімен сол тамшыны қоректі ортаның барлық беткейіне тараты, содан соң сол шпательмен тағы да екі табақшаға егеді. Осындай егу нәтижесінде үшінші табақшада, кейбір жағдайда екінші табақшада да, бөлек колониялар өсіп шығады. Оларды макро- және микроскопия зерттеуден соң қоректі ортасы бар пробиркаларға егеді.

### **Бактерия популяциясының өсу ерекшеліктері**

Бактериялық популяциясының өсу кинетикасы жеке клетканың өсу кинетикасымен анықталмайды, бірақ олардың арасында

$m_1$  – биомассаның зерттелген уақыт аралығының сонындағы мөлшері.

Бактериялардың көбею жылдамдығын (уақыт бірлігінде екі есе ұлғаю) келесі теңдеумен анықтайды:  $n$  – ұрпақтардың саны (число поколений).

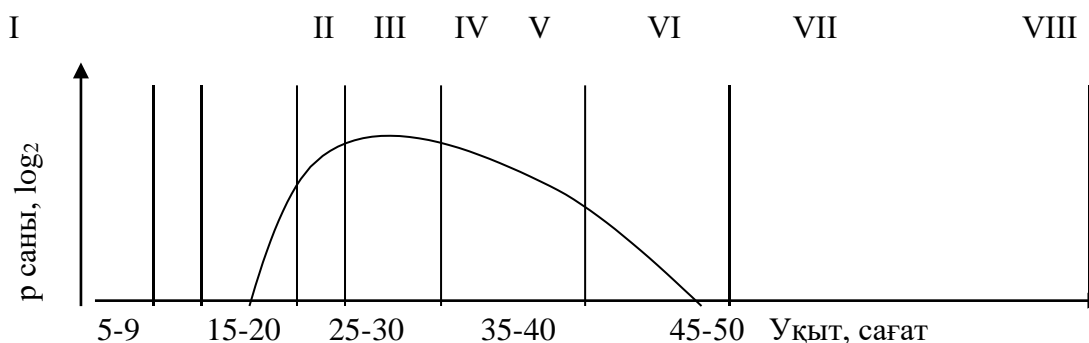
$$V_{cp} = \frac{m_1 - m_0}{t_1 - t_0},$$

$m_0$ -бастапқы биомасса мөлшері;

$m_1$ -зерттелген уақыт сегментінің соңындағы биомасса шамасы.

Бактериялар популяцияның өсу жылдамдылығы өзгермейтін мән болып саналмайды. Популяция дамуының келесі кезегімен өтетін сатылары (стадиялары) болады: лаг-фаза (адаптация фазасы – I); лог-фаза (II, III, IV); стационарлық фаза (керекті өнімнің жиналуы – V); автолиз (VI, VII, VIII).

Бұл фазалар бактерияларды бір қоректік ортадан екінші, әдетте, олардың көбеюіне оптималды болып саналатын, қоректік ортаға ауыстырылуы кезіндегі адаптацияның күрделі процестерін көрсетеді. Лаг-фазаның табиғаты көбісінде келесіге байланысты. Бұл кезеңде белок(ақуыз) синтездейтін жүйенің барлық компоненттердің, соның ішінде ең басты барлық биосинтез процестердің максималды белсенділігін қамтамасыз етуге мүмкіндік беретін рибосомалардың керекті мөлшерін түзу үшін, синтезі жүреді.



**Сурет 1. Үздікті культураның өсу стадиялары**

I – лаг-фаза; II – өсудің оң жеделдетілген фаза; III –; IV – теріс жеделдетілген фазасы; V –стационарлық фаза; VI – жеделдетілген жойылу фазасы; VII – логарифмдік жойылу фазасы; VIII– клеткалардың жойылу жылдамдылығының азаю фазасы.

Үздікті культураның даму келесі сатылары бактериялардың көбеюі жоғары жылдамдылығын көрсетеді. Содан соң, энергия және басқа да өмір сүруге маңызды метаболиттер көзінің бара-бара таусылуына байланысты, бактериялардың көбею жылдамдылығы төмендейді, ал стационарлық фазада – жаңадан пайда болған клеткалар мен өлген клеткалар тепе-теңдігі байқалады. Соңынан өмір сүруге қабілетті бактериялардың саны біртіндеп азаяды. Бұл бірнеше себептерден болуы мүмкін – энергия және басқа өмір сүруге маңызды метаболиттер көзінің азаюынан, ортаның рН және  $\gamma\text{H}_2$  мәндерін дұрыс реттеу мүмкін болмауынан, өсуді тежейтін метаболизм өнімдерінің жиналуынан және т.б., мүмкін болған, факторлар әсерінен. Сөзсіз, бактериялар популяциясы – таусылуы кері әсер көрсететін ортаға өте тәуелді болып келген өзінің өсуін өзі реттейтін жүйе. Өмір сүруге қабілетті клеткалар, осындай ортадан жаңа қоректі ортаға орналастырған соң, популяцияның даму бүкіл циклін толығымен қайтадан қайталайды.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 23-беті

Микроорганизмдерді (сонымен бірге басқа өнеркәсіптік және лабораториялық биообъекттерді) зерттеу тек микроскоп көмегімен орындалады. Ол үшін жарық микроскопы, қараңғы алаңдағы микроскопия, люминесцентті микроскопия, фаза-контрасттық микроскопия, кейбір жағдайда – электронды микроскоп қолданылады.

#### Тақырып бойынша тапсырма

**Тапсырма 1.** Жазбаша түрде биообъект клеткалардың төменде көрсетілген сатыларда өсуі мен көбеюінің тиімділігін арттыруға мүмкіндік беретін физиологиялық жағдайларды көрсетіңіз. Оларға теориялық дәйектеме беріңіз:

- а) лаг-фазада;
- б) логарифмдік фазада;
- в) стационарлық фазада.

**5. Пәннің соңғы ОН қол жеткізу үшін оқытудың негізгі формалары /әдістері/ технологиялары:** кіші топтарда жұмыс.

**6. Пәннің ОН қол жеткізу деңгейін бақылау түрлері:** ауызша сұрау, тестілеу

**7. Әдебиет 1- қосымшада көрсетілген.**

#### 8. Бақылау сұрақтары:

1. Микроорганизм, культура, штамм, колония және т.б. анықтамасын беріңіз.
2. Микроорганизмдердің таза культураларын бөліп алу әдістері қандай?
3. Биообъектің өсу кинетикасы мен динамикасы қандай? Биообъектілердің өсу периодтары.
4. Қандай сатыда ферментациялық процесті тоқтатып, мақсатты өнімдерді алуды бастаған дұрыс?
5. Микроорганизмдердің және басқа биообъектілердің өсуін қадағалауға мүмкіндік беретін қандай факторлар бар?
6. Биотехнологиялық өндірісте қолданылатын қандай қоректік орталарды білесіз? Олардың құрамын атаңыз.
7. Бастапқы компоненттердің сапа критерийлері.
8. Биообъектің культурасын микроскоппен зерттеу қалай жүргізіледі? Қандай мақсатта?
9. Микроорганизмдер культурасын сақтау қалай жүргізіледі?

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 24-беті
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар		

## № 5 сабақ

- Тақырыбы:** Гендік инженерияның негіздері. Геннің бастапқы құрылымы. Гендік инженерияның негізгі әдістері. Будандастыру Поликлонды және моноклонды антиденелердің алынуы және олардың қасиеттері. “In vivo” тәжірибесінде генетикалық қайта құру.
- Мақсаты:** Гендік инженерияның негіздері. Гендік инженерияның негізгі әдістері. Будандастыру Поликлонды және моноклонды антиденелердің алынуы және олардың қасиеттерімен білім алушыларды таныстыру.

### 3. Оқыту міндеттері:

#### Білім алушы білуі керек:

- молекулалық генетиканың жалпы түсініктерін: геннің біріншілік құрылысын, геннің реттеуші және құрылыстың бөліктерін, «үндемейтіннің гендерді, генетикалық код және т.б.
- гендік ақпаратты тасымалданып берілуі, оның механизмін;
- гендік инженерияның әдістерін: мутагенез туралы түсінік, мутагендердің түрлерін, олардың әсер етуі механизмін, мутацияның негізгі типтерін, мутагенез әдістің кемшіліктерін және артықшылықтарын;
- сұрыпталу әдісін – мутанттардың скринингін, бағалы мутанттардың генетикалық тұрақтылығын сақтау проблемаларын;
- “жасушалық” инженерия әдісінің мәнін, микроорганизмдердің селекциясындағы гибридизациясы;
- гибридомалық технологиясын: жоғарғы организмдердің (жануарлар мен өсімдіктердің) соматикалық гибридтердің алынуын, олардың ерекшеліктерін, пайдалану салаларын, кемшіліктері және артықшылықтарын;
- поликлонды және моноклонды антиденелердің алу технологиясын;
- “in vivo” әдісінің тәжірибелерінде генетикалық қайта құруын: жүргізу әдістемесін, артықшылықтары және кемшіліктерін;
- плазмидалардың жалпы сипаттамасын;
- транспозон туралы жалпы түсінік.

#### Білім алушы істей білуі керек:

- Гендік инженерия, ұлпа культурасы, биотехнология саласында ғылыми, әдістемелік және анықтамалық әдебиеттерді пайдалану.
- Гендік инженерия және биотехнологияның жетістіктер арасындағы қарым-қатынасты жүргізу.

### 4. Тақырыптың негізгі сұрақтары:

#### а) базалық білім бойынша:

1. Микробиология. Микроб жасушаның құрылысы (саңырауқұлақтар, қарапайымдар, бактериялар, вирустар).
2. Молекулалық генетиканың негіздері.
3. Дайын дәрілік түрлердің технологиясы: таблетка, ампулалардағы инъекцияға арналған ерітінділер, жағар майлар және т.б.

#### б) сабақ тақырыбы бойынша

1. Биотехнологияның ғылым ретінде анықтамасы.
2. Биотехнологияның объектітері. Олардың ерекшеліктері.



O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 25-беті

3. Гендік инженерияның негіздері: молекулалық генетиканың жалпы түсінігі. Геннің біріншілік құрылысы.
4. Геннің реттеуші және құрылысты бөліктері, “үндемейтін” гендер.
5. Генетикалық ақпараттың тасымалдануы (трансформация, трансфекция, конъюгация, трансдукция)
6. Гендік инженерияның әдістері: мутагенез, сұрыптау әдісі – мутанттардың скринингі. Мутагендердің түрлері, олардың әсер ету механизмі. Мутациялардың негізгі түрлері. Бағалы мутанттардың генетикалық тұрақтылығын сақтау проблемасы.
7. “In vivo” әдісіндегі генетикалық қайта құру әдісі: жасушалардың қосылысу әдісі (гибридизация), оның артықшылықтары және кемшіліктері. Плазмидалардың жалпы сипаттамасы. Транспозондар туралы жалпы түсінік.
8. Гибридомалық технологиясы. Жоғарғы организмдердің (өсімдік, жануар) соматикалық гибридтері.
9. Гендік инженерияның және молекулалық биологияның адам мен жануарлардың ауруларын емдеу және алдын-алу үшін медицина, фармация және ветеринария саласындағы жетістіктері.
10. Гендік инженерия саласындағы ғылыми-ізденіс жұмыстарды жүргізудің жағдайлары.

### **АҚПАРАТТЫҚ ДИДАКТИКАЛЫҚ БЛОК**

Биотехнологиялық басты ғылыми-тәжірибелік бағыты ретінде гендік (генетикалық) инженерия болып табылады. Гендік инженерияның XX ғасырдың 70-ші жылдарында дербес ғылым ретінде бөлінуі білімдердің бұрыннан жиналып толықтануына логикалық негізделген. Соңғы 30-40 жыл ішінде генетикалық инженерияның дамуына молекулалық биология, жасушаның биологиясы, ботаника, вирусология, микроорганизмдердің генетикасы, химия және т.б. ғылымдардың жетістіктері белгілі роль атқарды. Бұл жағдай микробиологиялық өнеркәсібінде өнімділігі төмен «жабайың микроорганизмдерді керекті өнімдердің продуценттер ретінде қолданылуына байланысты. Осындай штаммдар негізінде өндірісті ұйымдастыру, әдетте, рентабельсіз (пайдасыз) болады. Антибиотиктердің ашылуына байланысты синтетикалық процессін орындайтын кейбір микроорганизмдер туралы айтуға болады. Дәл сол кезде эффективтілігі жоғары, яғни өнімдерді максимум түрде синтездеуге қабілетті, штаммдарды іздестіру мақсат қойылды.

Антибиотиктердің ашылу уақытына генетика гендерді қайта құру күшті технологияға – мутагенезге – ие болды. Бұл әдіс микроорганизмдермен, яғни әртүрлі өнімдер (антибиотиктер, ферменттер және т.б.) биосинтезінің продуценттермен селекциялық жұмыстарды жүргізу негізі болды. Айтып кетуі керек, 30-40 жыл арасында ең жақсы продуценттерді таңдап алу тиімділігі өте жоғары нәтижелерді көрсетті. Мысалы, пенициллиннің синтезі бойынша өнімділігі 300-400 есе, лизиннің өнімділігі 400-500 есе артты. Алынған нәтижелер бірқатар биосинтетикалық өнімдердің өз бағасын едәуір төмендетуге мүмкіндік берді. Енді олар медицина іс-тәжірибесінде, ветеринарияда, тамақ өнеркәсібінде, ауыл шаруашылығында кең қолданылады.

Жасушада басты рольді ядро, бактерияларда оның аналогы және вирустарда – шартты ядро ойнайтыны белгілі. Ядроның (немесе нуклеотидтің) тұрақты компоненті ретінде ДНК болып табылады, ол хромосоманың құрамына кіреді (латынша chroma – боялған, түсті, soma – грек. – дене). Әр хромосоманың құрамына ДНК-ң тек бір молекуласы кіреді. ДНК-ң

молекуласында тізбекті ретімен өзін қайта жасайтын (самовоспроизведение) дискретті (discretus

– латынша – бөлектелген) бірліктер, яғни гендер (цистрондар) топталған. Цистрондарэлементарлы биотехнологиялық функцияға ие.

### Геннің біріншілік құрылысы

Белгілі ген хромосома құрамында өзінің аллеломорфпен (allelus – грек - өзара) бірге бір локус алады (locus – латынша - орын). Аллеломорфты ген – бір геннің басқа түрі. Бір локустың екі аллельді гендердің өзара ерекшелігі: олардың біреуі доминантты, ал екінші рецессивті болып келеді. Әдетте, геннің жабайы (нормалды) аллель мутантты аллельге қарай доминантты болады.

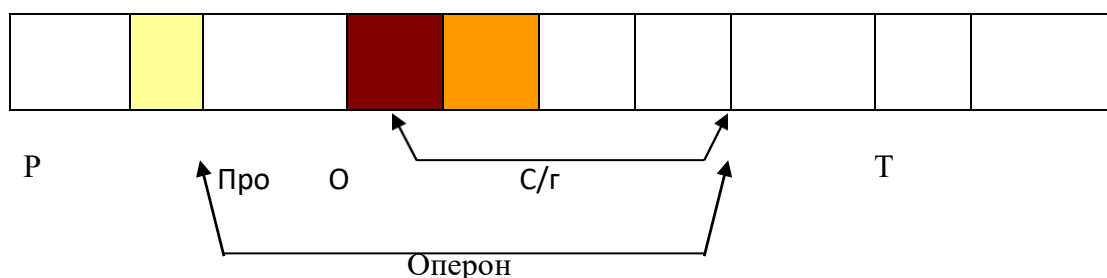
Мутация – бұл геннің ұрпақтарға берілетін кенет өзгеруі.

Ген бірнеше мың қос нуклеотидтерден тұрады. Соның ішінде бір мутацияға бір, немесе жүз, немесе мың нуклеотидтер бірден ұшырау мүмкін. Сонда оны (оларды) мутацияның бірлігі немесе мутон деп атайды.

Рекомбинацияның бірлігі (рекон) ретінде бөлек муклеотид болып табылады.

Келесіні айыруы керек (сүрет № 1):

- құрылыстық гендер. Олар әр жеке белокты молекуланың синтезіне жауапты.
- реттеуші гендер (ген-регуляторлар), олар цитоплазмалық өнімдер-репрессорлардың (repressio – басу, латынша) синтезін белгілейді. Ал өнімдер-репрессорлардың белсенділігіне құрылыстық гендердің өзінің функциясын орындау қабілеті тәуелді, яғни репрессорлардың белсенділігі жоғарылаған сайын құрылыстық гендердің негізгі функциясы басылады;
- операторлар – бұл хромосомада құрылыстық гендердің қасында орналасқан учаскілер, осы генетикалық элементтер репрессорлардың әсер ету орны болып келеді.
- оперон – оператордың бақылауында тұратын құрылыстың гендердің біріккен тобы;
- терминаторлар – олар ақпараттың транскрипциясын (қайта көшіру) басады (тоқтады, болдырмайды) және белоктың синтезін үзеді.
- промоторлар (немесе инициаторлар) – операторлардың алдында орналасады және транскрипцияның бастапқы нүктелері болып табылады.



Сүрет 1. P – ген-реттеуші; Про – промотор; O – оператор; C/г – құрылыстық гендер; T – терминатор

ДНК құрамы өте баяу өзгереді, егер, мысалы, мутация нәтижесінде кейбір бөлек негіздердің алмасуы пайда болса. Осындай мутациялардың әсері кумулятивті, яғни жиналған түрде болады. Бақыланбайтын мутациялар әрдайым жүреді, оларсыз жер бетіндегі өмір, мысалы, амеба немесе бактерия деңгейінде тоқтап қалатын еді.

ДНК (РНК) құрамында негіз қалайтын генетикалық ақпарат спецификалық (ерекшеленген) белокты молекулалардың синтезінде іске асады.

Генетикалық код – бұл полипептидті тізбек және ген (цистрон) арасындағы сәйкестігін анықтауға мүмкіндік беретін, нуклетидтер тізбекті кезектілігі мен

аминқышқылдар тізбектік ерекшелігі арасындағы эквиваленттік жүйесі. Үш нуклеотидтің жинағы – триплет, немесе кодон деп аталады, ол бір белгілі аминқышқылға сәйкес болады.

Ал іс-тәжірибеде әр жеке аминқышқылға біреуден көп кодон сәйкес болуы мүмкін, бұл жағдайда кодты «вырожденный – теріс туылған», ал генді – “үндемейтін” деп атайды. Ол ДНК құрылысында кездейсоқ өзгерістерден клетканы сақтайтын генетикалық қор болып табылады.

Код, негізінде, универсалды болып келетіні дауылсыз дәлелденген, яғни әр түрлі организмдердің жасушалары және организацияланған бөлшектер (вирустар) бір “кодтық” сөздігіне ие, бірақ оның ішінде кейбір қосымшалар болуы мүмкін. Кодтық универсалдылығының арқасында генді инженерия теориялық және іс-тәжірибелік дамуын алды.

Генетикалық ақпарат келесі жолмен тасымалданады: **ДНК РНК → ақуыз.**

Ақпараттың РНК-дан ДНК-ға тасымалдануы мүмкін, мысалы: ретровирустарда, СПИД-вирусында, бірақ ешқашан да белоктан РНК-ға қарай тасымалданбайды.

ДНК-дан ДНК-ға (немесе РНК-дан РНК-ға қарай вирустарда) генетикалық ақпараттың тасымалдануы репликация немесе өзін екі есейту деп аталады.

#### **Мутагенез туралы түсінік**

Мутагенездің негізінде микроорганизмдердің өзгеруі жатады, сондықтан микроорганизм-дермен жұмыс істеу кезінде бір данасы (особь) емес, популяциясы объект ретінде қолданылады.

**Популяция** – бұл клеткалардың кездейсоқ еркін қиылысып өсуіне байқалатын кедергілері жоқ белгілі жағдайларда бірқатар үрім-бұтақ түрде өмір сүретін бір түрдің көптеген клеткалары. Бір популяциядағы жасушалар генетикалық бағдарламаның біртектілігімен және генетикалық ақпаратпен еркін өзара алмасу мүмкіндігімен сипатталады.

Популяцияның негізгі көрсеткіштері:

- тығыздығы - яғни көлем немесе аудан бірлігіндегі жасушалар саны;
- өсімі – уақыт бірлігінде пайда болатын жаңа жасушалар саны;
- жойылу – уақыт бірлігінде жоқ болатын клеткалардың саны.

Популяцияның сандық көрсеткіштің өзгеруі өніп өсу қисығымен немесе тірі қалу қисығымен көрсетіледі.

Микробтың **культурасы таза** болып саналады, егер үрім-бұтақ арасында мүлдем айырмашылықтары жоқ болса және олардың арасында туысқандық байланыстарды белгілеуге болмаса. Таза культуралар (популяция ретінде) генетикалық зерттеулер үшін аз немесе мүлдем жарамайды. Зерттеулерді, әдетте, клонды культураларда жүргізеді.

**Клон** – бұл жыныстан тыс өніп өсу нәтижесінде пайда болатын тұқымы біркелкі жасушалардан тұратын культура. Бірақ саңырауқұлақтардың (біржасушалық төменгі) клонды культурасын алу қиын болады, себебі олардың жасушалары көп ядролы болуы мүмкін.

**Мутация** – ағза реакциясы нормасының генотипті және қайтымсыз өзгеруі.

Ағза **реакциясының нормасы** – түрдің әртүрлі жағдайларда өмір сүру кезінде фенотиптің көрінісі.

**Фенотип** – нақтылы сыртқы жағдайларда байқалатын ағза нышандардың (белгілерінің) белгілі жинағы.

Мутацияны туғызатын факторларды мутагенді факторларды немесе **мутагендер** деп атайды.

Химиялық мутагендер: этилен туындылары, уретандар, алкилсульфонаттар, иприттер, этилениминдер және т.б.

Физикалық мутагендер: саулелер (ионизацияланған  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -саулелер; ультракулгінсаулелер), ультрадыбыс, жоғары  $t^0$ -ра және т.б.

Биологиялық мутагендер – бактериялардың вирустары (фагтар, яғни бактериофагтар).

Мутагендер әсерінен тұқым қуалаушылық түрде өзгерген жасушаларды “мутантты жасушалар”, ал олардан алынған культураларды “мутант” деп атайды.

Мутациялар болады;

- индукцияланған (бақыланатын немесе бағытталған);
- кездейсоқ (спонтанды, яғни бақыланбайтын немесе бағытталмаған),

олар табиғи жағдай-да экспериментатордың қатысусыз жүреді.

Клеткалардың генотиптік өзгеруінің өмір сүру ортаның жағдайына адекваттылығы адаптация арқылы табиғи сұрыпталу барысында бағаланады, себебі мутанттар өмір сүруге қабілетті және қабілетсіз болуы мүмкін.

Мутациялардың түрлері:

- тұқым қуаламайтын модификациялар;
- ұзақ уақыт тұқым қуалайтын фенотипті модификациялар. Олар тек қана

клеткалық құрылыстарға, бірақ вирустарға емес, тән.

Микробтар, жоғарғы ағзалар ретінде туысты, бірақ генотипі бірдей емес жасушалардың арасындағы бар болған тұқым қуалайтын ақпаратты жинақтауға және қайта таратуға қабілетті. Бір клеткада екі әртүрлі клеткадан мутацияға ұшыраған гендерді қиыстыру процесі генетикалық рекомбинация деп аталады. Бұл процесс трансформация, трансфекция, конъюгация және трансдукция кезінде байқалады. Бұл кезде жасушалардың бірігуі нағыз түрде жүрмейді, генетикалық материалдың тек бөлігі ғана реципиент-жасушаға өтеді. Сонда толық емес диплоид – мерозигота (яғни толық емес зигота) түзіледі.

Трансформация – бұл бактериялық донор-жасушадан бактериялық реципиент-жасушаға химиялық таза ДНК-ң ақпаратын тасымалдану жүретін процесі. Реципиент-жасушада рекомбинация нәтижесінде геномның ерекше кезектілігінің орынбасу жүреді.

Трансфекция - бұл компетентті бактериялық жасушаға, ол фагтің ДНК-н жұтқан кезінде, ақпараттың тасымалдану жүретін процесі. Трансфекция кезіндегі компетентті жасушамен фагтің ДНК-н жұту процесі трансформация процессіне ұқсас, бірақ елеулі ерекшелінеді, себебі ДНК-ң фрагментациясы тек қана трансфекция кезінде жүреді. Процесс табиғи жолмен жасушалардың фагты бөлшектерімен залалдануға ұқсас жүреді.

Конъюгация – (лат. conjugatio – бірігу) жынысы әртүрлі бактериялық клеткалардың арасында орнатылған контакт кезінде еркек жасушадан ұрғашы жасушаға генетикалық материалдың толығымен немесе жартылай тасымалдануы процесі.

Трансдукция – фаг көмегімен фагқа сезімтал реципиент-жасушаға бактериялық донор- жасушадан ДНК-ды тасымалдау процесі. Бұл кезде фаг донорлы мен реципиентті жасушалардың арасында (посредник) арада көмекші ретінде болады.

Мутантты жасушаларды алдын-ала өсуін басатын заттардың қатынасуында көбейтеді (сұрыптау әдісі – скрининг қолданылады). Содан соң керекті өнімді артық синтездеу арқылы зат алмасудың бұзылуын жеңген ғана мутанттарды (колониялардың формасы мен өлшемдері бойынша) сұрыптайды.

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA          AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 <b>SKMA</b> -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL          ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 29-беті	

## **Гибридизация – биотехнологияның негізгі әдісі ретінде**

Биотехнологияда микробтық протопласттардың бірігуі негізінде (парасексуальды гибридизация) гибридты жасушаларды алу әдісі кең қолданылады. Биотехнологияның бұл деңгейі “жасушалық” инженерия деп аталады. Осы жолмен гибридті ұрпағында бастапқы жасушалардың потенциалды белсенділігін жоғарылатуға жолы келді.

Мутанттардың скрининг (елеу, таңдап алу, сұрыптау) көмегімен тұрақты метаболизмдік циклдерге қосылу нәтижесінде жеткілікті ұзақ байқалатын модификациялары бар жасушалары сұрыпталынады.

Гибридизация (hibrida - қиыстыру, аралас) бір микроорганизмде әртүрлі штаммдардың тілекке сәйкес (қажетті) қасиеттерді жинақтау үшін қолданатын болды. Әдетте, әртүрлі қарама- қарсы типтерге жататын штаммдарды біріктіреді. Бактерияларда жыныс процесі конъюгация (conjugatio – лат. – бірігуі) деп аталады. Бұл – бір бактериялық жасушадан екіншіге генетикалық материалды тасымалдау тәсілі. Ол бір клеткадан екіншіге ДНК молекуласын тасымалдауға арналған екі клетка арасында ұзын көпірше түзілу арқасында іске асады. Конъюгация кезіндегі бактериялардың жыныс процесі сиымсыздық жүйемен бақылауға алынады.

Көпіршені түзу қабілеті бактериялардың (жыныс процесі) көптеген плазмидаларда кодталған (ақпарат ретінде жазылған). Сол көпірше арқылы олар өздерінің гендерін, кейбір жағдайларда донор-жасушаның гендерін де реципиент-жасушаға тасымалдайды. Донор- жасушаның гендерін тасымалдайтын плазмидалар, осылайша хромосомаларды мобилизациялау қабілетке ие болады. E. coli клеткаларында осындай F-плазмидалар жыныс фактордың ролін орындайды. Олар тек E. coli-дің емес, сонымен бірге туыс энтеробактериялардың (Shigella, Klebsiella, Salmonella, Erwinia) хромосомаларын мобилизациялауға қаблетті, сондықтан оларды әртүрлі тұқымдарға жататын бактериялар арасында гендерді тасымалдау үшін қолдануға болады.

Streptomyces-тің әртүрлі шырайларда қиылысу жүйелері жақсы дамыған, соның нәтижесінде бүгін шығарылатын антибиотиктердің 60% аса түрлерін алуға мүмкіндік болып жатыр, әсіресе оның жақын туыстарында (Nocardia – олар рифамициндерді синтездейді). Penicillium және Cephalosporium синтездейтін антибиотиктердің технологиялық шығымын жоғарлату үшін гибридизацияның парасексуалды циклі қолданылған №

Саңырауқұлақтарда конъюгациямен (вегетативті жасушалардың бірігуі) қатар қиылысуының басқа да түрлері бар, себебі көптеген микроскопиялық саңырауқұлақтарда нағыз жыныс циклі жоқ. Бұл жағдайда парасексуалды циклі (протопласттардың бірігуі) қолданылады, бірақ оның тиімділігі төмен.

### **Гибридомды биотехнология**

Гибридома – бұл гибридизация, яғни конъюгация немесе басқа жолымен екі клетканың бірігуі нәтижесінде алынған клетка.

### **Жоғарғы организмдердің соматикалық гибридтері**

#### **1. Өсімдік жасушалардың (клеткалардың) соматикалық гибридтерді алу**

Өсімдіктердің соматикалық клеткаларды протопласттарды біріктіру әдісімен (өсімдіктердің ұлпа және жасушалар культурасын алу әдісі – Лекция № 9) гибридизациясын орындау үшін келесі операцияларды жүргізу керек:

1. Протопласттарды бөліп алу.
2. Біріктіруді орындау
3. Клетка қабырғаларын регенерациялау (қайта құру).
4. Толығымен гибридті ядро алынғанша ядролардың бірігуін орындау.
5. Гибридті жасушаларды (клеткаларды) көбейту.

## 6. Бүтін өсімдікті регенерациялау.

Өсімдіктер протопласттардың бірігуін орындау, жалпы айытқанда, күрделі емес. Бірақгибридті жасушаларды (клеткаларды) көбейту процессі және бүтін өсімдікті регенерациялау

қиындықтар туғызады. Бірақ қазіргі кезде мутантты өсімдіктер, яғни соматикалық гибридтер алынды.

### 2. Жануарлар жасушалардың (клеткалардың) бірігуі

Жануарлар клеткаларын бірігуін орындау және сүтқоректілердің клеткаларының бір түр ішінде және түрлер арасындағы гибридтерді алу микроорганизмдер және өсімдіктермен салыстырғанда оңайырақ болады, себебі сүтқоректілер клеткаларында біріктірудің алдындажою керек болатын клетка қабырғалары жоқ.

Ескерту керек: Өсімдік клеткаларының бірігуі кезінде гибридті өсімдік алынады, ал сүтқоректілердің клеткаларын біріктіру кезінде гибридті клетка алынады (яғни бүтін жануар алынбайды).

Гибридизация әдісі – моноклонды антиденелерді алу негізінде жатады.

### **Моноклонды және поликлонды антиденелер**

Гомогенді (моноклонды) антиденелерді алуға мүмкіндік беретін гибридомалар технологиясын зерттеп ашудың алдында клиникалық медицинаның дамуына үлкен әсер “кәдімгі” (поликлонды) антиденелер көрсетті. Бұл кезде керекті антиденелерді көп мөлшерде алу иммунды жауаптың алдын-алу мүмкін еместігі қиындық туғызған және олардың титрі, қиыстырылған реакциялар сияқты, жануардан жануарға өткенде, сонымен бірге сарысу бірінші партиядан екінші партиясына дейін өзгеріп тұрған. Бұл келесіге негізделген: белгілі антиген антиденелердің бір жинағының түзілуін туғызған.

**Антиденелер** – бұл антиген енгізгенде ағзада жауапты түрде түзілген гликопротеидтер. Олар иммуноглобулиндер классына жатады, құрлысы бірдей дерлік болады және әртүрлі антигендерді байлауға қабілетімен ерекшелінеді. Медициналық іс-тәжірибеде γ-классының антиденелері (IgG, IgM, IgA, IgE, IgD) қолданылады.

Сүтқоректілердің клеткаларын біріктіру әдісін қолдану нәтижесінің бірі өте тез биотехнологияда пайдалануды тапты – миелома\* клеткаларының қатысымен гибридизациялау арқылы алынған клеткалардың (гибридомалар) бір жинағы. Олардың көмегімен моноклонды антиденелерді алуға болады. Бұл әдісті Кембридж-де Мильштейн қызметкерлермен бірге жасап қолдануға ұсынды. Осы әдіс “ажалсыз”, яғни ағзаның иммунды статусына жауапты, антиденелерді түзетін нормалды лимфоциттердің миелома клеткалармен бірігуі арқасында түзілген, клеткаларды жасауға негізделген. Осындай әдіспен моноклонды антиденелердің әр жеке жағдайда (әр жеке ауру үшін) тек бір түрін алады. Оларды қолдану салалары әр түрлі: вирусты және онкологиялық аурулардың диагностикасында, жұқпалы аурулардың қоздырғыштарын анықтауда (идентификацияда), ағзалардың трансплантациясында, ақ уыздарды иммун-адсорбция әдіспен тазартуда, интерферондарды тазартуда және т.б.

Ескерту: **Миелома\*** - бұл иммунды жүйенің қатерлі ісіктер. Олар лимфоциттер линиясының бақылаусыз пролиферациялану (көбею) нәтижесінде дамиды. Бұл кезде көп мөлшерде миеломалық белок-антиденелердің тек бір типі синтезделінеді. Олар аномалды имуноглобулиндер деп аталынады. Миеломды белоктар – антиденелерді құрылымдық зерттеу үшін қолайлы нысана, себебі олар қатерлі ісікті плазмалы клеткалармен (бір қатерлі қайта туылған клетканың ұрпақтарымен) түзілетін құрылымды-гомогенді антиденелер болып табылады. Басқаша айтқанда, миеломалар моноклонды антиденелердің табиғи продуценттер болып табылады.

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 <b>SKMA</b> -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 31-беті	

Моноклонды антиденерді алу негізінде, жоғарыда айтылғандай, гибридмалар технология сы (“клеткалық” инженерияның деңгейі) жатады. Бұл кезде (адамның перифериялық қаннан, көмекей бездерінен немесе көк бауырынан бөліп алынған) В-лимфоциттердің және сүтқоректілердің (тышқандардың, егеуқұйрықтардың, адамның) миелома клеткаларының гибридизациясын жүргізеді. Олардың бірігуі, мысалы, полиэтиленгликоль көмегімен

орындалады. Түзілген гибридома моноклонды антиденелерді синтездеп шығаруға қаблетті болады. Антиденелер өндірісінде биотехнологиялық процесс гибридомалық клеткаларды инкапсулаланған түрде өсіру әдісін қолдануға негізделген.

Капсулаларда клеткалардың тығыздығы (саны) белгілі деңгейге жеткенде антиденелер қарапайым тәсілдермен бөліп алынады және тазартылады. Осындай жолымен гомогенді (моноклонды) антиденелердің мүлдем шексіз мөлшерін алуға мүмкін болады.

#### **«In vivo» генетикалық қайта құру**

«In vivo» эксперименттік зерттеу 1969 ж. Бэквитц Дж. және Шапиро И. ДНК-ң (гендердің) арнайы бөлінген фрагменттік зерттеу ойы генетикалық инженерияның дамуына үлес қосты. Олар E. coli-дің лактозды гендерді химиялық таза күйінде бөліп алды. Гендік инженерия, 1972 жылдан П. Берг өзінің әріптестерімен бірінші рекомбинантты ДНК-ң алғанда, дербес салаға бөлінді. Дж. Бекуит (Дж. Бэквитц) әріптестерімен E. coli-дің химиялық таза лактозды генін бөліп алған уақыттан келе микробтық клеткаларының ұрпақты аппаратына инсулиннің, адамның соматотропты ген гормонның (өсу гормонның) және т.б. гендерін енгізуге жағдай болды.

Гендік инженерияның құрылуында үлкен рольді, ең алғаш Жаноб, Бренер және Кузэн қалыптастырған репликация моделі ойнады. Анықтау бойынша әрбір генетикалық құрылыс (хромосома, плазмида, бактериофаг) репликацияның бірлігі – репликон ретінде болады. Бұл гипотеза бойынша, неге жасушаға трансдукция немесе трансформация кезінде тасымалданған ДНК фрагменттері, егер олар хромосомаға қосылмаса және өзінің репликация аппаратының бақылауына түспесе, өз бетінше репликацияланбайтынын түсінуге болады. Плазмида немесе фагтың ДНК-ң құрамында бөтен гендерді клондау өзінің репликация аппараты қамтамасыз етеді. Осындай молекулалар, өзіндік репликация аппаратын алып жүретін, векторлар деп аталады (vehicle – вектор).

Бактериялардың қасиеттері, биотехнология көзқарасынан қызықтық туғызатын, 1-ші лекцияда айтылғандай, плазмидалар көмегімен кодта жазылады. Плазмидалардың жалпы қысқаша сипаттамасы № 1 сабақтың ақпараттық бөлігінде берілген. Плазмидалар – хромосомалық ДНК-ға тәуелсіз бактерия клеткалардың ұрпағына тұрақты түрде өтетін, ДНК- лардың сақиналы молекулалары. Гендік инженерияда плазмидалар керекті гендерді клондау

үшін қолданылады. Плазмидалардың молекулалық массасы – 100-ден 200 мың-ға дейін. Ең майда плазмидалар орташа өлшемдегі 1-2 белокты кодтайды, ірілеу – 300 және оданда аса ақ уыздарды (белоктарды) кодтайды.

Қиыстыру кәдімгі жүйелерде генетикалық алмасуға қарсы болатын кедергілерді жеңу үшін протопласттарды (клетка қабырғылары жойылған жасушалар) біріктіру әдісі биотехнологияға кеңінен енгізілген.

#### **Тақырып бойынша тапсырма**

Тақырыптың бақылау сұрақтарын талқылап болған соң білім алушытер келесі тапсырманы орындау керек:

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 32-беті
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар		

**Тапсырма 1.** Берілген варианттар бойынша тест сұрақтарына жауап беріңіз

**5. Пәннің соңғы ОН қол жеткізу үшін оқытудың негізгі формалары /әдістері/ технологиялары:** кіші топтарда жұмыс.

**6. Пәннің ОН қол жеткізу деңгейін бақылау түрлері:** ауызша сұрау, тестілеу

**7. Әдебиет 1- қосымшада көрсетілген.**

**8. Бақылау сұрақтары:**

1. Молекулалық генетиканың жалпы түсініктерінің анықтамасын беріңіз. Геннің біріншілік құрылысы қандай, қандай бөлшектерден тұрады?
2. Геннің реттеуші бөліктерінің функциясы неде?
3. Геннің құрылыстық бөліктерінің қызметі неде?
4. Оператор, оперон, терминатор, промотор деген түсініктердің анықтамасын беріңіз.
5. “Үндемейтін” гендердің функциясы неде?
6. Генетикалық код дегеніміз не?
7. Генетикалық ақпарат қандай бағыттарда тасымалдану мүмкін?
8. Генетикалық ақпараттың тасымалдану механизмдері қандай? Трансформация дегеніміз не? Трансфекция дегеніміз не? Конъюгация дегеніміз не? Трансдукция дегеніміз не?
9. Популяцияға анықтама беріңіз. Оның негізгі сипаттамалары қандай?
10. Микробтың таза культурасы, клон деген түсініктерге анықтама беріңіз.
11. Мутация деген түсінікке анықтама беріңіз. Ағза реакциясының нормасы дегеніміз не? Фенотип дегеніміз не?
12. Қандай мутагендерді білесіз? Оларға қысқаша сипаттама беріңіз.
13. Мутациялардың механизмі бойынша қандай түрлері болады?
14. Мутациялардың қандай негізгі түрлері болады? Бұл кезде қандай мутанттар түзілуі мүмкін?
15. Мутагенез және сұрыптау әдісі (мутанттардың скринингі) бірге жүргізудің маңызы неде? Олардың артықшылықтары мен кемшіліктері неде?
16. Бағалы мутанттардың генетикалық тұрақтылығын сақтау проблемасы неде?
17. “Жасушалық” инженерияның әдісінің, яғни жасушалардың қосылысу (бірігу) әдісінің - гибридизацияның мәні неде? Оның артықшылықтары және кемшіліктері неде?
18. Плазмидалардың жалпы сипаттамасын толығымен беріңіз. Олардың вирустардан айырмашылықтары неде?
19. Гибридомалық технологиясы мәні неде? Өсімдіктердің соматикалық гибридтері қалай алынады? Жануар клеткаларының соматикалық гибридтері қалай алынады? Өсімдіктер және жануарлар клеткаларының соматикалық гибридтері қалай ерекшелінеді?
20. Поликлонды антиденелер қалай алынады? Олардың кемшіліктері неде?
21. Моноклонды антиденелер қалай алынады? Олар қалай қолданылады?
22. “In vivo” әдісіндегі генетикалық қайта құру әдісінің мәні неде? Оны жүргізу әдістемесі қандай? Оның артықшылықтары және кемшіліктері неде?



O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 <b>SKMA</b> -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- 87 беттің 33-беті	(2023-2024)

## № 6 сабақ

- 1. Тақырыбы:** Амин қышқылдарының препараттары, алу әдістері, қолдану аумағы. Өндіруші штаммдарды өсіру және жобалау. Биосинтездің реттелуі.
- 2. Мақсаты:** Ақуыздарды, табиғи және жартылай синтетикалық аминқышқылдарды алу технологиясының тәсілдерімен және олардың өндірісте шығарылу ерекшеліктерімен білім алушыларды таныстыру.

### 3. Оқыту міндеттері:

#### білім алушы білуі тиіс:

- аминқышқылдарды микробиологиялық тәсілімен алу өндірісінің артықшылықтарын;
- аминқышқылдарды түзетін микроорганизм-продуценттердің зат алмасуын реттейтін жүйесін өзгерту жағдайларын;
- ауксотрофты микроорганизмдер туралы түсінік;
- биотехнологиялық өндірісте аминқышқылдарды алу 1-ші тәсілін;
- биосинтезбен аминқышқылдарды алу 2-ші тәсілін;
- биотехнологиялық өндірісте аминқышқылдарды алу 3-ші тәсілін;
- аминқышқылдардың медицинада қолданылуын;
- аминқышқылдар препараттарының шығарылу формаларын;
- пептидтер және пептидті препараттар туралы түсінік, оларды гидробионттар негізінде алынуын.
- рекомбинантты ақуыздар технологиясы.

#### білім алушы істей білуі тиіс:

- биотехнология гендік инженерияға және ұлпа культураларына, салаларына арналған ғылыми, әдістемелік және анықтама әдебиеттерін қолдану;
- клетка ішінде және клеткадан тыс жиналатын аминқышқылдарды алу жалпы принципіалды технологиялық схемасын құрастыру, ферментациялық және басқа да технологиялық құрал-жабдықтарды дұрыс таңдау;
- ферментациялық процесті сипаттайтын негізгі көрсеткіштерінің бақылауын дұрыс жүргізу;
- биотехнология және гендік инженерия саласындағы жетістіктері мен арасындағы байланысты белгілеу.

### 4. Тақырыптың негізгі сұрақтары:

#### негізгі білім бойынша:

1. Микробиологиялық объекттердің негізгі топтары: бактериялар, саңырауқұлақтар және т.б.
2. Микробиологиялық объекттерді өсіру қолайлы физиологиялық жағдайлар.

#### сабақ тақырыбы бойынша:

1. Аминқышқылдарды биотехнологиялық тәсілімен алу өнеркәсіптік өндірістің дамуы.
2. Аминқышқылдарды түзетін жаңа штамм-продуценттерді іздестіру және зерттеу негізгі міндеттері.
3. Аминқышқылдарды микробиологиялық тәсілімен алу өндірісінің артықшылықтары.
4. Аминқышқылдарды түзетін микроорганизм-продуценттердің зат алмасуын реттейтін жүйесін өзгерту жағдайлары.
5. Ауксотрофты микроорганизмдер туралы түсінік.
6. Биотехнологиялық өндірісте аминқышқылдарды алу үш тәсілі.
7. Аминқышқылдардың медицинада қолданылуы, аминқышқылдар препараттарының шығарылу формалары.
8. Пептидтер және пептидті препараттар туралы түсінік.
9. Аминқышқылдар мен пептидті препараттардың гидробионттарды қолдану арқылы өндірістің даму перспективалары.
10. Ақуызды препараттар өндірісінің дамуы.

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 34-беті	

## АҚПАРАТТЫҚ ДИДАКТИКАЛЫҚ БЛОК

Аминқышқылдар (серотонин, аспарагин, гистидин, глицин, глутамин и глутаминовая кислота, изолейцин, лейцин, метионин, пролин, тирозин, триптофан, фенилаланин, цистеин)

медицинада операциядан кейін терапияда, ОЖЖ (ЦНС), бауыр ауруларын, асқазан мен 12-елі ішектің күйік жарасын емдеуде кеңінен қолданылады.

Аминқышқылдардың өнеркәсіптік өндірісі биотехнологияда ерекше орын алып отыр. Әр жылда әлемде, мысалы, глумин қышқылының өндірісі 800 000 тоннаға дейін, лизиннің – 200 000 тоннаға дейін жетеді. Аминқышқылдардың бір қатары (валин, лейцин, изолейцин, лизин, метионин, треонин, триптофан и фенилаланин) ауыстыруға болмайтындарға жатады және басқа аминқышқылдармен бірге іс-тәжірибелік медицинада қолданылады.

Кейбір аминқышқылдары тағам өнеркәсіпте қоректі қоспалар (аланин, аспарагиновая кислота, глицин, лизин) ретінде, антиоксиданттар ретінде(цистеин, метионин), хош иісті (глутаминовая кислота, глицин) және дәмдік заттар (глицин) ретінде, ауыл шаруашылықта – жем қоспалар (лизин, треонин) ретінде, химиялық өнеркәсіпте – полимерлердің синтезінде және косметикалық құралдардың өндірісінде бастапқы заттар ретінде қолданылады.

Аминқышқылдарды табиғи шикізаттан да (өсімдіктердің ақуыздарың гидролиздеу арқылы), сонымен бірге химиялық, микробиологиялық және ферменттік синтезбен де алуға болады. Химиялық синтезде ары қарай өндеуді талап ететін рацемат-өнім (рацемат – солға және оңға айналдыратын изомерлердің суммасы) түзіледі, ал микробтық синтез бен ферменттік өндеу жолы оптикалық таза аминқышқылдарды алуға мүмкіндік береді.

Өнеркәсіптік көлемде аминқышқылдарды, негізінде, ақуыздық гидролизаттардан экстракциялау жолымен немесе спора түзбейтін топырақта өсетін екі грам-оң бактериялардың (*Corynebacterium* немесе *Brevi bacterium spp.*) метаболизм өнімдерін тазарту арқылы алады. Әдетте осы микроорганизмдердің өнімділігін жоғарлату үшін белгілі аминқышқылдарын түзуге қабілетті штамм-суперпродуценттерді мутагенез және ары қарай сұрыптау арқылы іздестіреді, бірақ штаммдарды алу осындай тәсілі көп уақыт талап етеді және оның тиімділігі төмен.

Альтернатива ретінде – белгілі биохимиялық реакцияларының басты ферменттерді кодтайтын спецификалық гендерді бөліп алу және өзгерту, мысалы, *Corynebacterium* бір түріне жататын *C. glutamicum*-мен синтезделетін триптофан аминқышқылын алу гендік-инженериялық тәсілі. Ол үшін *C. glutamicum*-ның жабайы түрінің клеткасына триптофанның синтезін шектейтін антранилатсинтетаза ферменттің түзілуін кодтайтын геннің копиясы енгізілген. Триптофан биосинтезінің жоғары деңгейіне жету үшін *C. glutamicum* клеткаларына үш басты ферменттердің (3-дезоксид-Д-арабиногептулозонат-7-фосфатсинтетаза, антранилатсинтетаза және антранилатфосфорибозилтрансфераза) модификацияланған гендерін енгізді. Аминқышқылдарды синтездеу үшін альтернатива клеткалар ретінде *E.coli* клеткаларын қолдануға болады.

Микроорганизмдер қатысымен жүретін көптеген өндірістік процестердің құпиясы – қоректі ортаның жағдайларын өзгерту болап табылады, дәл соның есебінен керекті өнімнің асқын синтездеуін қамтамасыз етуге болады. Метаболизмнің қажетті дисбалансына келесі жолдарымен жетуге болады:

- а) субстраттың концентрациясы, ортаның рН мәні, өнімнің концентрациясы сияқты факторларды эмпирикалық жолымен өзгерту арқылы;
- б) немесе қоректі ортада басқа заттардың (металлдар иондарының, органикалық қоспалардың) мөлшерін шекті (критический) деңгейлеріне жеткізу жолымен.

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 35-беті
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар		

**1-тәсіл.** Аминқышқылдарды өндірісте шығару үшін бактериялар 50-ші жылдардан бастап қолданып жатыр. Штамм-продуценттерді бара-бара генетикалық әдістермен жақсартып турды: ауксотрофты мутанттарды және реттеуші қасиеттері өзгерген мутанттарды бөліп алу арқылы, себебі аминқышқылдардың көп мөлшерде түзілуін қамтамасыз ету үшін бәрі-бір зат алмасу процестерді реттеу жүйесін өзгертуі керек. Ол үшін келесі жолдарды қолдануға болады:

- а) биосинтездің кейбір жоолдарында субстратты пайдалануын және аминқышқылдарды қоректі ортаға бөліп шығаруын стимулдау;
- б) немесе жанама реакцияларды және аминқышқылдардың деградациялану процестерді басу.

Аминқышқылдарды түзу көптеген туыстардың бактериялары қабілетті:

*Corynebacterium,*

*Brevibacterium, Bacillus, Aerobacter, Microbacterium, Escherichia.* Оларды өнімділігі өте жоғары, сондықтан өндірістің рентабельділігі де жоғары. Бактериялардың жабайы штаммдардың қатысында L-глутамат, L-валин, DL-аланин, L-глутамин, L-пролин деген аминқышқылдардың өндірісі:

- осы бактерияларға тән метаболизмдердің ерекшеліктерін қолдануға негізделген;
- немесе сыртқы орта жағдайларының өзгеруіне жауап ретінде аминқышқылдардың түзілуін стимулдауға негізделген.

Мысалы, қоректі ортаның құрамы өзгергенде кейбір бактериялар глутаматты 30 мг/л -ға дейін синтездеуге қабілетті. Өнімнің түзілуі ортаға β-лактамық антибиотиктерді (пенициллин, цефалоспорин C), беттік активті заттарды және майлы қышқылдарды қосқанда жоғарлайды. L-глутамат түзу арқылы жүретін ферментация процессінің қоректі орта құрамын өзгерткенде синтезді L-глутамин және L-пролин түзуге алмастыруға болады.

Ауксотрофты мутанттар сәйкес метаболизмдік жолының ингибиторларын түзуге қабілетсіз, себебі оларда басты ферментативті реакция жүрмейді. Сондықтан қажетті қоректі компонентінің мөлшері минималды болған ортада мутантты штаммды өсіргенде, ол бізге қоректі заттын көзі ретінде заттарды немесе оларға құрылысы бойынша жақын басылған реакцияның метаболиттерін асқын мөлшерде түзуге қабілетті болады. Мысалы, ауксотрофты штаммдар L-аспартат асқын мөлшерде түзуге қабілетті болады, ал ол L-лизин, L-треонин, L-метионин, L-изолейцин синтезінде көзі ретінде болады.

Биосинтездің тармақталмаған тізбектердің соңғы өнімдерін, мысалы, L-аргинин, жинақтауға қабілетті ауксотрофты мутанттар мүлдем алынбайды. Осындай жағдайда биосинтездің реттелуі жартылай бұзылған мутанттарды сұрыптап алады, соның нәтижесінде соңғы өнімнің технологиялық шығымының жоғарлауына жетуге болады. Осындай мутанттарды реттеуші деп атайды; оларды түзілген аминқышқылдардың тұрақтылығы бойынша бөліп алады. Олар бактериялардың өсуін тежеп, табиғи аминқышқылдардың биосинтезін қамтамасыз етеді және бір мезетте олардың ақуыздарға қосылу процессін басады. Мысалы, *Brevibacterium flavum* осындай механизм бойынша лизинді 33 мг/л-ге дейін синтездейді. Өнімнің шығымын жоғарлату үшін бір мезетте ауксотрофияны да, реттелуінің бұзылуын да пайдалануға болады.

Реттеуші мутанттарды трансдукция жолымен алуға болады. Бұл кезде жеке мутацияларды сұрыптау арқылы бөліп алады.

**2-ші тәсіл.** Аминқышқылдарды биосинтетикалық негізін бастаушылардан түзуге болады, сонда метаболизмнің бақылауын (репрессияны, яғни басуын) айналып өтуге болады. Негізін бастаушылар ретінде глицин, формальдегид, формиат, саркозин, холин немесе метионин болуы мүмкін. Оларды конверсиялау үшін, сонымен бірге L-глутамат, L-

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	
Дәрілер технологиясы кафедрасы	044 -43/11- (2023-2024)	
«Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар		87 беттің 36-беті

метионин және ароматты аминқышқылдарды түзу үшін метанолда өсетін бактерияларды қолданады.

**3-** ші тәсіл. Ферменттер көмегімен аминқышқылдарды синтездеу. Ол үшін келесі ферменттер қолданылады:

- Гидролитикалық (гидролазалар) – ақуыздардың аминқышқылдарға дейін гидролизін тудырады;
- Лиазалар (жиі –дезаминирлеу реакциялында пайдаланады);
- Ферменттер, пиридоксальфосфат. Бұл әдетте аминқышқылдардың метаболизміне қатысатын коферменттер;
- Амин қышқылдардың дегидрогеназалары, мысалы, лейцин- және аланиндегидрогеназалар дезаминирлеу қайтымды реакциялардың катализі үшін пайдаланады;
- Глутаминсинтетаза глутаминді жоғары шығыммен (92 мл.%-ке дейін) алуға мүмкіндік береді.

Аминқышқылдар медицинада таблеткалар, инфузиялар ретінде қолданылады, ал кейбір олардың аналогтарын психикалық ауруларды, ми қан айналыуын жақсарту үшін (глицин және т.б.) пайдаланады.

Пептидтер – пептидті байланыстар арқылы біріктірілген аминқышқылдардың қысқа тізбекшелері. Кез келген көзден алынған табиғи пептидтер универсалды болып келеді, олар сүт қоректілердің ағзасына, басты жүйелердің бірінің – иммун жүйесінің – қызметін стимулдап, қорғаныш әсер көрсетеді. Полипептидтерді алу үшін бағалы шикізат ретінде гидробионттар болып келеді. Гидробионттардан алынған бірінші препараты – ганглин. Оны 1981 ж. НПО

«Биомед» Тынық мұхиттің ұсақ балықтардың (кальмар) ганглияларынан пептидтерді бөліп алу және ультрафилтрлеу арқылы тазарту жолымен алады. Ганглиннің құрамына 45 пептидтік фракция кіреді. Ганглиннің иммуномодулирлеу қасиеттеріне байланысты оны кез келген екіншілік иммунжетіспеушіліктерді жою үшін қолданады. Препаратт иммунитеттің клеткалық пен гуморалды бөлімдердің реакцияларына және ағзаның спецификалық емес резистенттігіне реттеуші әсер көрсетеді. Сонымен бірге ганглин Т-лимфоциттердің түзілуін, дифференцирлеуін және қызметтік белсенділігін, қан сары суында спецификалық антиденелердің синтезін стимулдайтын макрофагтардың қызметтік белсенділігін күшейтеді, аутоиммундық процестердің дамуын басады, антигистаминдік, антисеротониндік, қабынуға қарсы қасиеттерге ие болып келеді.

Ганглин ветеринария үшін иммунжетіспеушілікті түзетуші және гемопоэзге жағымды әсеркөрсетуші тағамдық қоспа ретінде тіркелген.

Гидробионттардың препараты – молокин – арқан балық безінің ішіндегі ұрығынан алынады, иммунреттеуші белсенділігімен қатар гонадотропты қасиеттерге де ие болып келеді.

### Тақырып бойынша тапсырма

**Тапсырма 1.** Микроорганизмдер-продуценттермен синтезделген аминқышқылдарды бөліп алу және тазарту тәсілдерін дұрыс таңдаңыз:

- а) мақсатты өнім клетка ішінде жиналған кезінде;
- б) мақсатты өнім клеткадан тыс секрециясы кезінде.

**Тапсырма 2.** 1-тапсырмаға сәйкес аминқышқылдарды бөліп алу және тазартуға арналған технологиялық қондырғыларды дұрыс таңдап сипаттамасын беріңіз.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 <b>SKMA</b> -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 37-беті	

Білім алушытер тапсырма орындау кезінде мақсатты өнімді бөліп алу және тазарту жағдайларын, қолданылатын технологиялық құрал-жабдықтарын дұрыс таңдап, оларға теориялық негіздеме беруі тиіс, сонымен бірге аппараттардың жұмыс істеу принципін сипаттауы керек.

**5. Пәннің соңғы ОН қол жеткізу үшін оқытудың негізгі формалары /әдістері/технологиялары:** кіші топтарда жұмыс.

**6. Пәннің ОН қол жеткізу деңгейін бақылау түрлері:** ауызша сұрау, тестілеу

**7. Әдебиет 1- қосымшада көрсетілген.**

**8. Бақылау сұрақтары:**

1. Молекулалық генетиканың жалпы түсініктерінің анықтамасын беріңіз. Геннің Аминқышқылдарды биотехнологиялық тәсілімен алу өнеркәсіптік өндірістің дамуы қалай басталды? Аминқышқылдарының биотехнологиялық өндірісінің артықшылығы неде?
2. Аминқышқылдарды түзетін жаңа штамм-продуценттерді іздестіру қалай жүреді және зерттеу негізгі міндеттері неде?
3. Аминқышқылдарды түзетін микроорганизм-продуценттердің зат алмасуын реттейтін жүйесін өзгерту жағдайлары неде?
4. Ауксотрофты микроорганизмдер туралы түсінікті беріңіз.
5. Биотехнологиялық өндірісте аминқышқылдарды алу қанша тәсілі бар? Бірінші тәсілдің мәні неде?
6. Екінші тәсілдің мәні неде?
7. Үшінші тәсілдің мәні неде?
8. Аминқышқылдардың медицинада қалай қолданылады? Аминқышқылдар препараттарының шығарылу қандай формаларые білесіз?
9. Пептидтер және пептидті препараттар туралы түсінік беріңіз. Олардың номенклатурасын келтіріңіз. Олар қалай қолданылады?
10. Аминқышқылдар мен пептидті препараттардың гидробионттарды қолдану арқылы өндірістің даму перспективалары неде?
11. Ақуыз өндіру үшін микроорганизмдерді пайдалану. Ақуыз өндіру үшін ашытқыларды пайдалану.
12. Бактерияларды, балдырларды, саңырауқұлақтарды қолдану.
13. Белоктарды тазарту әдістері. Сығынды дайындау.
14. Жасушаның бұзылуы және экстракциясы. Экстрактты тазарту.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 38-беті

## № 7 сабақ

- Тақырыбы:** Бос және иммобилизацияланған ферменттер, витаминдер мен коферменттер негізіндегі дәрілік препараттар.
- Мақсаты:** Білім алушыларды ферменттердің, витаминдердің, коферменттердің биотехнологиялық өндірісімен таныстыру.

### 3. Оқыту міндеттері:

#### білім алушы білуі тиіс:

- биотехнологияның объектілерін;
- биотехнологияда қолданылатын әдістерді;
- продуценттердің өсу және ферменттер биосинтезі прекурсорларының негізгі топтарын;
- ферменттік препараттарды иммобилизациялау қажеттілігінің себептерін;
- Иммобилизация әдістерін;
- физикалық иммобилизация тәсілдерін;
- химиялық иммобилизация тәсілдерін.

#### білім алушы істей білуі тиіс:

- ферменттік препараттардың белсенділігіне талдау жүргізу;
- клетка ішінде және клеткадан тыс жиналатын аминқышқылдарды алу жалпы принципіалды технологиялық схемасын құрастыру, ферментациялық және басқа да технологиялық құрал-жабдықтарды дұрыс таңдау;
- ферментациялық процесті сипаттайтын негізгі көрсеткіштерінің бақылауын дұрыс жүргізу;
- биотехнология және гендік инженерия саласындағы жетістіктері мен арасындағы байланысты белгілеу.

### 4. Тақырыптың негізгі сұрақтары:

#### негізгі білім бойынша:

- Микробиологиялық объектілердің негізгі топтары: бактериялар, саңырауқұлақтар және т.б.
- Микробиологиялық объектілерді өсіру қолайлы физиологиялық жағдайлар.

#### сабақ тақырыбы бойынша:

- Биотехнология ғылым ретінде, оның анықтамасы. Биотехнология объектілері, олардың ерекшеліктері.
- Биотехнологиялық тәсілімен липидтерді алу өнеркәсіптік өндірістің дамуы. Липидтердің өндірісі үшін жаңа продуценттерді іздеітіру негізгі міндеттері.
- Биотехнологиялық тәсілімен витаминдерді алу өнеркәсіптік өндірістің дамуы. Витаминдердің өндірісі үшін жаңа продуценттерді іздеітіру негізгі міндеттері.
- Витаминдердің номенклатурасы және олардың жалпы сипаттамасы.
- $V_{12}$  витаминнің негізгі продуценттері. Олардың сипаттамасы.
- $V_2$  витаминнің негізгі продуценттері. Олардың сипаттамасы. «Суперсинтез» туралы түсінік.
- C витаминнің негізгі продуценттері. Олардың сипаттамасы. Аскорбин қышқылы өндірісінің ерекшеліктері.
- $D_2$  витаминнің негізгі продуценттері. Олардың сипаттамасы.  $\beta$ -каротин өндірісінің ерекшеліктері.
- Коферменттер және ферменттердің ингибиторлары (негізгі топтары). Негізгі продуценттері. Негізгі препараттары және олардың қолданылуы.

### АҚПАРАТТЫҚ ДИДАКТИКАЛЫҚ БЛОК

Ферменттер тірі организмдердің барлық клеткалар мен ұлпаларының құрамына кіреді және организмнің өмір сүру негізінде жататын процестердің ағынын реттейді. Осы процестердің түрлі-түрлігі ферменттердің көп санының бар белгілейді. Қазіргі таңда

3000 дерлік ферменттер сипатталған, оның ішінен шамамен 100 кристалды түрде алынған. Өнеркәсіпте қазір 50 аса жеке ферменттер және екі есе көп қоспа түрде шығарылады. Олардың құрамына керекті заттан басқа, физико-химиялық қасиеттері бойынша жақын, ақуыздар кіреді.

Барлық ауыздар сияқты, ферменттер молекулалық массасы 10 000-нан 1 000 000-ге дейін жоғары молекулалық қосылыстар болып келеді. Олардың құрылысы тұрақсыз, ортаның рН мәнінің және температураның өзгеруіне өте сезімтал. Әр фермент үшін ортаның рН мәнінің оптимумы бар. Ортаның рН мәнінің кез келген жаққа өзгеруі ферменттік реакция жылдамдылығының төмендеуіне алып келеді. Көптеген ферменттер үшін температураның оптималды мәні - +20-+40 °С. Температураның 40-50 °С-қа дейін, дағдыдағыдай, ферменттік белсенділігінің төмендеуіне және ақуыздың толық денатурациялануына да алып келеді.

Қазіргі таңдағы жіктелуіне сәйкес барлық ферменттерді, олар катализдейтін реакцияның түріне байланысты, 6 негізгі классқа бөледі:

- |                      |                  |                  |
|----------------------|------------------|------------------|
| 1. Оксиредуктазалар; | 3. Гидролазалар; | 5. Изомеразалар; |
| 2. Трансферазалар;   | 4. Лиазалар;     | 6. Лигазалар     |
- (синтезазалар).

Өнеркәсіпте шығарылатын, соның ішінде медицина үшін, ферменттердің үлкен үлесі гидролаза классына жатады.

Ферменттерді гомогенді түрде алу қиындылығына байланысты (шығарылып жатқан препараттардың құрамында негізгі ферментпен қатар ілеспелі де ферменттер бар) өнеркәсіпте алынатын ферменттер негізгі, мөлшері едәуір көп, компонент бойынша жіктелінеді:

- |                    |                             |
|--------------------|-----------------------------|
| - амилolitikкалық; | - целлюлозолитикалық;       |
| - липолитикалық;   | - протеолитикалық және т.б. |

Ферменттерді шығаратын өнеркәсіп АҚШ, Японияда, Ұлы Британияда, Германияда, Данияда, Голландияда, Францияда, Ресейде едәуір дамыған.

Экономика және технология көз қарасынан ферменттерді микроорганизмдер көмегімен алу өте тиімді, өсімдік және жануарлар клеткаларын өңдеумен салыстырғанда. Микробты клеткалар, өсуімен, дем алуымен және өнімдерді түзуімен байланысты биохимиялық

реакцияларды катализдеуге арналған, 2000 аса ферменттер синтездейді. Микроорганизмдердің культуралары қысқа уақытта арзан бастапқы заттарды пайдаланып ферменттердің үлкен мөлшерін түзуге қабілетті. Биологиялық объектерде ферменттер клеткалардың әртүрлі құрылымдық бөлшектердің беткейінде байланысқан түрде болады және өзінің белсенділігін ұзақ уақыт бойы сақтайды. Осы ферменттердің көбісін бөліп алуға болады, олар клеткаға тәуелсіз өзінің белсенділігін көрсетуі мүмкін.

Биотехнологиялық тәсілмен алынған әр жеке ферменттік препараттың атауы микроорганизм-продуценттің қысқартылған атауынан және «-ин» жалғаудан тұрады. Мысалы, *Aspergillus oryzae* және *Bacillus subtilis* микроорганизмдердің культураларынан алынған амилolitikкалық ферменттік препараттарды сәйкес: амил-ориз-ин (амилоризин) және амил-о-субтил-ин (амилосубтилин) деп атайды. Содан соң микроорганизмді өсіру тәсілін және ілеспелі заттардан тазалығы деңгейін белгілейтін индекс жазылады. Беттік культивирлеу тәсілінде «Пң (поверхностное культивирование), «Гң (глубинное культивирование) әріптер қолданылады.

OÑTÚSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 <b>SKMA</b> -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 40-беті	

Дәрілік препараттардың өнеркәсіптік өндірісі үшін коммерциялық мөлшерде белсенділігі жоғары ферменттерді алуға мүмкіндік беретін және қол жеткілікті көздер қызықтық тудырады. Осындай көздері ретінде микроорганизмдер болып келеді.

Ферменттік препараттардың өнеркәсіптік өндірісі, негізінде, зендік саңырауқұлақтар, бактериялар, дрожжи, актиномицеттер көмегімен орындалады. Соңғы жылдары негізінде *Aspergillus*, *Penicillium* и *Rhizopus* туыстардың мицелиалды саңырауқұлақтар, сонымен бірге *Bacillus*, *Escherichia coli* және т.б. туыстардың бактериялары қолданылады. Олар өзінің құрамы бойынша түрлі-түрлі ферменттердің үлкен санын түзуге қабілетті. Бұл олардың ферменттік аппараттың спецификалық қабілеттерге, көбеюге жоғары қабілетке және қоршаған ортаның әртүрлі жағдайына бейімделуге байланысты.

Террилитин, ораза, солизим, стрептолиза, стрептодеказа, аспарагиназа, пенициллиназа препараттары туралы «Технология лекарственных форм» оқулықта, тарау 19 «Ферменты микробиологического синтеза. Имобилизованные ферменты» (под ред. проф. Л.А.Ивановой), том 2, 1991, 476-483 б. жазылған.

Микробтық ферменттік препараттар тағам өнеркәсіпте және ауыл шаруашылықта (өсімдік шаруашылықта, жануар шаруашылықта, құс шаруашылықта, балық шаруашылықта және т.б.) кең қолданылады. Қолдану бойынша ферменттік препараттар цифрлік индексмен ерекшеленеді: тағам өнеркәсіпте пайдаланатын ферменттік препараттар Г10х индексмен белгіленеді, ветеринарияда қолданылатын – Г3х индексмен. Мысалы, шараптар, сөлдер, сыра өндірістеріне құрамында крахмалы бар шикізатының гидролизін жүргізу үшін қолданылатын глюконаза Г10х, амилосубтилин Г10х және т.б. ферменттік препараттарды *Vac. subtilis* әртүрлі штаммдарынан алады.

Ветеринария үшін бірқатар биотехнологиялық препараттар да (вакциналар, сары сулар, емдік құралдар) алынады:

- колитин Г3х - *Aspergillus species* терең культивирлеу арқылы алынатын, жануарлар мен құстардың асқазан-ішек трактысының ауруларын (колибактериоз, сальмонеллез және т.б.) емдеуге және алдын-алуға арналған ферменттік препарат;
- стрептолитин Г3х – *Streptomyces species* көмегімен алынған ферменттік препарат сиырлардың эндометриозын алдын-алу және емдеу үшін, сонымен бірге микробиологиялық өнеркәсіпте пайдаланатын белоктық гидролизаттарды ет қалдықтарынан алу үшін қолданылады;
- лизоцим Г3х – тауық балапандарының өсуін стимуляциялау үшін, сонымен бірге жануарлар мен құстардың асқазан-ішек трактысының ауруларын (колибактериоз, сальмонеллез және т.б.) емдеуге және алдын-алуға арналған мультиэнзимдік композицияның компоненті.

Рекомбинантты ДНК технологиясында ДНК-ң екі-спиральді молекуласын ажырату үшін әртүрлі ферменттер қолданылады (ревертаза, кері трансфераза және т.б.).

Рестриктазалар да кең қолданылады. Мысалы, гендік инженерияда және кезектілігі бақыланатын нуклеотидтері бар жоғары молекулалық поли-дезоксирибонуклеотидтік тізбектерді синтездеу үшін поли-ДНК-(дезоксирибонуклеотид)-лигаза немесе ДНК-лигаза және т.б. қолданылады.

Биотехнологиялық тәсілімен алынған уреаза, лизиндекарбоксилаза және т.б. ферменттерклинико-диагностических лабораторияларда биологиялық сұйықтықтарды талдау үшін пайдаланады.

Ферменттерді түзетін микроорганизм-продуценттердің ферментациялау барысында қоректі ортаға өсуді және биосинтезді стимуляциялайтын заттар қосылады. Мысалы,



O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 <b>SKMA</b> -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 41-беті	

аминокышқылдарды қоректі ортаға қосу сәйкес декарбоксилазалардың синтезін инициациялайды. Ортаға аргининді қосу аргиназаның синтезін индукциялайды. Қоректі ортада әртүрлі полимерлердің болуы бір мезетте протеазалар, амилазалар, нуклеазалар, липалаз комплексінің түзілуіне алып келеді. Ортада мочевианың жоғары концентрациясы уреазаның биосинтезін стимулдайды. Микроорганизмдердің өсуіне және ферменттердің биосинтезіне едәуір үлкен әсер кальций, магний, марганец, мырыш және т.б. иондар көрсетеді. Темір мен магнийдің ионадары протеолитикалық ферменттердің белсенділігін және тұрақтылығын арттырады. Қатал анаэробтарға жататын ферменттердің продуценттері өсірудің толық оттегісіз жағдайларды және күрделі, толық құнды орталарды талап етеді. Культивирлеу процесті осы жағдайда едәуір қарапайым ферменттерлерде жүргізуге болады, себебі аэрация және араластыру керек емес.

Сонымен, қажетті өнімдерді продуцент арқылы бағытталған түрде биосинтездеуін қамтамасыз ету үшін қоректі орталарды және культивирлеу жағдайларды оптимизациялау жоғары тазартылған ферменттерді алуға арналған биотехнологиялық процестерді жасауда маңызды этап болып келеді. Культура арқылы қажетті өнімді көп мөлшерде және бөгде ақуыздарды минималды түрде биосинтездеу ары қарай ферменттерді бөліп алу мен тазалау операцияларын едәуір жеңілдетеді.

Алынған ферменттік препараттарды стандарттағанда олардың ферменттік белсенділігін анықтайды. Ферменттердің белсенділігін Халықаралық бірліктермен (МЕ – Международные единицы) немесе әсер ету бірліктермен (ЕД – единицы действия) белгілейді.

МЕ – бір минутта берілген жағдайда субстраттың бір микромолиннің өзгеруін катализдейтін ферменттің мөлшері.

ЕД – жеке статьяларда мәні көрсетілген шартты бірлік.

Препараттың меншікті белсенділігі – препараттың 1 мг-на және ақуыздың 1 мг-на есептегенде ферменттің ферментативтік белсенділігінің бірлігі (МЕ немесе ЕД) бойынша көрсетіледі (екінші мән – ЕД – препараттың тазалығын сипаттайды).

Препараттың дозасы дәрілік түрдің бір бірлігіне есептегенде ферментативтік белсенділігінің бірлігімен (МЕ немесе ЕД) көрсетіледі.

Ферменттердің сыртқы ортаның әртүрлі факторлардың (ортаның рН мәніне, температураға) әсеріне жоғары тұрақсыздығы, ағзада тез белсенділігін жоғалтуы және ағзада тез бөлініп шығуы, ағзаға бөтен туыс ақуыздардың антигендік қасиеттерінің болуы едәуір маңызды дәрежеде ферменттерді иммобилизацияланған түрде қолданғанда жоюға мүмкін болады.

Ферменттерді иммобилизациялау мақсаты – олардың тұрақтылығын арттыру. Иммобилизацияның физикалық (ерімейтін тасымалдағыштың беткейінде адсорбциялау, гельге енгізу, микрокапсулалау, липосомалардың ішіне енгізу және т.б.) және химиялық (ковалентті байланыстарды түзу, металлохелатты тәсіл) әртүрлі тәсілдері бар. Оларды қатал асептикалық жағдайда жүргізеді, бірақ ферменттер, антигендер, антиденелер сияқты биологиялық белсенді молекулаларды иммобилизациялау белгілі тәсілдердің бірде бірі универсалды болып келмейді. Иммобилизация әдістері мен тәсілдері туралы толығымен «Технология лекарственных форм» оқулықта, тарау 19 «Ферменты микробиологического синтеза. Иммобилизованные ферменты» (под ред. проф. Л.А.Ивановой), том 2, 1991, 476-483 б. жазылған. Микрокапсулалау технологиясы да сол «Технология лекарственных форм» оқулықта, тарау 11, 11.4 бөлімі «Микрокапсулирование» (под ред. проф. Л.А.Ивановой), том 2, 1991, 238-243 б. жазылған.

**Тақырып бойынша тапсырма**

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 42-беті
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар		

Тапсырма 1. Төменде берілген ферменттік препараттардың құрамындағы белоктың (ақуыздың) мөлшерін биурет реактивін қолдана отырып колориметриялық әдіспен анықтаңыз:

- А) Террилитин
- Б)  $\alpha$ -Амилаза
- В) Пенициллиназа.

**Биурет реактиві көмегімен ақуыздың мөлшерін колориметриялық әдіспен анықтау әдістеме**

Ферменттер табиғаты бойынша ақуыздарға жатады. Ақуыздар – L-аминокышқылдардан құрылған жоғары молекулалық табиғи органикалық қосылыстар. Ақуыздың сандық мөлшерін анықтау үшін колориметриялық және спектрофотометриялық әдістер қолданылады, кейбір жағдайларда ақуыздар препараттағы жалпы азот мөлшері бойынша анықтайды. Бұл әдіс сілтілі ортада күлгін түске боялған ақуыздың молекуласындағы пептидті байланыстардың екі-валенттік темір иондарымен комплекс түзілуіне негізделген.

Биурет реакцияны аммоний тұздардың қатысында жүргізуге болмайды, себебі мыс-аммиак комплекстері түзіледі.

1-10 мг зерттелетін ақуызы бар препараттың 1 мл ерітіндісін пробиркаға құйып 4 мл биурет реактивін қосады. Араластырып 30 минутқа бөлме температурада қалдырады.

Ерітіндінің оптикалық тығыздығын спектрофотометр көмегімен 540-650 нм толқын ұзындықтар диапазонында қалыңдығы 10 мм кюветада анықтайды. Салыстыру ерітінді ретінде препаратсыз осы реактивтердің қоспасын қолданылады

Калибрлік графикті ақуыздың стандартты үлгісінің 1-ден 10 мг-ға дейін концентрациялар арасында толқынның таңдалған ұзындықта ерітінділердің оптикалық тығыздығын өлшеп құрастырады.

Биурет реактивін дайындау. Мыс сульфатының 0,75 г және натрий-калий тартратының 3,0г алып, сымдылығы 1 л өлшегіш колбада судың 250 мл ерітеді. Содан соң оған қатты араластыра отырып, CO<sub>2</sub>-ден бос 150 мл натрий гидроксидінің 10 %-тік ерітіндісін және калий иодидінің 1 г қосып, тағы да араластырады. Қоспаны сумен белгіге дейін жеткізеді. Ерітіндіні арнайы (полиэтиленді) құтыда сақтайды.

**Тапсырма 3.** Ситуациялық есепті шешу:

Аскорбин қышқылының субстанциясын алу органикалық және микробиологиялық синтез әдістерін біріктіретін көп сатылы процесс.

Аскорбин қышқылының қандай ізашары биотехнологияны қолдану арқылы алынады және бұл кезеңнің бүкіл процесс үшін маңызы қандай?

**5. Пәннің соңғы ОН қол жеткізу үшін оқытудың негізгі формалары /әдістері/ технологиялары:** кіші топтарда жұмыс.

**6. Пәннің ОН қол жеткізу деңгейін бақылау түрлері:** ауызша сұрау, тестілеу

**7. Әдебиет 1- қосымшада көрсетілген.**

**8. Бақылау сұрақтары:**

1. Молекулалық генетиканың жалпы түсініктерінің анықтамасын беріңіз. Геннің Биотехнологияның объектілеріне не жатады? Олар қалай жіктеледі?
2. Ферменттердің ақуызды заттар ретінде анықтамасын, жіктелуін, жалпы

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 <b>SKMA</b> -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 43-беті	

- сипаттамасын беріңіз.
3. Ферменттік препараттардың атауын құрастыру ережелері неде? Олардың қандай индекстері болады?
  4. Биотехнологиялық тәсілімен алынатын дәрілік, ветеринариялық, диагностикалық ферменттік препараттардың номенклатурасын келтіріңіз.
  5. Клетка ішінде және клетка сыртында жиналатын ферменттерді алу жалпы принципіалды технологиялық схемасы қандай сатылардан тұрады?
  6. Ферментациялық процесті сипаттайтын негізгі көрсеткіштері қандай? Ферментацияны жүргізу барысында қандай жағдайларды қатал түрде бақылауы қажет?
  7. Продуценттердің өсуін және ферменттердің биосинтезін стимулдайтын заттардың қандай негізгі топтарын білесіз?
  8. Ферменттік препараттардың стандарттауы қалай орындалады? Қалай белгіленеді?
  9. Ферменттік препараттарды иммобилизациялау қажеттілігін белгілейтін себептері неде?
  10. Физикалық иммобилизациялаудың қандай тәсілдері бар? Олар қалай орындалады?
  11. Химиялық иммобилизациялаудың тәсілдері бар? Олар қалай орындалады?
  12. Ферменттік препараттардың негізінде шығарылатын дайын дәрілік түрлердің номенклатурасын келтіріңіз.

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 44-беті

## № 8 сабақ

- 1. Тақырыбы:** Иммунобиотехнология негізінде дәрілік және диагностикалық препараттарды алу.
- 2. Мақсаты:** Білім алушыларды иммунобиотехнология негізінде дәрілік және диагностикалық құралдарды алу технологиясымен, олардың номенклатурасымен таныстыру.

### 3. Оқыту міндеттері:

#### білім алушы білуі тиіс:

- иммунитеттің жалпы анықтамасын, бөтен туысты агенттер туралы түсінік;
- иммунитеттің түрлерін, сонымен қатар антимикробтық иммунитеттің түрлерін;
- иммундық жауаптық механизмін: аяқталған және аяқталмаған фагацитоз;
- қорғанғыштық спецификалық факторын – бөтен туысты агенттерге қарсы антиденелерді түзу;
- диагностикумдар, моноклонды антидене, олардың қолданылуын;
- резистогендер және биосенсорлар,
- вакциналар, олардың жіктелуін, алу технологиясын;
- токсидтар, олардың ерекшеліктерін.

#### білім алушы істей білуі тиіс:

- биотехнология саласында ғылыми, әдістемелік және анықтамалық әдебиеттерді пайдалану;
- гендік инженерия және биотехнологиялық жетістіктер арасындағы қарым-қатынасты жүргізу.

### 4. Тақырыптың негізгі сұрақтары

#### негізгі білім бойынша:

1. Микробиология. Микроб жасушаның құрылымы (саңырауқұлақтар, бактериялар, вирустар, қарапайымдар).
2. Молекулалық генетиканың негіздері.
3. Дайын дәрілік түрлердің технологиясы; таблетка, ампуладағы инъекциялық ертінділер және ампула мен флакондағы лиофильді ұнтақтар және т.б.

#### сабақ тақырыбы бойынша:

1. Биотехнология объектілері, олардың ерекшеліктері.
2. Иммунитеттің анықтамасы, бөтен туыс агенттер туралы түсінік.
3. Иммунитеттің түрлері, соның ішінде антимикробтық иммунитет түрлері.
4. Иммундық жауаптың механизмі: аяқталған және аяқталмаған фагацитоз.
5. Спецификалық емес жалпы иммунитеттің гуморальдық факторлары.
6. Қорғаудың спецификалық факторы – бөтен туыс агенттерге қарсы антиденелердің түзілуі.
7. Диагностикумдар: моноклондық антиденелер, олардың қолданылу салалары.
8. Резистогендер және биосенсорлар.
9. Вакциналар, олардың жіктелуі және алу технологиясы.
10. Токсидтар, олардың ерекшеліктері.

## АҚПАРАТТЫҚ ДИДАКТИКАЛЫҚ БЛОК

### Иммунобиотехнология туралы түсінік

Иммунитет – (лат. Immunitas - бір заттан босау) – макроорганизмнің туа немесе жүре пайда болған кез-келген оған генетикалық бөтен туыс агенттерге қарсы спецификалық бағытталған қорғау қабілеті. Сондай агенттерге жатады:

1. Микро- және макроорганизмдердің әртүрлі клеткалары, соның ішінде өз ағзаның өзгерген клеткалары.
2. Жоғарыда айтылған клеткалардың, антигендік қасиет көрсететін, құрылымдық компоненттері

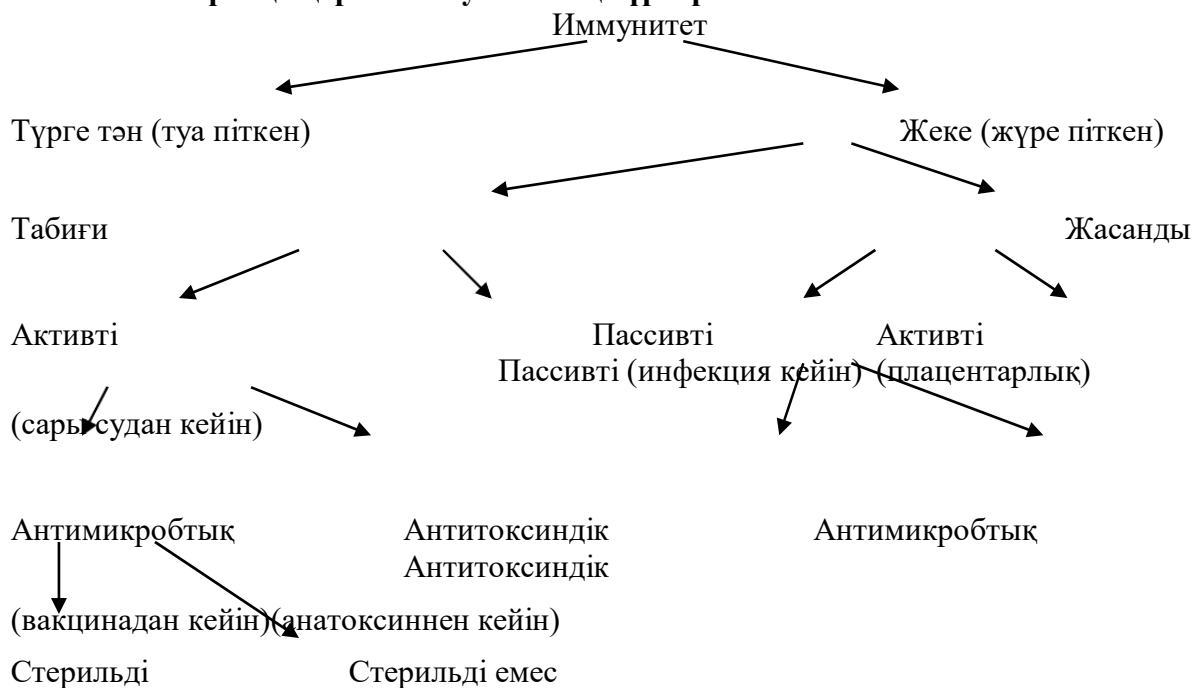
– белоктар, жоғары молекулалық полисахаридтер, глюкоконъюгаттар (гликопротеиндер, пептидогликандар, липополисахаридтер және т.б.).

Иммунитеттің түрлері:

1. Микробқа қарсы (схема 1).
2. Антитоксиндік – кейбір бактериялармен (*Clostridium tetani*, *Clostridium botulinum*, *Corynebacterium diphtheriae* және т.б.), өсімдіктермен (клещевина - *Rhizinus communis*), бауырымен жорғалаушылармен (ұлы сур жылан, кәдімгі оқ жылан және т.б.) түзілген токсиндерге қарсы.
3. Антитрансплантациялық – қан құйғанда немесе трансплантацияда бөтен туыс ұлпаларына қарсы.

Иммунитет ағзаның өзінің клеткалар мен заттардан генетикалық ерекшеленетін клеткалар мен ағзаларды жоюға және өмір бойы ішкі ортаның тұрақтылығын сақтауға функционалды бағытталған болады.

**Схема 1. Микробқа қарсы иммунитеттің түрлері**



Иммундық жауаптың механизмі – жиі жағдайда қабыну процесі, яғни микробтардың, олардың өмір сүру өнімдердің және тағыда басқа факторлардың әсеріне қарсы ағза клеткаларының қорғаныс-бейімделу реакциясы. Қабыну процестің, микроорганизмдермен күресуді қамтамасыз ететін негізгі механизмі – фагоцитоз («клеткалармен жеу», греч. phagos – жұту). Фагоцитоз құбылысын И.И. Мечников (1892) ашқан. Фагоцитоз қан, көк бауыр, қара бауыр, плевра, сүйектер және т.б. макрофагтармен орындалады.

Егер микроорганизмдердің макрофаг ішінде толығымен жоюлуы жүрсе, оны аяқталған фагоцитоз деп атайды. Ал егер макрофаг ішінде секвестрациясы (инкапсулалану) жүрсе, яғни материал толығымен жойылмаса, оны аяқталмаған фагоцитоз деп атайды. Бұл жағдай туберкулез таяқшаларға, бруцелларға, гонококктарға, *Cryptococcus*, *Histoplasma* туыстың саңырауқұлақтарға тән, себебі олар микро- және макрофагтардың ішінде өмір сүруге қабілетін сақтаумен бірге белсенді түрде көбейіп, олардың опат болуына алып келеді. Вирустардың осы қабілеті

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 46-беті
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар		

лизосомалық протеазаларға және фагоциттік клеткалардың басқа ферменттерге жоғары тұрақтылығына байланысты.

Спецификалық емес жалпы иммунитеттің гуморалды факторларға жатады:

- а) қанның бактерицидтік заттар:
  - лейкоциттерден бөлініп шығатын лейкоциндер;
  - эритроциттерден бөлініп шығатын эритрин;
- б) нормалды антиденелер;
- в) комплемент; қан сары суынан бөлініп шыққан г) пропердин;
- д) трансферрин и др.; е) интерфероны (Т- и В-лимфоциттерде түзілетін);
- ж) вирустарды нейтрализациялайтын ингибиторлар.

Интерферондар бағытталған түрде басқа клеткалық ақуыздың синтезін индукциялау арқасында вирустық мРНК-ң трансляциялану процессін және вирустық белоктың (ақуыздың) синтезін тоқтатады. Интерферондар ретімен Табиғи жұқтыру және вакцинация кезінде қоздырғыштың репродукциялану орындарда түзіледі, мысалы, оспаға қарсы вакцинаны енгізу кезде – теріде, тұмауға қарсы вакцинаны енгізгенде - өкпелерде, энцефалитке қарсы вакцинаны енгізгенде – мида. Содан соң түзілген интерферон қанға өтіп бүкіл ағзада таралады.

Қорғаныстың спецификалық факторы – таныған антигендерге қарсы спецификалық антиденелердің және сенсбилизацияланған (лат. Sensibilis – сезімтал) лимфоциттердің түзілуі. Иммуноглобулиндердің (антиденелердің) продуценттері ретінде Т-лимфоциттер (тимус, яғни от лат. Glandus thymus – зобная, или вилочковая, железа – әсерінен ерекшелінеді) және В- лимфоциттер болып келеді.

Антиденелер немесе клеткалардың иммуноглобулиндік рецепторлардың антигенмен әрекеттесу спецификалығын антиген молекуласының белгілі (детерминантты учаскілері немесе антигендік детерминанта деп аталатын) учаскілерімен өте жоғары ұқсастығымен (жақындығымен – комплементарлығымен – комплементарность) түсіндіруге болады.

**Тақырып бойынша тапсырма**

**Тапсырма 1.** Хориондық гонадотропиннің сандық мөлшерін анықтауға арналған иммуноферменттік талдаудың әдісін жазып оған теориялық дәйектеме беріңіз.

**5. Пәннің соңғы ОН қол жеткізу үшін оқытудың негізгі формалары /әдістері/ технологиялары:** кіші топтарда жұмыс.

**6. Пәннің ОН қол жеткізу деңгейін бақылау түрлері:** ауызша сұрау, тестілеу

**7. Әдебиет 1- қосымшада көрсетілген.**

**8. Бақылау сұрақтары:**

1. Молекулалық генетиканың жалпы түсініктерінің анықтамасын беріңіз. Геннің Иммунитеттің анықтамасын беріңіз. Бөтен туыс агенттер туралы түсінік беріңіз.
2. Иммунитеттің қандай түрлері бар? Антимикробты иммунитеттің қандай түрлерін білесіз?.
3. Иммундық жауаптың механизмі неде? Аяқталған және аяқталмаған фагоцитоз дегеніміз не?.
4. Спецификалық емес жалпы иммунитеттің гуморальдық факторлары қандай?
5. Қорғаудың спецификалық факторы қандай?
6. Диагностикумдар дегеніміз не? Моноклондық антиденелер қалай қолданылады? Қандай салаларда?
7. Резистогендер және биосенсорлар дегеніміз не?
8. Қандай вакциналарды білесіз? Вакциналар оларды алу технологиясы бойынша қалай жіктеледі?
9. Токсоидтар дегеніміз не? Олардың ерекшеліктері неде?
10. Медицина, фармация және ветеринария саласындағы гендік инженерия мен молекулалық биологияның қандай жетістіктерін білесіз?

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 <b>SKMA</b> -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- 87 беттің 47-беті	(2023-2024)

## № 9 сабақ

**1. Тақырыбы:** Антибиотиктер туралы түсінік, жіктелуі. Оларды алу технологиясы. Антибиотиктердің антимикробтық белсенділігін анықтау

**2. Мақсаты:** табиғи және жартылай синтетикалық антибиотиктерді алу тәсілдері және өндіріс ерекшеліктері, сонымен қатар алудың арзан, биотехнологиялық әдістерін үйреу.

### 3. Оқыту міндеттері:

#### Білім алушы білуі керек:

- биотехнологияның объектілерін, олардың жіктелуін;
- биоконверсияның әртүрлі варианттарын;
- биотехнологиялық тәсілімен алынатын антибиотиктердің өнеркәсіптік өндірісінің дамуын;
- жаңа антибиотиктерді іздестіруін және өндіріске енгізу негізгі мақсаттарын;
- пенициллиндердің номенклатурасын және жалпы сипаттамасын. Олардың негізгі продуценттерін;
- цефалоспориндердің номенклатурасын және жалпы сипаттамасын. Олардың негізгі продуценттерін;
- тетрациклиндердің номенклатурасын және жалпы сипаттамасын. Олардың негізгі продуценттерін;
- аминогликозидті антибиотиктердің номенклатурасын және жалпы сипаттамасын. Олардың негізгі продуценттерін;
- макролид-антибиотиктердің номенклатурасын және жалпы сипаттамасын. Олардың негізгі продуценттерін;
- антибиотиктердің басқа топтарын. Олардың негізгі продуценттерін;
- жаңа антибиотиктерді алу негізгі тәсілдері;
- микроорганизмдерден болатын зақымдар және оларды болдырмау жолдарын.

#### Білім алушы істей білуі керек:

- биотехнология гендік инженерияға және ұлпа культураларына, салаларына арналған ғылыми, әдістемелік және анықтама әдебиеттерін қолдану;
- биотехнология және гендік инженерия саласындағы жетістіктері мен арасындағы байланысты белгілеу.

## 4. Тақырыптың негізгі сұрақтары

### а) базистік білім бойынша

1. Микробиологиялық объекттердің негізгі топтары: бактериялар, саңырауқұлақтар және т.б.
2. Микробиологиялық объекттерді өсіру қолайлы физиологиялық жағдайлар.

### б) сабақ тақырыбы бойынша

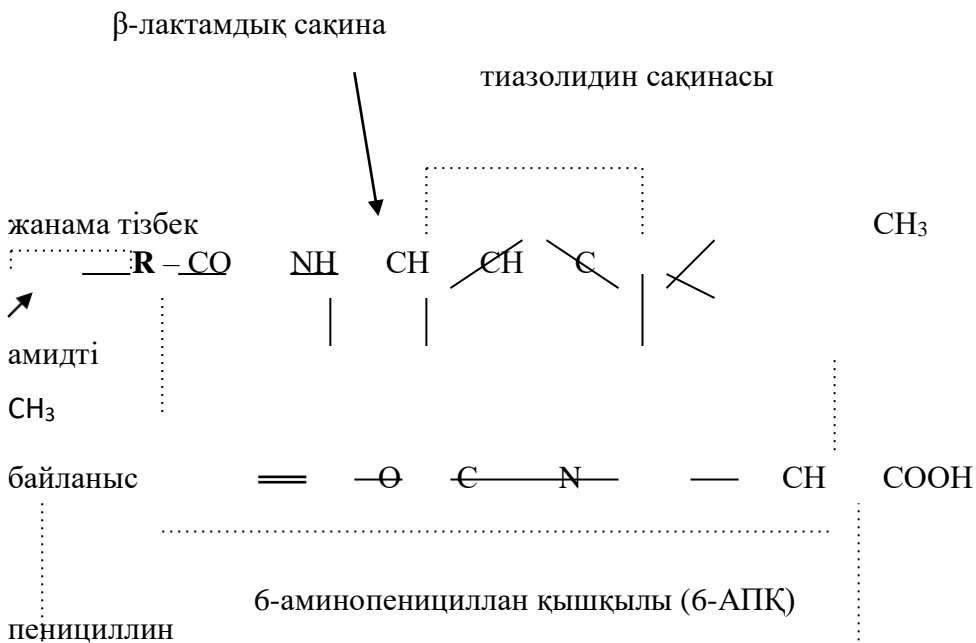
1. Биотехнологияның негізгі мақсаттары мен міндеттері.
2. Биотехнологияның объектілері, олардың жіктелуі.
3. Биоконверсияның әртүрлі варианттары.
4. Биотехнологиялық тәсілімен алынатын антибиотиктердің өнеркәсіптік өндірісінің дамуы.
5. Жаңа антибиотиктерді іздестіруі және өндіріске енгізу негізгі мақсаттары.

6. Пенициллиндердің номенклатурасы және жалпы сипаттамасы. Олардың негізгі продуценттері.
7. Цефалоспориндердің номенклатурасы және жалпы сипаттамасы. Олардың негізгі продуценттерін.
8. Тетрациклиндердің номенклатурасы және жалпы сипаттамасы. Олардың негізгі продуценттері.
9. Аминогликозидті антибиотиктердің номенклатурасы және жалпы сипаттамасы. Олардың негізгі продуценттері.
10. Макролид-антибиотиктердің номенклатурасы және жалпы сипаттамасы. Олардың негізгі продуценттері.
11. Антибиотиктердің басқа топтары. Олардың негізгі продуценттері.
12. Жаңа антибиотиктерді алу негізгі тәсілдері.
13. Микроорганизмдерден болатын зақымдар және оларды болдырмау жолдары.
14. Биотехнологияның медицинада және фармацевтияда жетістіктері.

### АҚПАРАТТЫҚ ДИДАКТИКАЛЫҚ БЛОК

Антибиотиктердің өнеркәсіптік өндірісі биотехнологияда ерекше орын алып отыр. Бүгін антибиотиктердің өндірісі – биотехнологияның ең дамыған сала. Қазіргі таңда 200 дерлік антибиотиктер шығарылады, ал барлық антибиотиктердің саны 6000 аса атауларды құрайды.

Антибиотиктер келесі класстарға бөлінеді: 1. Пенициллиндер; 2. Цефалоспориндер; 3. Тетрациклиндер; 4. Аминогликозидтер; 5. Макролидтер 6. Басқа топтары Пенициллиндер антибиотикалық заттардың ең үлкен тобын құрайды. Оның басында, Penicillium-ның кейбір түрлерімен түзілетін және алғаш рет Х. Флори мен Е. Чейни (1940) кристаллды түрде алынған, пенициллин болып келеді:



Пенициллиндерде R- радикалы ретінде әртүрлі функционалды топтармен көрсетілуі мүмкін. Едәуір белгілі және кең қолданылатын препарат ретінде бензилпенициллин (пенициллин G) болып келеді, оның құрамына радикал ретінде бензилдің қалдығы енгізілген, пенициллин V – феноксиметил-радикалы бар.



O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 49-беті
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар		

Медициналық биотехнология пенициллинді 40-шы жылдарында өнеркәсіптік өндіруден және бірқатар аурулардың терапиясында қолданудың басталды деп есептеуге болады.

Осы бірінші антибиотикті қолдануы аурулар мен өлу санының төмендеуіне алып келді, бірақ екінші жағынан бірқатар жаңа проблемаларды қойды, соның ішінде:

- Біріншіде, пенициллиннің ойдағыдай қолдануы осы препарат бойынша тұтынушылығын өте жоғарылатты, оны қанағаттандыру үшін осы дәрінің технологиялық шығымын өнеркәсіптік көлемде көтеру қажет болды;
- Екіншіде, бірінші пенициллин G (бензилпенициллин) басым түрде грам-оң бактерияларға (*Streptococcus*, *Sthaphylococcus*) әсер етеді, ал бізге грам-теріс те бактерияларды (*E. coli*, *Pseudomonas*) жоятын, әсері кең және/немесе белсенділігі жоғары антибиотиктеді алу қажет болды;
- Үшіншіде, көптеген антибиотиктер аллергиялық реакцияларды (маңызды емес және өте ауыр, анафилаксияға дейін) туғызатындықтан, бактерияларға қарсы дәрілік препараттардың ассоортиментін кеңейту маңызды болды: сонда соның ішінен науқастарда аллергияны тудырмайтын тиімділігі бірдей дерлік препаратты таңдауға мүмкіндік болады;
- Төртіншіде, пенициллин асқазанның қышқыл ортасында тұрақсыз, оны пероралды жолымен қолдануға болмайды;
- Бесіншіде, көптеген бактериялар уақыт өткен сайын антибиотиктерге тұрақты формаларды түзеді.

Осы проблемаларды биотехнология мен гендік инженерия көмегімен шешуге мүмкін болды. Мысалы, пенициллин өндірісінде технологиялық шығымын *Penicillium chrysogenum* бастапқы штаммынан бірқатар мутанттарын алу арқасында жоғарлатуға қол жетті. Ол үшін бастапқы штаммға кезегімен (және спонтанды мутагенез арқылы) ультра-күлгін және рентген-саулелермен, азоттық ипритпен әсер етті, сонымен өсіру жағдайларын өзгертті.

Сонымен бірге грам-теріс бактерияларға әсер ететін жаңа антибиотиктер алынды: *Streptomyces* туыстың жіптәріздес бактериялар (*Actinomycetes*) синтездейтін стрептомицин және *Cephalosporium* зең саңырауқұлақпен түзілетін цефалоспорин. Цефалоспориндер  $\beta$ -лактама сақинасы бар  $\beta$ -лактамдық пенициллин сияқты антибиотиктерге жатса да, олар өзінің құрылысы бойынша едәуір ерекшеленеді, сондықтан оларды пенициллинге аллергия беретін науқастарға қолдануға болады.

Табиғи  $\beta$ -лактамдық молекуланың жанама тізбегін алмастыру жолымен жаңа қасиеттерге ие (әсер ету спектрі басқа – кең немесе бағытталған; пенициллиназаға сезімталдылығы төмен, асқазан-ішек трактысының сөлдеріне сезімталдылығы төмен және т.б.) көптеген жартылай синтетикалық антибиотиктер алынды.

Пенициллиндер. Басында пенициллин G-нің бензил тобын химиялық жолымен G-аминопенициллан қышқылын түзіп аластатқан, бірақ егер культуралды ортаға амидазаларды түзетін бактерияларды қосса, осы өзгертуді биологиялық жолымен де орындауға болады. Бұл

биологиялық конверсияның тағы да бір варианты. Мысалы, ампициллин – бензилпенициллиннің жартылай синтетикалық туындысы, оның құрылысы пенициллиннен жанама тізбекте қосымша аминотоптың болуымен ерекшеленеді. Бірақ ампициллин пероральды енгізгенде белсенді болып қалады және бактериялардың кең спектріне, соның ішінде тыныс мүшелерінің (*Haemophilis influenzae*), асқорыту мүшелерінің (*Schigella*, *Salmonella*) және ішек ауруларын (*E. coli*, *Proteus*) туғызатын кейбір грам-теріс бактерияларға да, әсер етеді. Қышқыл ортаға клоксациллин де

тұрақты, сонымен бірге ол  $\square$ -лактамаза әсерінен ыдырамайды. Оны жиі ампициллинмен бірге, пенициллиназаны синтездейтін стафилококктары табылған науқастарға немесе осындай ферменттерді түзуі мүмкін «госпиталдың инфекцияларда, белгілейді.

Қазіргі уақытта көптеген елдерде (соның ішінде Ресейде де) бензилпенициллиннен 6-АПҚ бөліп алу үшін иммобилизацияланған пенициллинамидазаны қолданылатын биотехнологиялық процестер жасалынған. Пенициллинамидазаны бактериялардың (таяқшалар, кокктар, актиномицеттер), саңырауқұлақтардың (дрожжи, жіптәріздес) көптеген түрлері, сонымен бірге пенициллиннің продуценттердің өздері түзеді.

Алынған 6-АПҚ содан соң пенициллин қатарының басқа препараттарын химиялық жолымен алу үшін қолданылады. Мысалы, келесілер алыннып жатыр: қышқыл ортада тұрақты препараттар – фенетециллин, пропициллин, фенбенициллин және т.б.; пенициллиназаға тұрақты антибиотик – метициллин; кең спектрде әсер ететін қышқыл ортада тұрақты – ампициллин; қышқыл ортаның және пенициллиназа әсеріне тұрақты препараттар – оксациллин, нафциллин, клоксациллин және т.б.

**Цефалоспориндер.** Бұл химиялық құрылысы бойынша пенициллиндерге жақын келетін антибиотиктердің туысы (семейство). Оларды пенициллинге аллергиясы бар науқастар үшін қолданады. Цефалоспориндер, пенициллинмен салыстырғанда сезімтал микробтар үшін белсенділігі төмен болғанымен, грам-оң және грам-теріс бактериялардың дамуын және көбеюінбасады.

6-АПҚ жұмыс істеумен ұқсас 7-АЦҚ (7-аминоцефалоспоран қышқылын) химиялық синтез арқылы басқа туындыларға алмастыру мүмкін болды. Олардың кейбірлері (цефалоглицин, цефалотин, цепорин, цефалексин және т.б.) жұқпалы аурулардың химиотерапиясында қолдануды тапты.

Пенициллиндер мен цефалоспориндерге ұқсас антибиотиктердің тағы да бір тобы бар – монобактамдар, яғни моноциклдік  $\square$ -лактамдар. Олардың құрылымдық ядро ретінде  $\square$ -лактама сақинасы болып келеді. Монобактамдар «госпиталдың инфекциялардың қоздырғыштарға қарсы белсенділік көрсетеді.

**Аминогликозидті антибиотиктер.** Бұл топты химиялық құрылысында гликозидті байланыстары бар микробтарға қарсы әсер ететін заттар құрайды: стрептомициндер, канамициндер, гентамициндер, гиромоцин, сизомицин, амикацин және т.б. Оларды актиномицеттердің әртүрлі түрлері синтездейді. Аминогликозидтер – сезімтал грам-оң және грам-теріс бактерияларлы жоюға арналған әсер ету спектрі кең антибиотиктер.

**Тақырып бойынша тапсырма**

**Тапсырма 1.** ҚР МФ ( том 2 , 204б.) берілген антибиотиктердің микробтарға қарсы белсенділігін агарға диффузиялау әдісімен анықтау әдістемесін сипаттаңыз.

**Тапсырма 2.** Антибиотиктердің микробтарға қарсы белсенділігін агарға диффузиялау әдісімен анықтау үшін агар пластинкаларын дайындаңыз.

№ 1 агар ортаның құрамы: Ет-пептон сорпасы 100 мл

Агар-агар 2 г

Ортаның рН мәні 7,0-7,2

Стерильдеу 120 °С 15 минут бойы автоклавта немесе 100 °С 30 минут Агар

пластинкаларды дайындау әдістемесі «Биофармация

курсы бойынша лабораториялық сабақтарға арналған

әдістемелік нұсқауда жазылған.

Антибиотикті еріту үшін буферлы еріткіш ретінде инъекцияға арналған су немесе ампуладағы натрий хлориді ерітіндісін қолдануға болады. Қатнасты келесі арада

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 <b>SKMA</b> -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 51-беті	

қолдану керек: 1:100, 1:200 немесе 1:300, себебі антибиотиктің стандартты үлгі ерітіндісінің концентрациясы 1 мг/мл болуы қажет.

Тест-микробтар ретінде келесі культураларды қолдануға болады: Staphylococcus aureus 209 P

Candida utilis ЛИА-01

Bacillus subtilis ATCC 6633

Bacillus cereus var. mycoides 537

Bacillus cereus var. mycoides НВ

Pseudomonas aeruginosa NCTC 2134

**Тапсырма 3.** (сабақ № 12). Тест-микробтар культураларының өсуін басу зоналарын өлшеп алып зерттелген антибиотиктің микробтарға қарсы белсенділігі бойынша қорытынды жасаңыз.

Тест-микробтар культураларының өсуін басу зоналарын, дәлділігі жеткілікті (0,1 мм-ге дейін), миллиметрлік линейка көмегімен өлшеп антибиотиктің стандартты үлгісін қолданған кездегі өсуін басу зоналармен салыстыруы керек.

**Тапсырма 4.** Ситуациялық есепті шешу:

Биотехнологиялық процесті тиімді жүргізу үшін ББЗ өндіретін микроорганизмдер азот көзі ретінде құрамында амин азоты немесе аммоний иондары бар азот бар әртүрлі қосылыстарды пайдаланатын қоректік орта үлкен маңызға ие. Антибиотиктерді алу кезінде азот көзі бойынша ашытудың қандай шарттары оңтайлы болады?

**5. Пәннің соңғы ОН қол жеткізу үшін оқытудың негізгі формалары /әдістері/ технологиялары:** кіші топтарда жұмыс.

**6. Пәннің ОН қол жеткізу деңгейін бақылау түрлері:** ауызша сұрау, тестілеу

**7. Әдебиет 1- қосымшада көрсетілген.**

**8. Бақылау сұрақтары:**

- Молекулалық генетиканың жалпы түсініктерінің анықтамасын беріңіз. Геннің Биотехнологияның объектілерінің жіктелуін және қысқаша сипаттамасын беріңіз.
- Биотехнологиялық тәсілімен алынатын антибиотиктердің өнеркәсіптік өндірісінің дамуықашан басталды?
- Пенициллиндердің номенклатурасын және жалпы сипаттамасын беріңіз. Олардың негізгі продуценттері қандай?
- Цефалоспориндердің номенклатурасын және жалпы сипаттамасын беріңіз. Олардың негізгі продуценттері ретінде не болып табылады?
- Тетрациклиндердің номенклатурасын және жалпы сипаттамасын беріңіз. Олардың негізгі продуценттері қандай?
- Аминогликозидті антибиотиктердің номенклатурасын және жалпы сипаттамасын беріңіз. Олардың негізгі продуценттері не болып табылады?
- Макролид-антибиотиктердің номенклатурасын және жалпы сипаттамасын беріңіз. Олардың негізгі продуценттері қандай?
- Антибиотиктердің қандай басқа топтарын білесіз? Олардың негізгі продуценттері қандай?
- Жаңа антибиотиктерді алу қандай негізгі тәсілдерді білесіз? Олардың мәні неде?

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 <b>SKMA</b> -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 52-беті	

## № 10 сабақ

**1. Тақырыбы:** Микробтан алынған липидтердің препараттары. Алу технологиясы.

**2. Сабақтың мақсаты:** Білім алушыларды липидтік препараттардың биотехнологиялық өндірісімен таныстыру.

**3. Оқыту міндеттері:**

**білім алушы білуі тиіс:**

- биотехнология объектілері;
- биотехнология әдістері;
- медицина мен фармацевтикадағы биотехнологияның жетістіктері.

**білім алушы істей білуі тиіс:**

- биотехнология саласындағы ғылыми, әдістемелік және анықтамалық әдебиеттерді пайдалану;
- биотехнология, гендік инженерия саласындағы жетістіктердің басқа ғылым салаларындағы ғылыми жаңалықтармен байланысын жүзеге асыру;

**4. Тақырыптың негізгі сұрақтары**

**негізгі білім бойынша:**

1. Микробиологиялық объектілердің негізгі топтары: бактериялар, вирустар, саңырауқұлақтар және т.б.
3. Микробиологиялық объектілерді өсірудің физиологиялық тәсілдері.

**сабақ тақырыбы бойынша:**

1. Биотехнология ғылым ретінде, оның анықтамасы. Биотехнологияның объектілері, олардың ерекшеліктері.
2. Липидтердің көздері және оларды бөліп алудың негізгі әдістері.
3. Биотехнологиялық әдістермен липидтердің өнеркәсіптік өндірісін дамыту.
4. Липидтерді өндірудің жаңа продуценттерін табудың негізгі міндеттері.

### АҚПАРАТТЫҚ ДИДАКТИКАЛЫҚ БЛОК

«Липидтер» деген атаумен бейтарап майлардың және май тәрізді заттардың үлкен тобын біріктіреді. Химиялық табиғаты бойынша липидтер келесі топтарға бөлінеді:

а) майлы майлар немесе триглицеридтер; б) жоғары молекулалық майлы қышқылдар; в) фосфатидтер (немесе фосфолипидтер); г) цереброзидтер; д) стериндер және стеридтер; е) ганглиозидтер; ж)

балауыздар және балауыз тәрізді заттар.

Майлы майлар – жоғары молекулалық майлы қышқылдардың (оларға көптеген қаныққан және қанықпаған майлы қышқылдар) және глицериннің күрделі эфирлері. Кейбір қанықпаған жоғарғы майлы қышқылдар алмастырылмайтынға (эссенциалдыға) жатады және адам ағзасында *de novo* синтезделмейді: линол, линолен, гамма-линолен, арахидон, эйкозапентаен және т.б. қышқылдары. Осы қышқылдар, негізінде, өсімдік майлардың құрамына кіреді. Өсімдіктер мен балдырлар тән бір қатар кемшіліктерге байланысты липидтердің продуценттері ретінде микроорганизмдер ерекше қызылушылық тудырады. Оларға биотехнологияда соңғы жылдары басты роль бөлінеді.

Липидтердің синтезіне қабілетті едәуір қолжеткілікті микроорганизмдер ретінде дрожжи және мицелийлік саңырауқұлақтар болып табылады. Олар адамға қарағанда зиянсыз болып келеді, олардың өсу жылдамдылығы қанағат. Олар салыстырмалы қарапайым синтетикалық орталарда тез өсуге және қанықсыздықтың жоғары деңгейдегі липидтерді синтездеуге қабілетті болып табылады. Олар арқылы синтезделген липидтер бір қатар бағалы және бірегей қасиеттерге ие. Мысалы,

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 53-беті
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар		

мицелийлік саңырауқұлақтармен синтезделген липидтер, майлы қышқылдардың, соның ішінде эссенциалдыға жататын қышқылдардың құрамы бойынша, сонымен бірге липидтердің кейбір кластарының (фосфолипидтер, цереброзидтер) құрамы бойынша өсімдік майларға және жануарлардың кейбір ұлпаларының липидтеріне өте жақын болып келеді. Осындай саңырауқұлақтардың *Zygomycetes* және *Ascomycetes* (*Mucor*, *Penicillium*, *Aspergillus*, *Fusarium* туыстары) өкілдеріне едәуір көңіл бөлуі тиісті болады.

Англияда микробтық липидтерді алу үшін *Mucorales* қатарына жататын: *Mucor javanicus* және *Mortierella isabellina* (*Mucor* туысы) саңырауқұлақтардың әртүрлі штамдары кең қолданылады. Олар липидтерді биомасса салмағына есептегенде 28,5-36,1 % -ке дейін технологиялық шығыммен синтездейді.

Қанықсыздықтың жоғары дәрежесімен және эссенциалды жоғарғы майлы қышқылдардың үлкен мөлшерімен липидтер медицина мен косметологияда кең қолданылады. Олар қанұйыққа қарсы, асқынуға қарсы, тамырларды кеңейтуші, гипотензивті әсерге ие, жүрек-тамырлар ауруларын, миокард инфарктысын, инсультті алдын-алу (профилактика) үшін қолданылады. Липидтік препараттардың бір қатары дерматологиялық ауруларды, атеросклерозды, гепатитті, бауыр циррозын және көптеген басқа ауруларды алдын-алу және емдеу үшін ұсынылды.

Өнеркәсіптік жағдайда қазіргі уақытта микробиологиялық жолымен (биотехнологиялық тәсілімен) келесі витаминдер алынады: В<sub>2</sub> (рибофлавин), В<sub>9</sub> (фолий қышқылы), В<sub>12</sub> (цианкобаламин), Д<sub>3</sub> (эргостерин – γ-саулелермен өңделген дрожжи клеткаларының көмегімен), Н (биотин), РР (пантотен қышқылы), β-каротин (провитамин А) және т.б.

Кейбір витаминдердің (С және РР витаминдердің) синтезінде микроорганизмдер химиялық синтездің тек кейбір сатыларында қолданылады.

Бүгін әлемде 40 аса фирмалар витаминдерді шығарып жатыр: 18 – АҚШ-да, 8 – Жапонияда, 14 – Батыс Европада, 5 – ТМД елдерінде, соның ішінде 2 – в РФ. Соның ішінде басты орынды Hoffmann La Roche (Швейцария) фирмасы алып отыр, ол барлық витаминдердің есептегенде 50-70 % -ке дейін көлемде шығарады.

Витамин В<sub>12</sub> немесе цианкобаламин – маңызды биологиялық қосылыс. Жануар жикізатынан ол таза күйінде бөлінбейді, себебі оның концентрациясы өте төмен (бұқа бауырында ≈ 1 мг/кг), ал оның химиялық синтезі өте күрделі, 70 сатыдан құрылған. Сондықтан өнеркәсіпте оны биотехнологиялық жолымен алады. Жылда 3,5-4,0 тонна витамин В<sub>12</sub>, 2 тонна гидроксикобаламин және 1,0-1,5 тонна – коэнзим В<sub>12</sub>, сонымен бірге кейбір мөлшерде метилкобаламин шығарылады (көрсетілген мөлшерде олар медицинада қолданылады). Көрсетілген мөлшерден артығы жануар шаруашылығында пайдаланады.

В<sub>12</sub> витаминнің көптеген бактериялар синтездейді. Дрожжи және мицелийлік саңырауқұлақтар корриноидтерді түзбейді, сондықтан олар В<sub>12</sub> синтездемейді. Қазіргі уақытта өнеркәсіпте *Pseudomonas denitrificans* (шығымы 59-60 мг/л) бактериялардың 3 штаммы, *Propionibacterium* (шығымы 23-40 мг/л, бірақ Францияда осы штаммдармен едәуір жоғары шығымға дейін – 216 мг/л – жеткені туралы баяндама бар) үш өкілдерінің штамдары және метаногендік штаммдардың аралас культурасын (шығымы 35-36 мг/л) қолданылады. Барлық жағдайда қолданылатын штаммның түріне және культивирлеу жағдайларына тәуелсіз ортаның құрамына кобальт-иондарын және жиі 5,6-ДМБ енгізеді. Корриноидтердің негіз құрушыралырды (глицин, треонин, δ-АЛК және аминопропанол) қосу витамин синтезіне стимулдайтын әсер көрсетуі мүмкін

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы	044 -43/11- (2023-2024)
«Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	87 беттің 54-беті

Соңғы жылдары мутация және штаммдарды селекциялау (сұрыптау) жолымен *Pseudomonas denitrificans* бактерияларда В<sub>12</sub> витаминнің өнімділігі 1,5 есе жоғарлатылған. Сонымен бірге рекомбинантты ДНК технологиясы қолданылады. Мысалы, *E. coli* клеткаларына В<sub>12</sub> витаминнің синтезіне жауап беретін *Propionibacterium technicum* гендері клондалған.

Рибофлавин – витамин В<sub>2</sub> немесе лактофлавин бірегей болып саналады, себебі өте көп мөлшерде және қысқа уақытта кейбір микроорганизмдер (бактериялар, саңырауқұлақтар, дрожжи) арқылы *de novo* синтезделеді. Бұл микроорганизмдер аскомицеттер тобына жатады (*Eremothecium ashbyii* және *Asbya gossypii*) және рибофлавинді сәйкес айтқанда 3 г/л-ден аса және 7 г/л мөлшерде синтездейді. 1935 жылы Гильермон арқылы микроорганизмдердің осындай жоғары биосинтездеу қабілетін ашқаннан бері микробиологиялық өнеркәсіпте

«асқынсинтез - сверхсинтез» деген термин пайда боды, ал штаммдар «суперпродуценттер» деп аталатын болды.

Бірақ рибофлавиннің соншама жоғары шығымына қарамай, микробиологиялық процесс және химиялық синтез арасында күшті конкуренция сақталуда.

Микроорганизмдер сонымен біргефармацияда үлкен маңызға ие болған рибофлавиннің коферментті түрінің (FAD) көзі болып табылады.

Рибофлавин көбінесе кейбір жоғарғы өсімдіктермен синтезделінеді, ал жануарларда оны синтездеуге қабілеті жоқ. Жануарлар және адам ағзасында В<sub>2</sub> витамин бойынша қажеттілік тамақпен және асқазан-ішек трактысының микрофлорамен қанағаттандырылады.

А. Дейман жіктелуі бойынша В<sub>2</sub> витаминнің микроорганизм-продуценттер 3 топқа бөлінеді:

а) әлсіз суперпродуценттер: оларға *Clostridium* түрлері жатады. Мысалы, 1933 жылы рибофлавиннің жақсы продуценті ретінде алғаш рет *Clostridium acetobutylicum* туралы баяндама жасалынды. Бірақ клостридиялар арқылы В<sub>2</sub> витаминнің синтезі F<sup>+2</sup> иондарына сезімтал. Осы факторды бақылау арқылы 100 мг/л-ге дейін рибофлавин алуға мүмкін болады;

б) орташа суперпродуценттер: оларға дрожжилар жатады, әсіресе *Candida* және *Pichia* түрлеріне жататын *P. guilliermondii* және *C. flaveri*. Бірақ олардың F<sup>+2</sup> ионына сезімталдылығы клостридиялармен салыстырғанда бірнеше жүз есе жоғары. Ал оларды культивирлеу үшін күрделі орталар қолданылады, сондықтан орталарды F<sup>+2</sup> иондардан мұқият тазарту қажет, осыған байланысты дрожжилардың өнеркәсіпте қолданылуы қиындалады. Лабораториялық жағдайда *C. flaveri* көмегімен 7 тәулікте 600 мг/л-ге жақын рибофлавин алады;

в) күшті суперпродуценттер: оларға дрожжи тәрізді саңырауқұлақтар *Eremothecium ashbyii*, *Ashbya gossypii* жатады. Олар өсімдіктердің патогендері болып келеді және мақта өсімдіктерін зақымдайды. F<sup>+2</sup> иондары олардың рибофлавин синтездеу қабілетіне әсер етпейді, сондықтан бұл жағдай оларды өнеркәсіпте қолданылуына маңызды артықшылық болып табылады.

Рибофлавиннің өнеркәсіптік өндірісі үш тәсілімен орындалады:

- толық химиялық синтезбен;
- толық микробиологиялық синтезбен (В<sub>2</sub> витаминнің жалпы мөлшеріне шаққанда 30 % алынады);
- аралас синтезбен, яғни рибозаны микробтық синтезбен алып ары қарай рибофлавинге дейін химиялық трансформациясын жүргізеді.

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 55-беті

Соңғы тәсілімен 70 %-ке дейін рибофлавин алынады, себебі рибозаны микробтық ферментация арқылы алу оңай және үнемді болады. Осы мақсатпен Жапонияда өнімділігі жоғары штаммдарды – *Vac. subtitilis* мутанттарын және басқа бациллаларды қолданады. Олар 70 г/л-ге дейін рибозаны синтездейді. ТМД елдерінде, соның ішінде РФ, ССРО-да гендік инженерия әдістерімен жасалынған *Vac. subtitilis*-тің штаммы қолданылады. Ол үшін қоректі ортаны оптимизациялады. Ол өнеркәсіптік жағдайда 35 сағат ішінде 4 г/л рибофлавин түзеді.

Рибофлавиннің коферментін де – FAD – ордаға енгізілген негіз құрышудан (FMN және аденин) микробтық синтезбен алады. FAD-тың белсенді продуценттеріне *Eremothecium ashbyii*, *Sarcina lutea*, *Brevibacterium ammoniagenes* жатады. FAD-ты ферментациялаудың 5 күннен кейін бөліп алады.

**Витамин С – L-аскорбин қышқылы** алғаш рет лимон жемістерінен алынған. 1933 жылы Рейхштейн және Гавордт топтары бір бірінен тәуелсіз L-аскорбин қышқылының химиялық синтезі туралы баяндама жасады. Қазіргі уақытта өнеркәсіпте витамин С Рейхштейн әдісі бойынша алынады. Ол бойынша көп сатылы химиялық синтезінде бір реакцияны, яғни D-сорбитті L- сорбоза-ға дейін жоғары таңдалмалы түрде дегидрогенирлеуді сірке-қышқылдық бактериялар көмегімен жүргізеді. Әлемде жыл сайын 35 000 тоннадан аса L-аскорбин қышқылы шығарылады. D-сорбитті L-сорбоза дейін айналдыру үшін жиі *Acetobacter xylinum* және *Acetobacter suboxydans* қолданылады. Осы сатыны аэрациясы бар ферменттерлерде араластыру алқылы жүргізеді. Ортаның құрамына сорбит, азот көзі (жүгері экстрактысы) және бор (мел) кіреді, ортаның рН мәні 5,0-6,0 және  $t = 30-35^{\circ} \text{C}$ . Егер ауаны жоғары қысымдағы оттегіге алмастырса, ферментация уақыты қысқарады, яғни ферментация 24 сағатта аяқталады. Клеткаларды филтрлеу немесе центрифугалау арқылы бөліп алған соң мөлдір сұйықтықты деионизациялап, концентрлеп L-аскорбин қышқылының кристаллдарын алады. L-сорбозаның шығымы 87 %-ке дейін жетеді.

Сонымен бірге бүгін С витаминін синтездің басқа сатыларында биоконверсиясын жүргізетін басқа микроорганизмдер көмегімен алу әдістердің бір қатары ұсынылып жатыр.

**Витамин D<sub>2</sub>** келесі жолымен алады: нан ашытатын дрожжилардан провитамин D, яғни эргостеринді бөліп алып, оны гамма-саулелермен өңдейді.

**β-каротин**, яғни **провитамин А** негізінде өсімдіктерден және микроорганизмдер көмегімен алады. Оның микробиологиялық өндірісі ТМД елдерінде, Францияда, АҚШ, Польшада және т.б. бар. Провитамин А адамның аш ішектің мукозды мембраналарында А витамин-ге айналады және бауырда пальмитат эфирі түрінде сақталады. β-каротинді және оған туысты каротиноидтарды, басты түрде, микроскопиялық саңырауқұлақтар және балдырлар түзеді, ал ксантофиллдарды – бактериялар және саңырауқұлақтар. Каротиноидтардың продуценттеріне *Rhodospirillaceae*, *Chromotiaceae*, *Chlorobiaceae*, *Chloroflexus* туыстарының фототрофты бактериялар жатады. β-каротиннің ең жоғары шығымын *Blakeslea trispora*-ның саңырауқұлақтары көрсетеді. Бұл – гетероталлийлік саңырауқұлақ, ол (+) және (-) мицелий түзеді. β-каротинді (-)-штаммы түзеді. Егер (-)-штаммға триспоралық қышқылдарды қосса, β- каротиннің шығымы өте жоғарлайды. Процесс терең культивирлеу арқылы орындалады. β- каротиннің шығымы 1,2 г/л құрайды. Процесті және қоректі ортаны оптимизациялау арқылы β- каротиннің шығымын 1430 мг/л, яғни 1,43 г/л-ге дейін жоғарлатуға мүмкін болды.

В тобының витаминдері биофихимиялық реакцияларды катализдейтін көптеген ферменттердің коферменттері болып табылады. Аурулардың бір қатары ағзада В

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 56-беті

тобының сол немесе басқа витаминінің болмауыны немесе жетіспеушілігіне байланысты.

Соңғы жылдары инфекцияға байланыссыз, бірақ ферменттердің дұрыс қызмет атқармауы себебінен болуы мүмкін зат алмасудың бұзылуына байланысты, ауруларды емдеудің жаңа әдістері зерттеліп жасалуда.

Мысалы, сәйкес сырқаттың пайда болуына және дамуына қатысатын ферменттердің ингибиторларын қолданылуы мүмкін болды.

Осыған байланысты қазіргі таңда медицинада қолдануды тапқан микробтар арқылы түзілетін ферменттер ингибиторларының көп атаулары ашылған.

Протеазалар ингибиторлары. Олардың атаулары көп:

а) Бестатинді *Streptomyces olivoretuculi* түзеді. Ол В аминопептидазаның және лейцин- аминопептидазаның ингибиторы болып табылады. Иммуномодулятор ретінде ол *in vivo* гиперсезімталдылықты жоғарлатады, адам мен жануарларда қатерлі ісіктерге қарсыпрепараттардың белсенділігін күшейтеді, антиделелерді түзетін клеткалардың мөлшерін

көбейтеді және баяу өсетін қатты қатерлі ісіктердің (Гарднер лимфосаркомасының және УМС- карциноманың) өсуін тежейді.

б) Өкпе эмфиземасын емдеу үшін микробтар көмегімен алынған протеазалардың ингибиторы –  $\alpha$ -антитрипсин ұсынылды.  $\alpha$ -антитрипсиннің тұқым қуалау түрде болмауы ерте жаста да аталған сырқаттың ауыр түріне алып келеді, себебі эластазаның ингибиторының болмауы өкпе ұлпасында коллагеннің ыдырауын тудырады.  $\alpha$ -антитрипсиннің адам генін енгізді, соның нәтижесінде ол осы ферментті, барлық клеткалық ақуыздарға есептегенде, 15 %- ке дейін (10 мг/л) түзе бастады. Препарат антиэластазалық белсенділікті көрсетті. Оны

«Эластин деп атады.

Ішек гликозидазалардың ингибиторлары:

а) Акарбоза –  $\beta$ -глюкозидазаның ингибиторы. Оны *Actinoplanes sp.* түзеді. Акарбоза диа- бетте қолданылады.

б) Амилазаның ингибиторы *Streptomyces tendae*-нен алынған. Ол крахмалдың гидролизін тоқтатады және қанттың қандағы мөлшерін төмендетеді.

Орнитиндекарбоксилазаның ингибиторлары. Полиаминдер: путресцин, спермин және спермидин – клеткалардың өсуі, көбеюі және дифференциация үшін анық емес, бірақ маңызды роль атқарады. Орнитиндекарбоксилаза (ферменттің өзі) сүт қоректілердің клеткаларында полиамин синтезінің жылдамдылығын бақылайды. *Streptomyces neugawaensis* клеткаларынан екі зат алынды: дигидроксисаркомицин және саркомицин (қатерлі ісіктерге қарсы бұрынғы препарат), олар псориаз, созылмалы простатиттер және рак сияқты ауруларда орнитиндекарбоксилазаның ингибиторлары болып табылады.

Пролил-4-гидроксилазаның ингибиторы. Фиброзды ұлпаның жиналуы байланыстырғыш ұлпаның фиброздық ауруларын туғызады. Адамда және жануарларда өкпе мен бауырдың фиброзын пролинді аналогтармен болмырмайды. Коллаген синтезінің токсикалық емес ингибиторы жоқ, сондықтан *Streptomyces sp.*-ден алынған және әсері бойынша қатерлі ісіктерге қарсы винкомицин А антибиотикке ұқсас болып келген ингибитор Р-1894В үлкен қызығушылық туғызған. Ауыз қуысы арқылы қолданған кезде токсикалық емес. Ингибитордың нышаны ретінде коллагеннің түзілуін тудыратын пролил-4-гидроксилаза болып табылады.

Қан қысымын өзгертетін ферменттік жүйенің ингибиторлары. Қан қысымы әдетте реннинангиотензиялық жүйемен реттеледі. Ангиотензиноген (плазмалық



O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 <b>SKMA</b> -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 57-беті	

ақуыз) трипсин және ренин әсерінен инертті пептид ангиотензин I (AI) түзілгенше ыдырайды. AI-өзгертетін ферменттің (Zn-экзопептидазаның) әсерінен AI-ден ангиотензин II (AII) түзіледі. AII асқын түзілуі – қанның жоғары қысымының басты себебі. Келесі дәрілік препараттар синтезделген: каптоприл және оның туындылары, олар жоғарыда аталған ферменттің ингибиторлары ретінде әсер етеді. Каптоприл - Streptomycetes sp.-тің культуралық сұйықтығынан бөлініп алынған үлкен емес пептидтің туындысы.

Жоғары рентабельдік арқасында керекті өнімдердің биотехнологиялық өндірісі, әсіресе фармацевттік салада, дамуда. Сонымен бірге жаңа штамдарды және микроорганизмдер арқылы түзілетін адамға құнды жаңа өнімдерді іздестіру жұмыстар жалғасуда.

#### **Тақырып бойынша тапсырма**

**Тапсырма 1.** Дәрілік асқинуларды емдеу үшін фосфолипидті препараттарды алудың технологиялық схемасын жасаңыз. Әр операцияны және қоректік ортаның құрамын теориялық тұрғыдан негіздеу.

**Тапсырма 2.** Дәрілік асқинуларды биотехнологиялық тәсілмен емдеу үшін фосфолипидті препараттарды алудың аппаратуралық схемасын жасау. Әр құрылғы мен қондырғыны таңдауды теориялық тұрғыдан негіздеу.

**5. Пәннің соңғы ОН қол жеткізу үшін оқытудың негізгі формалары /әдістері/технологиялары:** кіші топтарда жұмыс.

**6. Пәннің ОН қол жеткізу деңгейін бақылау түрлері:** ауызша сұрау, тестілеу

**7. Әдебиет 1- қосымшада көрсетілген.**

#### **8. Бақылау сұрақтары:**

- Молекулалық генетиканың жалпы түсініктерінің анықтамасын беріңіз. Геннің
- Биотехнологияны ғылым ретінде анықтаңыз. Биотехнологияның объектісі қандай?
- Липидтердің өнеркәсіптік өндірісін биотехнологиялық жолмен дамыту қалай басталды? Липидтерді өндіру үшін жаңа өндірушілерді табудың негізгі міндеттері қандай? Адамдар үшін қандай липидтер құнды?
- Биотехнологиялық әдіспен дәрумендердің өнеркәсіптік өндірісін дамыту қалай басталды? Витаминдер өндіру үшін жаңа өндірушілерді табудың міндеттері қандай?
- Биотехнологиялық жолмен алынған дәрумендердің номенклатурасы мен жалпы сипаттамасын беріңіз.
- B12 витаминінің негізгі өндірушісіне сипаттама беріңіз.
- B2 витаминінің негізгі өндірушісіне сипаттама беріңіз. Олар қандай топтарға бөлінеді? "Суперсинтез" дегеніміз не?
- Аскорбин қышқылын өндірудің ерекшеліктері қандай?
- D2 витаминінің негізгі өндірушісіне сипаттама беріңіз. В-каротин өндірісінің ерекшеліктері қандай?

OÑTÜSTİK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 58-беті
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар		

## № 11 сабақ

**1. Тақырыбы:** Стероидты гормондарды алудың биотехнологиялық әдістері. Микроағзалар- трансформаторлар

**2. Мақсаты:** Білім алушыларды стероидты гормондарды алудың биотехнологиялық әдістерімен таныстыру.

### 3. Оқыту міндеттері:

#### Білім алушы білуі керек:

- биотехнологияның объектілерін және әдістерін;
- биоконверсияның түрлерін, қолдану салаларын, оған пайдалынатын микроорганизмдерді;
- химиялық синтезбен, табиғи шикізатынан және биотехнологиялық тәсілімен алынатын стероидті гормондардың номенклатурасын;
- рекомбинантты ДНҚ технологиясын қолданып гормондық препараттарды (инсулин, проин-сулин, соматотропин) алу технологиясын;
- биотехнологияның медицинада, фармацевтикада және ветеринариядағы жетістіктерін.

#### Білім алушы істей білуі керек:

- биотехнология гендік инженерияға және ұлпа культураларына, салаларына арналған ғылыми, әдістемелік және анықтама әдебиеттерін қолдану;
- биотехнология және гендік инженерия саласындағы жетістіктері мен арасындағы байланысты белгілеу.

## 4. Тақырыптың негізгі сұрақтары

### а) базистік білім бойынша

1. Микробиологиялық объекттердің негізгі топтары: бактериялар, саңырауқұлақтар және т.б.
2. Микробиологиялық объекттерді өсіру қолайлы физиологиялық жағдайлар.

### б) сабақ тақырыбы бойынша

1. Стероидты гормондардың өнеркәсіптік өндірісін биотехнологиялық жолмен дамыту. Стероидты гормондарды түрлендіретін жаңа микроорганизмдерді іздеу мен өндірудің негізгі міндеттері.
2. Биоконверсиядан алынған стероидты гормондардың номенклатурасы және жалпы сипаттамасы. Биоконверсияға қатысатын негізгі микроорганизмдер.
3. Рекомбинантты ДНҚ технологиясын қолдана отырып, гормоналды препараттарды (инсулин, адамның өсу гормоны) өндіру.
4. Микроорганизмдердің зияны және оны жеңу жолдары.
5. Медицина мен фармацевтикадағы биотехнологияның жетістіктері.

### АҚПАРАТТЫҚ ДИДАКТИКАЛЫҚ БЛОК

Дәрілік препараттардың биосинтезі едәуір үнемді, тиімді, қоршаған орта үшін аяйғыш болатынын, катализаторларды, жоғары температуралар мен қысымдарды және т.б. талап етпейтіні белгілі. Сонымен бірге ескертуі керек: биосинтезбен алынған гормон препараттары және басқа заттар, жануарлар шикізатынан немесе химиялық жолыарқылы алынғандармен салыстырғанда, адам ағзасындағы заттарбен бірдей болады.

Гендік инженерия саласындағы жетістіктердің («in vitro» және «in vivo» генетикалық қайта құру, рекомбинантты ДНҚ технологиясы) арқасында биотехнологиялық тәсілімен инсулин, интерферондар, соматотропин (адамның өсу гормоны) сияқты препараттарды алу мүмкін болды.

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 <b>SKMA</b> -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 59-беті	

Биоконверсияның әртүрлі нұсқалары (варианттары). Микроорганизмдер бұрында көп сатылы қымбат тұратын химиялық реакциялар жолымен алынатын дәрілік заттар синтезінің кейбір бөлек сатыларында да қолданылады. Мысалы, *Rhizopus arrhizus* – нан зеңі штамдарының бірі стероид туындысының – кортизон синтезінің бір сатысында прогестеронды 11-ші нүкте бойынша гидросилирлеуге алаады. Биоконверсияның осындай стратегиясын қолдануы әдеттегі химиялық реакциялармен қатар көптеген стероидтарды құрамында стеролдары бар өсімдік шикі затынан едәуір қарапайым және арзан әдістермен алуға мүмкіндік берді. Дәл осы әдістің арқасында преднизон, дексаметазон, тестостерон, экстрадиол сияқты стероидтар қазіргі күндері медицина саласында кеңінен қолданылады. Гидрокортизоннан – преднизолонды, кортексолоннан – гидрокортизонды, кортизон ацетатынан – преднизонды, сорбозадан – сорбитті алу микробиологиялық трансформациялау әдісімен алу қазіргі уақытта өнеркәсіптік мөлшерде іске асырылатын процесстердің толық емес тізімі. Мысалы, стероидтарды гидросилирлеу үшін микроскопиялық саңырауқұлақтарды, стероидтерді қалыпқа келтіру үшін *Mucovacterium* туындысының микроорганизмдері қолданылады. Биоконверсия әдісі антибиотектердің және т.б. заттардың номенклатурасын кеңейту де қолданылады.

### **Рекомбинантты ДНК технологиясы негізінде стероидті гормондарды алу технологиясы**

Табиғаты липоидті гормондарға (стероидті гормондарға) кортикостероидтар, андрогендер-эстрогендер, простагландиндер жатады. Өнеркәсіпте жартылай синтетикалық жолымен алынатын стероидті гормондық препараттар шығарылады: этинил-эстрадиол, синэстрол, диэтилстильбэстрол, метилтестостерон және т.б.

Инсулиннің өндірісі. Сиыр және шошқаның ұйқы безінен бөлу арқылы алынған инсулин адам инсулинінен аминқышқылдық құрамы бойынша ерекшелінеді: сиырдың инсулинінен – 3 аминқышқыл, шошқаның – 1 аминқышқыл бойынша. Осыған байланысты бұл препараттарды қабылдаған кезде жанама эффектілері байқалады.

Инсулин өндірісінде рекомбинантты ДНК технологиясы келесі сатылардан тұрады:

- I-ші этапында – адам инсулині ДНК-ң аминқышқылдық кезектілігін жасайды, ол үшін оның А және В тізбегінің жасанды гендерін жеке синтездейді;
- II-ші сатысында сол әрбір генді плазмидалардағы  $\square$ -галактозидазаның геніне енгізеді;
- III-ші сатысында плазмидаларды *E. coli* жасушаларына енгізеді.

Бактерияларды глюкозамен емес, галактозамен дайындаған қоректі ортасында өсіргендіктен, оларда  $\square$ -галактозидазаның және сонымен бірге инсулиннің А және В тізбектерінің синтезі индукцияланады. Бұндай тәсілмен синтезделген, бөлініп алынған және тазартылған инсулиннің құрамына *E. coli*-дің ақуыздары, эндотоксиндері және пирогенді заттар кірмейді. Ол адам инсулинінен ерекшеленбейді және толық биологиялық активтілігін көрсетеді. Осындай тәсілмен *E. coli* негізінде проинсулинді де алады. Ол трипсин және  $\square$ -карбоксипептидаза әсерінен ағзада ыдырағаннан кейін белсенді инсулинге айналады.

*Bacillus* бактериялары *E. coli*-мен салыстырғанда проинсулинді тікелей культуральды сұйықтыққа бөліп шығарады. Сондықтан осындай ақуызды, клетка ішіне синтезделгенімен салыстырғанда, бөліп алу және тазарту оңай болады. Сонымен бірге *Bacillus* штамдардың тағыда артықшылығы бар ө олар эндотоксиндерді түзбейді.

Интерферондар – вирустармен зақымдалған жасушаларда синтезделетін заттарды зерттеу кезінде табылған ақуыздар тобы. Олар басқа клеткаларда локальдімен бірге

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 <b>SKMA</b> -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 60-беті	

жүйелі вирустарға қарсы реакцияларды индукциялайды. Итерферондар тағыда екі маңызды қасиетке ие:

а) жасушалардың полиферациясын (бақылаусыз көбеюін) басады, яғни қатерлі ісіктерге қарсы потенциалды препарат болып табылады);

б) иммунды жүйені стимуляциялайды.

Интерферондардың жіктелуі:

1)  $\alpha$ -интерферондар (лейкоциттарда түзілген);

-интерферондар (фибробласттарда түзілген);

-интерферондар (иммунды немесе Т-лимфоцитарлы).

Ертеректе интерферондарды адам қанының лейкоциттерінен бөліп алған, сондықтан алынған көп емес мөлшеріне байланысты өнім қымбат, қол жеткіліксіз болған. Қазіргі таңда интерферондарды, плазмиданың геніне енгізіп, содан соң плазмиданы *E. coli* немесе дрожжи жасушаларында клондау арқылы, керекті мөлшерде алады.

Адамның өсу гормоны. Ол гипофиздің алдыңғы бөлігінде түзіліп қанға секрецияланатын және сүйектердің өсуіне қажетті ақуыз. Оның кемшілігі ергежейлікке алып келеді. Оны жақын арада өлік материалынан алған, бірақ бұл жолы шектелген. *E. coli* жасушаларын қолданылатын рекомбинантты ДНК технологиясының арқасында оның өндірісін жеткілікті мөлшерде өндіруіне мүмкіндік болды. Бактериялардан бөліп алынған тазартылған гормон биологиялық активтілігі бойынша адам гипофиздегі гормонына ұқсас.

#### **Тақырып бойынша тапсырма**

Тақырыптың бақылау сұрақтарын талқылап болған соң білім алушытер келесі тапсырманы орындау керек:

Тапсырма 1. Микроорганизмдер-продуценттермен синтезделген стероидті гормондарды культуральды сұйықтықтан бөліп алу және тазарту технологиясын беріңіз. Қолданылатын аппараттарға қысқаша сипаттама беріңіз.

**5. Пәннің соңғы ОН қол жеткізу үшін оқытудың негізгі формалары /әдістері/ технологиялары:** кіші топтарда жұмыс.

**6. Пәннің ОН қол жеткізу деңгейін бақылау түрлері:** ауызша сұрау, тестілеу

**7. Әдебиет 1- қосымшада көрсетілген.**

#### **8. Бақылау сұрақтары:**

1. Стероидты гормондардың өнеркәсіптік өндірісі биотехнологиялық жолмен қашан дами бастады?
2. Стероидты гормондарды түрлендіретін жаңа микроорганизмдерді табудың негізгі міндеттері қандай?
3. Биоконверсиядан алынған стероидты гормондардың номенклатурасы мен жалпы сипаттамасы қандай?
4. Стероидты гормондардың биоконверсиясына қандай микроорганизмдер қатысады?
5. Рекомбинантты ДНК технологиясын қолдана отырып, гормоналды препараттарды (инсулин, адамның өсу гормоны) өндірудің ерекшеліктері қандай?
6. Қызметкерлер. Таза бөлмелер мен жабдықтар.
7. Бастапқы және орау материалдары.
8. Құжаттама.
9. Өнімді, бастапқы және орау материалдарын сақтау.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 <b>SKMA</b> -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 61-беті	

## № 12 сабақ

### 1. Тақырыбы: Дәрілік өсімдіктердің каллус тінін алу

2. **Мақсаты:** Жасанды қоректік орталарға өсімдік жасушалары мен тіндерін культивациялаумен білім алушыларды таныстыру.

### 3. Оқыту міндеттері:

#### білім алушы білуі тиіс:

- ұлпа культурасы туралы түсінік;
- ұлпа культурасының объекттерін;
- тотипотенттік теорияның негіздерін;
- дәрілік өсімдіктердің ұлпаларын культивирлеу әдістерін, каллус туралы түсінік,
- ризосекреция туралы түсінік,
- ұлпа культурасын бөліп алу үшін бастапқы өсімдіктерді таңдап алу ережелерін,
- өсімдіктер ұлпа культурасында қолданылатын гендік инженерияның жетістіктерін,
- өсімдіктер ұлпа культурасынан алынған препараттардың номенклатурасын.

#### білім алушы істей білуі тиіс:

- биотехнология салаларына арналған ғылыми, әдістемелік және анықтама әдебиеттерін қолдану;
- биотехнология және гендік инженерия саласындағы жетістіктері мен арасындағы байланысты белгілеу;
- биотехнологияда және ұлпа культурада шешілетін міндеттерді қою.

### 4. Тақырыптың негізгі сұрақтары

#### негізгі білім бойынша:

1. Микробиологиялық объекттердің негізгі топтары: бактериялар, саңырауқұлақтар және т.б.
2. Микробиологиялық объекттерді өсіру қолайлы физиологиялық жағдайлар.

#### сабақ тақырыбы бойынша:

1. Ұлпа культурасы биотехнологияның бір саласы ретінде. Қысқаша тарихы.
2. Қасиеттері берілген керекті өнімдердің биотехнологиялық өндірісінде дәрілік өсімдіктердің ұлпа культурасын пайдаланудың артықшылықтар мен кемшіліктері.
3. Ұлпа культурасының объекттері, олардың ерекшеліктері.
4. Тотипотенттік теорияның негіздері.
5. Дәрілік өсімдіктердің ұлпаларын культивирлеу әдістері, каллус туралы түсінік.
6. Ризосекреция туралы түсінік.
7. Мата мәдениетін бөлектеу үшін бастапқы өсімдіктерді таңдау ережелері.
8. Өсімдіктер ұлпа культурасында қолданылатын гендік инженерияның жетістіктері. Протопласттарды біріктіру әдісі.
9. Өсімдіктер ұлпа және клеткалар культурасынан алынған препараттардың номенклатурасы.

### АҚПАРАТТЫҚ ДИДАКТИКАЛЫҚ БЛОК

Дәрілік препараттардың биосинтезі едәуір үнемді, эффективті, қоршаған ортаны аяйтын, катализаторларды, жоғары температуралар мен қысымдарды талап етпейтіні және т.б. бәріне белгілі. Кейбір дәрілік препараттарды алу үшін қиын культивирленетін немесе мүлдем культивирленбейтін өсімдіктер қажет болады, ал сонымен бірге жабайы шикізатты жинау әртүрлі факторларға байланысты қиын болады. Сондықтан соңғы жылдары дәрілік өсімдіктердің клеткалар культурасы және ұлпа культурасын қолданылуы кеңейуде. Соның нәтижесінде келесіден бас тартуға мүмкіндік берді: а) дәрілік өсімдіктердің өздерін культивирлеу; б) табиғи жағдайда өскен өсімдіктерді жинау.

Өсімдік ұлпалардың ұсақ бөлшектерін табиғи жағдайда өсіру алғашқы тәжірибелерді Rechingер (1893 г.) орындады. Ол ылғалды құмға өлшемдері 20 мм үлкен

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 <b>SKMA</b> -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы	044 -43/11- (2023-2024)	
«Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар		87 беттің 62-беті

емес өсімдіктер органдардың бөліктерін (фрагменттерін) және өсімдіктердің бір қатар түрлерінен бөліп алынған бұошіктерін тамырландырылған. Бірақ тәжірибелер оң нәтиже бермеген. Кейінірек өсімдіктер ұлпа культурасын туралы міндетті Haberlandt (1902 г.) өл алдына қойды. Ол палисад паренхиманың клеткаларын, өсімдік ұлпаларының өзегін (сердцевина), бездер талшықтарын және басқа элементтерін өсіріп көрген. Haberlandt өзінің уақытысындағы анайы лабораториялық техникасы жағдайында маңызды табысқа жете алмады. Оның зор қызметі – болашақтағы биологиялық зерттеулер үшін ұлпа культурасы әдісінің маңызын ғылыми болжау.

Кейін бұл салада үлкен жетістіктерге бір қатар ғалымдар, соның ішінде Бутенко (1964-1968 ж.ж.), Уайт, Слепьян, Волоссович және т.б. жетті.

Фармацияда өнеркәсіптік мақсаттар үшін жоғарғы өсімдіктердің ұлпа культурасын қолдану іс-тәжірибелік міндеттерін шешуде бүтін өсімдіктер екінші кезегінде пайдаланылатын органикалық заттардың синтезіне алып келетін биохимиялық процестерді жасанды культура жағдайында жүргізуге дедифференциацияланған клеткалардың қабілеті туралы сұрақтың маңызы зор.

Ағзалардың клеткалық теорияның жасаушылары – Schleiden (1838) және Schwann (1839) – бірінші болып клеткалардың потенциалды ұқсасытығы туралы ой айтқан, яғни тотипотенттік түсінікті енгізді. Осы гипотезаны Virchow (1858) қолдады.

Тотипотенттік теория бойынша барлық клеткалар потенциалды және генетикалық бірдей болып келеді, автономды өмір сүруге қабілетті болады және бүтін өсімдікке тән барлық күрделі биохимиялық процестерді жүргізу мүмкіндіктерге ие болады. Сонымен бірге дәрілік өсімдіктердің ұлпа культурасындағы клеткалар, сірә, алкалоидтарды, гликозидтерді және басқа биологиялық белсенді заттарды синтездеуге қабілетті болады.

Көптеген қазіргі таңдағы зерттеушілер өсімдіктер клеткаларының тотипотенттігі туралы пікірді табанды қорғайды. Алайда ескертуі керек, өсімдіктің кез келген бөлігінен (орган) алынған каллусты ұлпалар белгіленген биологиялық белсенді заттарды (ББЗ) жинақтауға қабілетті болып келеді, бірақ ұлпалардың және қоректі ортаның осы қосылыстармен қанығу дәрежесі әртүрлі болады. Ұлпа культурасының пайдалану ағзасы (жапырақтар, тамырлар, жемістер) синтезделетін ББЗ сапалық құрамымен бірге сандық мөлшеріне де әсер етеді, сондықтан өсімдіктің әр бөлігі (орган) емес бағалы дәрілік өсімдіктердің өнеркәсіптік ұлпа культурасын алуға қолайлы болып келеді. Әңгіме клеткалар тотипотенттігінің біршама шектелінуі туралы жүреді. Бұл белгі өсімдіктердің ұлпа клеткаларына тән. Сірә, кейбірлерде бұл белгі, басқалармен салыстырғанда, күштірек көрінеді. Мысалы, алкалоидтарды синтездеу қабілеті бойынша тотипотенттік гималай скополияда күштірек болады үндіс сасық мендуанамен салыстырғанда. Сондықтан, әртүрлі ағзаларындағы клеткалары ББЗ биосинтездеуге әртүрлі қабілетке ие болған өсімдіктермен зерттеу жүргізгенде, ғалымдар бағалы заттар бойынша өнімділігі едәуір жоғары ұлпаларды таңдап алуға үйренді.

Сондықтан жиірек ұлпа культурасының объекті ретінде дәрілік өсімдіктердің тамырлар, тамыршалар және түйнектер болып келеді, себебі дәл соларда жиірек бағалы өнімдердің максималды жиналуы жүреді.

Дәрілік өсімдіктердің ұлпа культурасы – биотехнология ғылымының салыстырмалы жас саласы болып табылады. Белгілі болғандай, табиғи жағдайда өсімдіктердің клеткалары ұлпалар мен ағзаларда орналасады және қоршаған ортаның механикалық әсерлерден қорғалған болады. Сонымен бірге, осы клеткалар метаболизмге және өсуіне керекті табиғаты минералды және органикалық болып келген көптеген компоненттерге мұқтаж болады. Сондықтан осы клеткаларды «in vitro» культивирлеу бойынша тәжірибелер ертеде сәтсіздікке ұшыраған. Тек 1922 жылы Роббинс синтетикалық қоректі

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 <b>SKMA</b> -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы	044 -43/11- (2023-2024)	87 беттің 63-беті
«Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар		

ортада томат және жүгері тамырлар ұшының меристемасын өсіріп алуға сәтті болды. Алғаш рет дәрілік өсімдіктің, атап айтқанда, қызғылт барвиноктың (*Vinca rosea*) ұлпа культурасын 1945 жылы Уайт (Whit) алды. Кейінірек Telle және Gauthereta (1947) тәжірибелерінде қара меңдуанының ұлпа культурасы алынды және оның сәйкес алкалоидтарды синтездеуге қабілеті дәлелденді. Ары қарай ұлпа культурасының әдісін зерттеу өсіп жатқан жылдамдылықпен жүрді. Өсімдіктердің ұлпа культурасын іс-тәжірибеде культивирлеу 1955 жылы басталды деуге болады. XX ғасырдың 50-ші жылдары өсімдіктердің клеткалары мен ұлпаларын тереңдік тәсілімен ферменттерлерде көп мөлшерде өсіру әдісі ұсынылған. ССРО-да дәрілік өсімдіктердің ұлпа культурасының өсіруі 1965 жылда басталды.

Қазіргі уақытта ТМД елдерінде өнеккәсіптік мөлшерде женьшень, жыланды раувольфия, жұпар иісті табак және т.б. тамырларының ұлпа культурасы өсіріліп жатыр.

#### Ұлпа культурасы әдісінің артықшылықтары:

1. Биомассаны жинақтау уақыттың қысқа мерзімдерде жүргізуге болады, ал табиғатта жыл сайынғы вегетация кезінде, егер өсімдік біржылдық болса, немесе 3-4 жылда (белладонна, скополия және т.б. тамырлары) немесе 10-15 жылда (женьшень, жыланды раувольфия және т.б.) бір рет.

2. Әдістің қол жеткілігі - өсімдік ұлпалар мен клеткаларды өсіруі кез келген климат жағдайында мүмкін болады, себебі процесс жабық бөлмелерде немесе жабық аппараттарда орындалады.

3. Ұлпа культурасының бағасы салыстырмалы үлкен емес, себебі өсімдіктер клеткалары салыстырмалы қарапайым орталарда культивирленеді.

#### Өсімдіктер ұлпа культурасын (клеткалар культурасын) культивирлеу әдістері:

1. Сілікпе консистенциядағы агарлы орталарда (агар-агар) өсіру. Бұл кезде каллус деп аталатын (*callus*, лат. – мозоль, күс) дедиференцирленген клеткалардың жинағы түзіледі. Процесс жабық бөлмелерде (гидропонды плантацияларда) жүреді. Ұлпа культурасының каллусын алу үшін келесі технологиялық параметрлер таңдалған: температура  $+25-27^{\circ}\text{C}$ , ортаның рН мәні 5,3; ортаның тығыздығы қоректі ортаға қосылатын салқындатылған 0,8-1,0

%-тік агар ерітіндісіне сай болуы керек, қараңғы және т.б. Әдетте эксплантантты дезинфекциялық ерітіндімен өңдеп тазартылған сумен жуып алады. Содан соң оны құрамында клеткалық қабырғаларды бұзатын ферменттері (целлюлоза, гемецеллюлоза және пектиназа) бар ерітіндіге салады. Бұл кезде мыңдаған жеке «киімсіз клеткалар, яғни клеткалық қабырғалары жоқ протопласттар түзіледі. Қоректі ерітіндіде протопласттар жаңа клеткалық қабырғаларды түзіп, бөліне бастайды. Прединкубация кезеңі 3-6 тәулікке дейін созылады. Трансплантант культивирлеуінің 4-6 аптадан кейін біріншілік каллус түзіледі. Оны жаңа қоректі ортаға алмастыруы қажет. Агарлы ортада (қатты фазалық культивирлеу) культивирлеу кезінде каллус бөлшегінің салмағы жаңа ортаның 30-40 мл-ге есептегенде 60-70 г болуы керек. Қатты қоректі ортаның беткейінде өскен каллусты ұлпаның құрылысы аморфты, қабырғалары жұқа паренхималық клеткалардан түзілген болады. Ұлпа культурасын қатты фазалық тәсілмен алу процессі үлкен аудандарды талап етеді, стерильдіктің кепілі жоқ, биомассаның өнімділігі төмен.

2. Сұйық ортада культивирлеу – клеткалар көбейгенде суспензия түзеді. Тереңдік культивирлеу үшін үлкен емес агрегаттарды (5-10 клеткадан тұратын) түзетін клеткалардың культурасын алуы керек. Оған борпылдақ каллусты ұлпа едәуір жарайды. Трансплантантты пектиназамен өңдеу дұрыс. Құрамында 2,4-дихлорфеноксисірке қышқы бар және  $\text{Ca}^{+2}$  ионадыр жоқ орталарды қолдануға

ұсынылған. Осындай орталарда клеткалардың агрегаттары түзілмейді (ұсақ суспензия түзіледі). Қайта себудің алдында біріншілік культураны дәкенің екі қабатынан немесе елегіш (нейлон, металл) арқылы, каллусты ұлпаның ірі агрегаттарды және трансплантанттың қалдықтарын бөліп алу үшін, сүзеді. Клеткалық агрегаттардың түзілуіне ортаның араластыру қарқындылығы да (интенсивтілігі) әсер етеді, себебі клеткалар өте сезімтал және тез лизиске ұшырайды. Көптеген клеткалар өледі. Алдымен тереңдік культивирлеуді айналым жылдамдылығы 100-120 айн./мин. тербеткіште орналасқан колбаларда жүргізуге болады. Ортаның 60-100 мл-не каллусты ұлпаның 2-3 г енгізеді. Өсімдік клеткаларды өнеркәсіптік культивирлеу үшін конструкциясы әртүрлі (араластырғыштары бар немесе барботаждық типті) металлдан немесе шыныдан жасалынған арнайы ферментерлер қолданылады. Ферментацияның тәртібі үздікті немесе үздіксіз, басты түрде – хеостатты. Биосинтезді көлемі 0,1-ден 63 м<sup>3</sup>-ге дейін және одан жоғары аппараттарда жүргізеді. Культуралды биомассаның аэрациясын барботер арқылы стерилді ауамен орындайды. Өсімдіктер клеткаларын культивирлеу барысында температураны (+25-37<sup>0</sup> С), ортаның рН мәнін, тотығу-тотықсыздану потенциалды реттеп тұрады. Бұл кезде клеткалар суспензиясының жиналуына қоректі ортаның құрамы (ортаға енгізілетін арнайы қоректі қоспалар керек, өйткені өсімдік сөлі жеткіліксіз болады), культивирлеу ұзақтылығы, температура, араластыру жылдамдылығы, аэрацияның еселігі. Культивирлеу процессін керекті өнімнің синтезі қарқынды (интенсивті) түрде жүргенше және ортада қоректі заттар таусылғанша жалғастырады.

Культивирлеудің әр әдісі, жоғарыда көрсетілгендей, ерекше белгілермен сипатталынады. Ескертуі керек, өсімдік клеткалар микроорганизмдер клеткалармен салыстырғанда маңызды түрде баяу өсіп көбейеді. Екі еселену уақытысы – 1-3 тәулікү Өсімдік клеткаларды культивирлеу процессі 2-3 аптаға дейін созылады, соның нәтижесінде асептикалық жағдайларды қамтамасыз етуіне талаптар жоғарлайды.

Ортаның құрамындағы витаминдердің және микроэлементтердің табиғаты мен мөлшерінің маңызы зор. Мысалы, өсімдік клеткалар үшін азот, калий, магний, фосфор және бірқатар микроэлементтердің маңызы үлкен. Органикалық заттардан, көміпсулармен қатар кейбір аминқышқылдар, витаминдер фиогормондар (индоліл-сірке қышқылы, кинетин), ауксиндер, цитокининдер (гиббереллин қышқылы) және т.б. маңызды. Кейбір жағдайда ортаға өсуінің биокатализаторлары немесе ингибиторлары ретінде өсімдіктердің өсу гормондарын қосады, себебі биомассаның асқын жиналуы керекті өнімдердің синтезін төмендетеді.

Мысал ретінде воробейник деп аталынатын өсімдіктің клеткаларын культивирлеуге арналған ортаның құрамын (мг/л) төмендегі 1-ші кестеде көрсетілген.

Кесте 1- Культивирлеуге арналған ортаның құрамы

Компоненттер	Концентрациясы	Компоненттер	Концентрациясы
KNO <sub>3</sub>	80	CuSO <sub>4</sub> h <sub>5</sub> H <sub>2</sub> O	0,01
Ca(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	300	MoO <sub>3</sub>	0,001
MgSO <sub>4</sub> h <sub>7</sub> H <sub>2</sub> O	750	Fe <sub>2</sub> (SO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	2,5
KCl	65	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	200
MgH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> h <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O	21	Сахароза	20 000
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> h <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O	200	Глицин	3
MnSO <sub>4</sub>	5	Тиамин гидрохлориді	0,1
ZnSO <sub>4</sub> h <sub>7</sub> H <sub>2</sub> O	3	Пиридоксин гидрохлориді	0,1



НЗВОЗ	1,5	Никотин қышқылы	0,5
КІ	0,75	Индол-3-сірке қышқылы	1,75
		Кинетин	2,15

Өсімдіктердің бөліп алынған ұлпаларды, клеткаларды, протопласттарды культивирлеу әдісі бүгін жоғары деңгейге жетіп отыр, ол бір қатар биологиялық және ботаникалық мәселелерді, соның ішінде өсімдіктердің вирустық аурулармен күресу проблемасын және т.б., шешуге қолданылады.

Екінші кезеңде пайда болған өсімдік заттарды лабораториялық жағдайда биологиялық жолымен алу үшін де ұлпа культурасы әдісін қолдануы перспективті болып табылады. Ол үшін алкалоидтар, гликозидтер, полисахаридтер, терпеноидтар, эфир майлары, ферменттер, пигменттер және т.б. іс-тәжірибе үшін аса қызық көрінеді. Өсімдік клеткаларын культивирлеу арқылы алынған кейбір екінші кезеңде пайда болған метаболиттер 2-ші кестеде келтірілген.

Кесте 2- Өсімдік клеткаларын культивирлеу арқылы алынған кейбір екінші кезеңде пайда болған метаболиттер

№	Өнім	Қолданылуы
1	Винбластин немесе винкристин Дигитин Хинин Кодеин	Лейкемия ны емдеу Жүрек-тамырлар ауруларын емдеу Бездікті (малярияны) емдеу Аналептик
2	Аймалин	Антиаритмиялық әсер

Ұлпа культурасы әдісімен өсімдіктердің дәрілік заттарын алу фармация үшін әсіресе перспективті болып табылады., себебі табиғи (интактлы) өсімдіктерде олар үлкен емес мөлшерде түзіледі және өсімдіктердің өздерін культивирлеу рентабельсіз болады.

Қазіргі уақытта дәрілік өсімдіктердің ұлпа культурасының әдісі келесі жағдайларда кең қолданылады:

- 1) егер дәрілік өсімдіктің табиғи ресурстары азайып жатса;
- 2) егер өсімдіктің вегетациясы (өсуі) өте ұзақ болса: 3-4 жыл және одан жоғары;
- 3) егер шикізаттың көп мөлшерін (мысалы, өсімдікті толығымен) өңдеуі рентабельсіз болса;
- 4) егер өңдейтін зауыт орналасқан регион үшін белгілі дәрілік өсімдік экзот (ekzot – грек сөзі - чужой, бөтен) ретінде болса, ал жинап алынған бастапқы шикізатты алысқа тасымалдауы рентабельсіз болса, сонымен бірге табиғатта өсу зонасынан тыс оны өсіру (культивирлеу) қиындықтарды туғызса немесе мүлдем өспесе. Мысал ретінде женьшень, жыланды раувольфия және т.б.

Ұлпа культурасының химиялық құрамын бастапқы өсімдіктің құрамымен салыстыруының маңызы іс-тәжірибе үшін зор. Мысалы, гинкгоның (*Ginkgo biloba*) өнген гүлдің аталығынан алынған ұлпа культурасы үшін бастапқы өсімдікпен үлкен химиялық ұқсастығы дәлелденген Ризосекреция туралы түсінік. Клеткалар және ұлпа культурасының қоршаған ортаға органикалық қосылыстарды (минералды тұздарды, спирттерді, көмірсуларды, аминқышқылдарды, ферменттерді, фенол қосылыстарды және т.б.) бөліп шығару, яғни секрециялық қызметін атқару қабілетіне бүгін үлкен назар бөлініп жатыр. Жоғарғы өсімдіктердің секрецияны орындайтын жүйе ретінде тамырлар болып табылады, сондықтан осындай өсімдіктерден ұлпа культурасын тамырлардан, тамыршалардан және түйнектерден бөліп алады. Мысалы, сасық

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 66-беті
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар		

меңдуананың тамырларынан бөліп алынған ұлпа культурасы қоректі ортаға түзілген тропанды құрылыстағы алкалоидтарды бөліп шығарады. Беладоннаның (итжидек) тамырлар каллусынан қоректі ортаға алкалоид атропин бөлініп шығады, хош иісті табак тамырларының ұлпа культурасы қоректі ортаға ферменттерді (фосфотаза, амилаза, пероксидаза) және 79 %-ке дейін аминқышқылдардың суммасын (ақуыздардың 21 %-ке дейін биомассада жиналады).

Ризосекреция (Rhizoma – лат. корень, тамыр) деп аталатын тамырлардың ұлпа культурасынан заттарды қоректі ортаға бөліп шығару процессі алынатын дәрілік препараттардың бағасын едәуір төмендетуге мүмкіндік береді. Осындай өндірістің артықшылықтары: қарапайымдылығы, жүргізу оңайлығы, арзандылығы, препараттарды алу салыстырмалы қауіпсіздігі, қол жеткілігі және т.б.

Гендік инженерияның соңғы жетістіктері алкалоидтар, гликозидтер мен қатар биотехнологиялық ақуыздарды бөліп шығаратын өсімдіктердің тамырларынан ұлпа культурасын алуға мүмкіндік берді. Сол ақуыздар адамның әртүрлі ауруларды емдеуге қолдануға болады.

Өсімдіктердің ұлпа культурасымен жұмыс істейтін ғалымдар трансгендік өсімдіктерді трансгендік жануарлармен (биотехнологиялық ақуыздарды сүтпен бірге бөліп шығаратын) салыстырғанда адам ақуыздардың едәуір таза көзі ретінде санайды, өйткені өсімдіктерде адамға

қарай патогенді вирустар мен бактериялар болмайды, олар жиірек трансгендік жауарлардың сүтінде немесе несепінде кездеседі.

Өсімдіктердің клеткалар культурасын тереңдік тәсілімен культивирлей. Өсімдіктердің соматикалық клеткаларды микроорганизмдерді өсіру принципі арқылы культивирлеуге болады, яғни тереңдік культивирлеу арқылы өсімдіктер клеткаларының суспензиясын алу.

Ұлпа культурасында клеткалық инженерия немесе клеткалық деңгейде селекция (таңдап алу) принципі гибридті клеткаларды алуға мүмкіндік берді. Бұл кезе гибридті клеткалар бастапқы өсімдіктердің тек метаболиттерін емес, сонымен қатар басқа жаңа заттарды түзеді. Өсімдіктер протопласттардың гибридизациясынекі жолымен орындауға сәтті болды: клеткалардың бірігуін электростимуляция әдісімен немесе ДНК-ны бір клеткадан екінші клеткаға тікелей микроинъекция арқылы енгізуімен. Осындай жолымен Ямомото *Coptus japonica* мен *Euphorbia millii* гибридті клеткаларын алды. Алынған гибридті клеткалар бактерияларға қарсы және тифке қарсы затты – алкалоид берберин белсенді түрде синтездейді. Бербериннің концентрациясы культуралды сұйықтықта 1,39 г/л-ге дейін жетеді.

Сонымен бірге өсімдіктердің соматикалық клеткаларының немесе протопласттардың популяциясын жеке организмдердің суспензиясы ретінде қарастырылады, себебі әр жеке клеткабүтін өсімдікті өсіруге қабілетті болып келеді.

Клондау, яғни клеткаларды себу, олардың көбеюін индукциялау және әр жеке клеткадан үшін колонияларды алу үшін ең жақсы көзі ретінде бөліп алынған протопласттар болып табылады. Олар бөлінуге қабілеті жоғары генетикалық және физиологиялық тең популяция түрде болады. Өсімдіктердің протопласттар жеткілікті тез және эффективті клеткалық қабырғаны қайта түзеді және каллусты ұлпа түзетін олардың бөлінуін оңай индукциялауға болады. Каллустан гүлдеуге және шығымды тұқымдарды беруге қабілетті өсімдікті өсіріп алуға болады. Өмір сүруге қабілетті протопласттардың қол жеткілігі өсімдіктердің генетиктері үшін бір жеке клетка деңгейінде мутагенез және селекция арқылы тәжірибелерді жүргізуге және ауруларға,

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 67-беті
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар		

химиялық заттарға, токсиндерге және т.б. тұрақты өсімдіктер мен олардың ұлпа культураны алуға мүмкіндік берді.

Бірақ объективті қиыншылықтарға байланысты іс-тәжірибеде клондау үшін клеткалардың суспензиясы қолданылады. Клеткалардың суспензиясы протопласттардың суспензиясымен салыстырғанда цитологиялық, физиологиялық және генетикалық гетерогендікпен сипатталынатын жүйе түрде болады. Генетикалық гетерогендігі клондау кезінде белгілі артықшылықтарды түзеді, себебі осыған байланысты ұзақ культивирленетін суспензияда спонданды пайдалы мутациялар жүреді. Екінші жағынан, цитологиялық гетерогендігі клондарды түзуге қабілетті жеке клеткалардың санын төмендетеді. Соның нәтижесінде мутантты клон жоғалып кетуі мүмкін.

Бүгін жеке бөлек клеткаларды өсіру бір қатар әдістер жасалынған, мысалы:

1. Жеке бөлек клеткаларды бөліп алып оларды микрокамераларда немесе микротамшыларда өсіру.

2. Белгілі тығыздықпен көп клеткаларды егу. Егудің жоғары тығыздығында түзілген колониялар бірігіп кетуі мүмкін, ал төмен тығыздықта қосымша операцияларды қолдануы қажет болады (ұлпа-бағушыны қолдану, қоректі заттары көп орталарды пайдалануы, кәдімгінемесе жасанды кондиционирлеуды ұйымдастыру).

Осы әдістерді қолданылуы колониялардың түзілу тиімділігін 10-20 есе жоғарылатады. Өсімдік клеткалар үшін стресстік әсерлердің (мутагендердің) маңызы зор. Олар жеткілікті шығымымен берілген қасиеттерге ие керекті өнімдерді синтездеп биомассада жинақтауға немесе культуралды сұйықтыққа шығаруға қабілетті клеткалардың және ұлпалардың культураларын алуға мүмкіндік береді.

Қазіргі уақытта, ББЗ бастапқы өсімдіктегі деңгейінде немесе көп мөлшерде синтездейтін, дәрілік өсімдіктердің бөліп алынған әртүрлі клеткалар культуралардың 30-дан аса түрлері алынған.

Ресейде бөліп алынған клеткалардың культурасынан шығарылған тұнғыш биоөнім - «Биоженьшень тұндырмасы – Р.Г. Бутенко қарамасында РФА өсімдіктер физиологиясы Институтының ұлпа культурасы лабораториясында жасалынды. Осы препарат женьшеньнің клеткалар культурасының өнімділігі жоғары клеткалық штамм негізінде алынды және лосьондар, кремдер, тонусты жоғарлататын сусындарды дайындау үшін қолданылады. Ұлпа культурасынан бөліп алынған гинзенозидтердің (женьшеньнің сапониндердің) комплексіпилипсияға қарсы қолданылады.

Химиялық митагендерді және өсіру жағдайларды қолдана отырып клеткалық селекция әдісімен жыланды раувольфия клеткаларының өнімділігі жоғары штамм алынды. Ол аритмияға қарсы алкалоид аймалин түзеді (синтезделетін алкалоидтар суммасына шаққанда 50 %-ке дейін).

Кіші василистниктің суспензия түрдегі клеткалық культурасы берберин (өсімдік антибиотик және қатерлі ісіктерге қарсы препарат) түзеді, бұл кезде ұлпалармен синтезделетін алкалоидтардың 80 %-тен аса культуралды сұйықтыққа бөлініп шығады.

Берберинді барбаристің клеткалар культурасы да синтездейді. Японияда бербериннің өндірісінде жапон Коптистің клеткалар культурасы қолданылады, әсері кең спектрдегі табиғи антибиотикті – нафтохинондық пигмент шиконин өндірісінде Воробейниктің ұлпа культурасы қолданылады. Ресейде шиконин негізінде антимикробты, антибактериялық және саңырауқұлақтарға қарсы кең спектрде әсер ететін «Эритроминнің жағар май жасалынып шығарылады.

Кәдімгі тис-тің (тис - ағаш) ұлпа культурасы болашақта қатерлі ісіктерге қарсы таксол препаратының көзі ретінде қолдануға зерттелуде. Мысалы, бір науқасты бір жыл бойы

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 68-беті
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар		

емдеу үшін бастапқы өсімдіктің құрғақ қабығының 120-130 г керек, сондықтан оның табиғатта ресурстары азайып жатыр.

Қатерлі ісіктерге қарсы алкалоидтарды (Винкрестин, оның субстанциясының бағасы 1 кг-ға 30 мың доллар және Винластин – оның бағасы 1 кг-ға 20 мың доллар) түзетін қызғылт барвиноктың клеткалар культурасымен зерттеу жұмыстар жалғасуда.

Германияда розмариннің каллустық клеткалар культурасынан розмарин қышқылын алу тәсілі жасалынды. Розмарин қышқылы – қатерлі ісіктерге қарсы препарат және әсер ету спектрі кең табиғи өсімдік антибиотик болып табылады.

Хош иісті табактың клеткалар культурасынан убихинон-10 алынды. Убихинон негізінде инсульттарды емдеуге және спайкалардың түзілу процессін тежеуге арналған препарат алынады.

Сонымен, өсімдіктердің ұлпа культурасы саласындағы көптеген ғылыми жұмыстардың арқасында биотехнология үлкен жетістіктерге жетті. Мысалы, олардың нәтижесінде тағам өнімдерін (соя, сәбіз тамырларының, картоп түйнектерінің және т.б. каллусты ұлпа – трансгенді өсімдіктер), фармакологиялық препараттарын (белладонна, скополия, қара меңдуана, жұпар иісті табака және т.б. тамырларының ұлпа культурасы) және т.б. алуға мүмкін болды. Сонымен бірге ғылыми жұмыстар осы бағытта жалғасуда.

#### **Тақырып бойынша тапсырма**

**Тапсырма 1.** Қара меңдуана тамырының ұлпа культурасын өсіруге арналған сұйық және жартылай қатты қоректі орталарды дайындау үшін компоненттерінің тізімін құрастырып әр ортаның құрамына теориялық дәйектеме беріңіз. Сол қоректі орталарға өсуді жылдамдататын (тізімін беріңіз) немесе баяулататын (тізімін беріңіз) заттар енгізіңіз. Оларға теориялық дәйектеме беріңіз.

Тапсырманы орындау барысында білім алушытер сұйық және жартылай қатты қоректік орталардың құрамын теориялық негіздеу, оларды зарарсыздандыру және аэрациялау шарттарын көрсетуі керек.

**5. Пәннің соңғы ОН қол жеткізу үшін оқытудың негізгі формалары /әдістері/ технологиялары:** кіші топтарда жұмыс.

**6. Пәннің ОН қол жеткізу деңгейін бақылау түрлері:** ауызша сұрау, тестілеу

**7. Әдебиет 1- қосымшада көрсетілген.**

#### **8. Бақылау сұрақтары:**

1. Ұлпа культурасына биотехнологияның бір саласы ретінде анықтама беріңіз. Оның қысқаша тарихын беріңіз.
2. Қасиеттері берілген керекті өнімдердің биотехнологиялық өндірісінде дәрілік өсімдіктердің ұлпа культурасын пайдаланудың артықшылықтар мен кемшіліктері неде?
3. Ұлпа культурасының объектері ретінде не болып табылады? Олардың ерекшеліктері неде?
4. Тотипотенттік теорияның негіздері қандай? Бұл теорияның басында кім тұрады?
5. Дәрілік өсімдіктерінің ұлпаларын культивирлеу қандай әдістері бар? Каллус дегеніміз не?
6. Ризосекреция туралы түсінікті беріңіз. Бұл құбылыс биотехнологияда қалай қолданылады?
7. Ұлпа культурасын бөліп алу үшін бастапқы өсімдіктерді таңдап алу ережелері қандай?.
8. Өсімдіктер ұлпа культурасында гендік инженерияның қандай жетістіктері қолданылады? Протопласттарды біріктіру әдісінің мәні неде?
9. Өсімдік жасушалары мен ұлпаларынан алынатын препараттардың номенклатурасы.

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 <b>SKMA</b> -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 69-беті	

### № 13 сабақ

**1. Тақырыбы:** Жұқпалы ауруларды емдеуге және алдын алуға арналған бактериофагтар. Микроорганизмдер-симбионттардың тірі культурасына негізделген фармацевтикалық препараттар.

**2. Мақсаты:** Білім алушыларды микроорганизм-симбионттардың тірі культурасына негізделген фармацевтикалық препараттармен таныстыру.

### 3. Оқыту міндеттері:

#### білім алушы білуі тиіс:

- биотехнология әдістері;
- қатты фазалық культивирлеу ерекшеліктерін;
- терең культивирлеу ерекшеліктері мен артықшылықтарын;

#### білім алушы істей білуі тиіс:

- биотехнология саласындағы ғылыми, әдістемелік және анықтамалық әдебиеттерді пайдалану;
- биотехнология, гендік инженерия және ұлпа культурасы саласындағы жетістіктердің басқа ғылым салаларындағы ғылыми жаңалықтармен байланысын жүзеге асыру.

### 4. Тақырыптың негізгі сұрақтары

#### негізгі білім бойынша:

1. Микробиологиялық объектілердің негізгі топтары: бактериялар, саңырауқұлақтар және т.б.
2. Микробиологиялық объектілерді өсіру қолайлы физиологиялық жағдайлар.

#### сабақ тақырыбы бойынша:

1. Қалыпты микрофлора және оның қызметі туралы жалпы түсінік.
2. Индигенді (тұрақты) және транзиторлық (кездейсоқ) микроорганизмдер топтарына бөлу.
3. Адамның қалыпты микрофлорасының құрамы.
4. Нормофлораның жеке өкілдеріне қысқаша сипаттама Облигатты микрофлора. Бифидобактериялар. Қалыпты ішек микрофлорасының қызметтері.
5. Селективті антагонистік белсенділігі бар бактериялық препараттар.

### АҚПАРАТТЫҚ-ДИДАКТИКАЛЫҚ БЛОК

Адамның микрофлорасы оның микроэкологиясының негізін құрайды, адам ағзасында вирустардан, қарапайымдылардан, сондай-ақ саңырауқұлақтардан басқа бактериялардың 500-ге жуық түрі мекендейді. Қалыпты флора әдетте сыртқы ортамен байланыста болатын дененің әртүрлі бөліктерінің микробиоценоздарының жиынтығы ретінде қарастырылады. Микробиоценоздардың жиынтығы нормобиоценоз немесе эубиоз деп аталады. Дені сау адам ағзаның микроэкологиясының тепе-теңдік күйімен сипатталады. Адам ағзасында 10<sup>14</sup>-10<sup>16</sup> бактерия өмір сүреді, яғни бактерия жасушалары организмнің жасушаларына қарағанда едәуір көп. Олар өзіндік "экстракорпоральды" (жақсы ұйымдастырылған) органды құрайды. Бұл "органның", адамның кез-келген органы сияқты, өзіндік функциялары, критерийлері, функционалдық жағдайының көрсеткіштері, яғни нормалар мен одан ауытқулар.

Нормофлораның денсаулықты қамтамасыз етудегі қорғаныш рөлі зор, сондықтан микроорганизмдердің жекелеген түрлері арасындағы тепе-теңдіктің бұзылуы, олардың тұрақты мекендейтін жерлерінде, неғұрлым қарқынды көбеюге немесе қандай да бір түрдің өліміне байланысты, патологиялық сипаттағы тиісті салдармен гомеостаздың бұзылуына әкелуі мүмкін. Дисбиотикалық жағдайлар адамның нормофлорасының сандық және сапалық құрамының өзгеруіне әкеледі.

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 <b>SKMA</b> -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 70-беті	

Адам өмір бойы кездесетін индигенді (тұрақты) және өтпелі (кездейсоқ) микроорганизмдерді шартты түрде 4 топқа бөлуге болады:

1. адам ағзасында ұзақ уақыт тұруға қабілетсіз микроорганизмдер, оларда болу кездейсоқ сипатта болады;
2. сөзсіз пайда әкелетін микрофлораның тұрақты өкілдері (бифидо, лакто және колибактериялар);
3. белгілі бір жағдайларда патогенді болуы мүмкін нормофлораның оппортунистік өкілдері (стафилококктар);
4. микроорганизмдер-жұқпалы аурулардың қоздырғыштары.

Асқазан-ішек жолдарының (асқазан-ішек жолдарының) микрофлорасын, тіпті іс жүзінде сау адамды ескере отырып, абсолютті норма туралы айту мүмкін емес.

Эволюция процесінде ішектің қалыпты микрофлорасы организмнің колонизациялық реистенттілігін қалыптастыруда ерекше маңызды рөлге ие болды. Оппортунистік және патогендік бактериялардың колонизациясынан қорғаудың негізгі механизмдерінің бірі - организмде өзінің пайдалы микрофлорасының жеткілікті мөлшерінің болуы, оған бірінші кезекте лакта және бифидобактериялар жатады. Сүт қышқылы бактериялары (*Lactobacteria*) дөңгелек пішінді (*Streptococcus*, *Diplococcus*) немесе таяқша тәрізді (*lactocobacterium*) грам-позитивті шынайы бактерияларға жатады. Сүт қышқылы кокктары және көптеген бактериялар қысқа немесе ұзын тізбектер түрінде орналасады. Екеуі де тері тесігін түзбейді, қозғалмайды, анаэробты.

Адам ішегіндегі сүт қышқылы бактериялары бактериялық флораның басқа өкілдері арасында жетекші орындардың бірін алады. Бұл микроорганизмдер қалыпты ішек микрофлорасының макроорганизммен симбиотикалық қарым-қатынасында маңызды рөл атқаратыны даусыз.

Қантты ашыту процесінде кейбір сүт қышқылы бактериялары негізгі өнім ретінде сүт қышқылын құрайды. Сондықтан оларды гомоферментті (бір ферментті), басқалары сүт және сірке қышқылдарын, этанолды, көмірқышқыл газын және эфир түріндегі кейбір ұшпа заттарды негізгі өнім ретінде шығаратын гетеро - ферменттер деп атайды. Гомоферментативті бактерияларға *S. Lactis*, *S. cremoris*, *Lactobacterium casei*, *L. Lactis* және т.б. гетеро-ферменттерге хош иісті түзетін бактериялар, сондай - ақ *betabacterium*, *Coli*: - *aerogenes* топтарындағы бактериялардың өкілдері және басқалары жатады.

Оңтайлы температурада 25-35 °C (мезофилдер), *S. Lactis*, хош иісті бактериялар дамиды сүт қышқылы бактериялары бар; 40-45 °c (термофилдер) - *L. lactis*, *L. helveticum*.

Ішектің қалыпты микрофлорасы көптеген жүздеген биохимиялық процестерді жүзеге асыратын зертхананың жұмысына ұқсас көптеген дене функцияларын орындайды және реттейді. Ересек адамның ішектерін колонизациялайтын микробтардың биомассасы 2,5-3 кг құрайды. Олардың өмірлік белсенділігі кезінде органикалық қышқылдар түзіліп, тоқ ішек ортасының рН-5 5,3-5,8-ге дейін төмендетеді, лизоцим және басқа антибиотик тәрізді заттар, бұл бактериялардың патогендік, шірік және газ түзетін микрофлораға қарсы антагонистік белсенділігін анықтайды. Нәтижесінде ішектегі шірік ыдырау өнімдерімен (индол, фенол, скатол) ағзаның созылмалы улануы айтарлықтай төмендейді. Ішектегі нормофлораның өкілдері патогендік флорамен аргинин, аспарагин қышқылы, серия, тіршілік ету ортасы үшін - экологиялық тауашалар үшін бәсекелеседі. Осылайша, бифидо және лактобактериялар қалыпты ішек микрофлорасының сандық және сапалық құрамын реттейді, ондағы патогендік микробтардың өсуі мен көбеюін тежейді.

Ас қорыту және метаболизм процестерінде үлкен маңызы бар ішек микрофлорасының фермент өндіретін рөлі маңызды. Бактериялық протеазалар белоктар

OÑTÜSTİK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 <b>SKMA</b> -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 71-беті	

мен пептидтерді гидролиздейді, соңғысы бактериодтардың әсерінен аминқышқылдары мен пептид қалдықтарына гидролизденеді. Нормофлораның қасиеттерінің бірі - микробтық ферменттер арқылы азот пен көміртегі бар қосылыстардың метаболизмі. Ішектегі мочевина метаболизмі микробтық уреазалар арқылы жүреді. Ішек микрофлорасы липидтердің деградациясына және олардың синтезіне қатысады. Қалыпты микрофлора өт қышқылының рециркуляциясына қатысады және холестерин мен билирубин метаболизміне белсенді әсер етеді. Бифидо және лактобактериялар, бактериодтар, эубактериялар кальцийдің, Д витаминінің, темірдің сіңуіне ықпал етеді.

Эшерихия, бифидо -, лакто-және эубактериялар витамин түзуші функцияны орындайды (К дәрумендерінің, В тобының, тиаминнің, биотиннің, цианкобаламиннің, фолий және никотин қышқылдарының синтезі мен сіңуіне қатысады). Сонымен қатар, олар маңызды аминқышқылдарының синтезіне, кальций тұздарының, Д витаминінің жақсы сіңуіне ықпал етеді. Бифидо және лактобактериялардың метаболиттері тағамдық гистидиннің микробтық декарбоксилденуіне және гистамин мөлшерінің жоғарылауына жол бермейді, яғни олар антианемиялық, антирахитикалық, аллергияға қарсы әсерге ие. Лактобактериялар сүт қышқылын түзеді, лизоцим, лизин, ацидофилин және т.б. шығарады. E. coli иммуноглобулиндердің синтезіне ықпал етеді, бұл инфекцияның дамуына жол бермейді, канцеролитикалық заттар шығарады.

Анаэробтардың биологиялық белсенді қосылыстарды-натрий, калий, кальций, магний, мырыш, хлор, су иондарын қайта өңдеуге және сіңіруге қатысатын ұшпа май қышқылдарын өндіруі үлкен маңызға ие. Ішек нормофлорасы ақуыздарды ыдыраудың соңғы өнімдеріне (индол, фенол, скатол) ыдыратуға, қорытылмаған тағамдық субстраттарды жоюға, органикалық қышқылдар, амин қышқылдары және организмдегі метаболизмді қалыпқа келтіретін басқа қосылыстар түзуге қабілетті. Ішек микрофлорасы, сайып келгенде, ағзаның су, электролит және қышқыл-негіз балансын сақтайды.

Қалыпты ішек микрофлорасы иммундық жүйенің қалыптасуы мен жұмысында маңызды рөл атқарады. Жануарларға жүргізілген эксперименттерде бифидо мен лактобактерияны ауызша енгізу әртүрлі инфекцияларға төзімділікті арттыратыны анықталды, бұл эубиотиктердің иммунопотенциалды қабілеті туралы айтуға мүмкіндік береді. Нормофлораның әсерінен иммуностимуляциялық әсер макрофагтардың, моноциттердің фагоцитарлық белсенділігінің жоғарылауымен, цитокиндердің синтезімен, жасушалық иммундық қорғаныс механизмдерін ынталандырумен көрінеді.

Қалыпты микрофлора плазмалық жасушалардың көбеюіне ықпал етеді. Бифидобактериялар антиденелердің синтезін ынталандырады, лактобактериялар фагоциттер мен лимфоциттердің белсенділігін арттырады. Бактериялық модулиндер бифидо-және лактобактериялар лимфоидты аппаратты, иммуноглобулиндер, интерферон синтезін ынталандырады, пропердин мен комплемент деңгейін жоғарылатады, лизоцим белсенділігін арттырады, патогендік микроорганизмдердің улы өнімдеріне тамырлы-тіндердің тосқауылдарының өткізгіштігін төмендетуге ықпал етеді, бактериялардың ішкі ағзалар мен қанға транслокациясын болдырмайды, ішек шырышты қабығының қабыну процестерін төмендетеді.

Анаэробты бактериялар p-аланин, 5-амин-Валериан және гамма-аминобутир қышқылдары, сондай-ақ асқазан-ішек жолдарының, бауырдың, жүрек-тамыр жүйесінің жұмысына, гемопоэзге және метаболизм процестеріне әсер ететін медиаторлар сияқты BAV шығарады. Қалыпты ішек микрофлорасының қалдықтары (оның ішінде пропеон бактериялары) вегетативті жүйке жүйесіне реттеуші әсер етеді. "Табиғи биосорбент" ретінде қалыпты микрофлора металдарды, фенолдарды, өсімдік және микробтық қоса алғанда, әртүрлі улы өнімдердің айтарлықтай мөлшерін жинай алады шығу тегі, басқа

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 72-беті
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар		

ксенобиотиктер. Ішектің қалыпты микрофлорасының қызметі денені қоршаған ортаға аз тәуелді етеді.

Қалыпты ішек микрофлорасының оң функциялары:

1. Колонизацияға төзімділік;
2. Синтетикалық функция-бактериялардың витаминдер, гормондар, антибиотиктер шығару қабілеті;
3. Иммунологиялық төзімділік үшін маңызды лизоцим, секреторлық иммуномодулиндер, интерферон құрамының жоғары деңгейін ұстап тұру;
4. Экзогендік және эндогендік субстраттар мен метаболиттерді детоксикациялау;
5. Метаболизм функциясы - бактериялардың белоктар, көмірсулар, липидтер, нуклеин қышқылдары, тұздар, өт қышқылдары және басқа да өмірлік маңызды заттар алмасуына қатысуы;
6. Асқорыту-шырышты қабаттарға морфокинетикалық әсер, абиотикалық компоненттердің сіңуі, қоректік заттардың транзиті, газ құрамы, ішектің бұлшықет тонусы, ішек перистальтикасы, ішек мазмұнын эвакуациялау.

Белгілі бір жағдайларда адамның микрофлорасы адам ағзасының өміріне және жағдайына теріс әсер етуі мүмкін. Ірінді-қабыну реакцияларының пайда болуы, аллергиялық тәртіптің көптеген клиникалық көріністерімен организмнің сенсбилизациясы, организмде мутагендік және антимутагендік белсенділіктің көріністері бар плазмидалар мен гендер Банкінің қалыптасуы мүмкін.

Дисбиозбен күресудегі нормофлоралар. Бифидобактериялар, сүт қышқылды бактериялар, нормофлора негізінде бактериоциндер түзетін ішек таяқшасының патогенді емес штамдары. Нормофлораның дайын формаларын алу.

Нормофлораның денсаулықты қамтамасыз етудегі қорғаныш рөлі зор, сондықтан микроорганизмдердің жекелеген түрлері арасындағы тепе-теңдіктің бұзылуы, олардың тұрақты мекендейтін жерлерінде, неғұрлым қарқынды көбеюге немесе қандай да бір түрдің өліміне байланысты, патологиялық сипаттағы тиісті салдармен гомеостаздың бұзылуына әкелуі мүмкін. Дисбиотикалық жағдайлар адамның нормофлорасының сандық және сапалық құрамының өзгеруіне әкеледі.

Адам өмір бойы кездесетін эндогендік (тұрақты) және өтпелі (кездейсоқ) микроорганизмдерді шартты түрде 4 топқа бөлуге болады:

1. адам ағзасында ұзақ уақыт тұруға қабілетсіз микроорганизмдер, оларда болуы кездейсоқ;
2. сөзсіз пайда әкелетін микрофлораның тұрақты өкілдері (бифидо, лакто және колибактериялар);
3. белгілі бір жағдайларда патогенді болуы мүмкін нормофлораның оппортунистік өкілдері (стафилококктар);
4. микроорганизмдер-жұқпалы аурулардың қоздырғыштары.

Асқазан-ішек жолдарының (асқазан-ішек жолдарының) микрофлорасын, тіпті іс жүзінде сау адамды ескере отырып, абсолютті норма туралы айту мүмкін емес.

Эволюция процесінде ішектің қалыпты микрофлорасы организмнің колонизациялық реистенттілігін қалыптастыруда ерекше маңызды рөлге ие болды. Оппортунистік және патогендік бактериялардың колонизациясынан қорғаудың негізгі механизмдерінің бірі - организмде өзінің пайдалы микрофлорасының жеткілікті мөлшерінің болуы, оған бірінші кезекте лакта және бифидобактериялар жатады. Сүт қышқылы бактериялары (*Lactobacteria*) дөңгелек пішінді (*Streptococcus*, *Diplococcus*) немесе таяқша тәрізді (*lactocobacterium*) грам-позитивті шынайы бактерияларға жатады. Сүт қышқылы кокктары және көптеген бактериялар қысқа немесе ұзын тізбектер түрінде орналасады. Екеуі де тері



O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 73-беті
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар		

тесігін түзбейді, қозғалмайды, анаэробты. Адам ішегіндегі сүт қышқылы бактериялары бактериялық флораның басқа өкілдері арасында жетекші орындардың бірін алады. Бұл микроорганизмдер қалыпты ішек микрофлорасының макроорганизммен симбиотикалық қарым-қатынасында маңызды рөл атқаратыны даусыз.

Ішектің қалыпты микрофлорасы көптеген жүздеген биохимиялық процестерді жүзеге асыратын зертхананың жұмысына ұқсас көптеген дене функцияларын орындайды және реттейді. Ересек адамның ішектерін колонизациялайтын микробтардың биомассасы 2,5-3 кг құрайды. олардың өмірлік белсенділігі кезінде органикалық қышқылдар түзіліп, тоқ ішек ортасының рН-5 5,3-5,8-ге дейін төмендетеді, лизоцим және басқа антибиотик тәрізді заттар, бұл бактериялардың патогендік, шірік және газ түзетін микрофлораға қарсы антагонистік белсенділігін анықтайды. Ішектегі нормофлораның өкілдері патогендік флорамен аргинин, аспарагин қышқылы, серия, тіршілік ету ортасы үшін - экологиялық тауашалар үшін бәсекелеседі. Осылайша, бифидо және лактобактериялар қалыпты ішек микрофлорасының сандық және сапалық құрамын реттейді, ондағы патогендік және оппортунистік микробтардың өсуі мен көбеюін тежейді.

Нормофлораны құрайтын микроорганизмдер биофильм түріндегі айқын морфологиялық құрылым болып табылады. Оның қалыңдығы 0,1-0,5 мм. оның құрамында анаэробты және аэробты бактериялардан түзілген бірнеше жүзден бірнеше мыңға дейін микроколониялар бар.

Биофильмнің пайда болуы бактериялар үшін қосымша қорғаныс жасайды. Биофильмнің ішінде бактериялар қалыпты микрофлораның күйіне әсер ететін химиялық және физикалық факторлардың әсеріне төзімді. Оларға мыналар жатады:

1) эндогендік:

- а) ағзаның секреторлық қызметі;
- б) гормоналды фон;
- в) қышқыл-негіз күйі;

2) экзогендік: өмір сүру жағдайлары (Климаттық, тұрмыстық, экологиялық).

Макро - немесе микроорганизмге әртүрлі қолайсыз факторлардың әсерінен пайда болатын белгілі бір биотопқа тән адам нормофлорасының кез-келген сандық немесе сапалық өзгерістері дисбиозға әкеледі.

Дисбиозды түзету үшін оның себебін жою керек, содан кейін эубиотиктер(пробиотиктер) мен пребиотиктер мен симбиотиктерді қолдану керек.

Пребиотиктер-бұл микробқа жатпайтын препараттар, олар ішектің қалыпты микрофлорасының өсуін немесе метаболикалық белсенділігін селективті ынталандыру арқылы иесінің денесіне оң әсер ете алады, адамға қолайлы бактериялардың өсуі мен көбеюін ынталандырады. Бұл ас қорыту ферменттерімен гидролизденуге болмайтын төмен молекулалы көмірсулар (фруктоза-олисахаридтер, инулин, лактулоза және т.б.).

Негізгі белгілі препараттар:

- лактулоза-синтетикалық дисахарид. Тоқ ішек микрофлорасы лактулозаны сүтке (негізінен) және ішінара құмырсқа мен сірке қышқылдарына дейін гидролиздейді. Бұл тоқ ішектің рН деңгейін төмендетуге, шірік бактериялардың концентрациясын төмендетуге, ішек моторикасын ынталандыруға және бифидо мен лактобактериялардың өсуін арттыруға көмектеседі;

- кальций пантотенаты жасушалардағы ацетилдену және тотығу процестеріне, көмірсулар мен май алмасуларына, ацетилхолин синтезіне қатысады, бүйрек үсті безінің қыртысында кортикостероидтардың түзілуін ынталандырады; - лизоцим микрофлораның бұзылуын қалыпқа келтіруге көмектеседі. грам-позитивті патогенді және шартты патогенді бактерияларға қатысты ең белсенді. Лизоцим бифидогенді, иммуномодуляциялық,

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 74-беті
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар		

қабынуға қарсы әсерге ие, ас қорытуды жақсартады, метаболикалық процестер мен эритропозді ынталандырады, көптеген антибиотиктермен синергияны көрсетеді.

Симбиотиктер-құрамында пробиотик пен пребиотик бар күрделі препараттар.

Пробиотиктер-бұл адамның қалыпты микрофлорасының препараттары. пробиотиктердің құрамында өсімдік немесе жануар тектес микроорганизмдердің арнайы таңдалған штамдарының тірі жасушалары бар; олар ішек ортасында өмір сүреді, патогенді емес, улы емес, ұзақ сақтау мерзіміне тұрақты.

Пробиотиктердің оң әсер ету механизмі мыналарды қамтиды:

- Бактерияға қарсы заттар өндірісі, шектеулі қоректік заттар мен ішек қабырғасындағы адгезия сайттары үшін бәсекелестік есебінен микробтық патогендерді басу;
- ішек микроорганизмдерінің ферментативті белсенділігіне әсері;
- макроорганизмнің иммундық жүйесін ынталандыру.

Ресейде негізінен моновалентті препараттар шығарылады: бифидумбактерин (*Bifidobacterium bifidum* негізінде), апилак (*Lactobacillus acidophilus* негізінде), колибактерин (*E. coli m-17* негізінде), лактобактерин (*Lactobacillus plantarum, fermentum* негізінде). күрделі препараттар, мысалы, бифилор (*Bifidobacterium* және *E. coli M -17*). Шетелде поливалентті (кешенді) препараттарды өндіру: симбиофтор, бифифор, примадофилус (құрамында симбионт микроорганизмдер кешені бар) және басқалар.

Олар негізінен дисбиоздың алдын алуға және емдеуге арналған. Әсіресе балалар аурулары клиникасында кеңінен қолданылады (жедел дизентерия, сальмонеллез, эшерехиоз, вирустық диарея, диатез және т.б.). Балалардағы асқазан-ішек жолдарының микроэкологиялық жүйесі дамымаған кезде пробиотикалық препараттарды қолдану өте тиімді.

Пробиотикалық препараттар сонымен қатар ішек инфекцияларын кешенді емдеуде, бифидофлораның жетіспеушілігімен немесе толық болмауымен микрофлораның бұзылуы аясында энтероколиттерде қолданылады.).


Пробиотиктер сонымен қатар әлсіреген адамдарға соматикалық аурулардан кейін және антибиотиктермен емдеу аяқталғаннан кейін егде жастағы адамдарға тағайындалады, өйткені олардың гормоналды мәртебесінің өзгеруіне байланысты бифидо және лактобактериялар саны азаяды.

Құрамында лакто бар препараттардың белсенді бастамасы қышқылдар, сутегі асқын тотығы, лизоцим және антибиотикалық заттар өндірісі есебінен патогендік және шартты патогендік бактериялардың кең спектріне қарсы антагонистік әсері бар тірі лактобактериялар болып табылады. локтобактериялар ферменттерді, дәрумендерді шығарады, ас қорытуға көмектеседі, метаболизмді жақсартады, иммуномодуляциялық әсерге ие, дененің табиғи төзімділігін қалыпқа келтіреді. Құрамында лакто бар препараттарды балалар мен ересектерге Ока, айқын ДИСБИОТИКАЛЫҚ құбылыстары бар асқазан-ішек жолдарының созылмалы ауруларын емдеуде, әсіресе лактофлора тапшылығы жағдайында немесе осы препараттарды антибиотиктермен біріктірілген терапияда қолданған кезде тағайындаған жөн.

Құрамында лакто бар препараттарға лактобактерин, апилакт, аципол, линекс, гастрофарм, биобактон жатады.

Құрамында колис бар препараттардың ішінде емдік әсері шингелла, сальмонелла, протеус және т.б., бифилор және бифилорды қоса алғанда, патогенді және шартты патогенді микроорганизмдерге қатысты ішек таяқшасының антагонистік белсенділігіне байланысты колибактеринді атап өткен жөн.

Басқа таксономиялық топтардың немесе микробтық метаболиттердің апатогендік өкілдерінен алынған препараттар. Бұл топқа апатогендік өкілдерден алынған препараттар

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 75-беті
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар		

жатады *Bacillus*, *Aerococcus* және *Saccharomyces* тұқымдары. Спора түзетін бациллалардан бактисубтил, споробактерин, бактиспорин және биоспорин препараттары дайындалады. Споралы препараттардың емдік қасиеті олардың патогендік және шартты патогендік бактериялардың, соның ішінде протеиндердің, стафилококктардың және *Candida* тұқымдас саңырауқұлақтардың кең спектріне қарсы айқын антагонистік қасиеттеріне байланысты. Бұл препараттарда ас қорытуды ынталандыратын ферменттер кешені бар, тағамның жақсы сіңуіне ықпал етеді, құрамында протеолитикалық және фибринолитикалық ферменттер бар, олар қабыну ошақтарын некротикалық тіндерден тазартуға көмектеседі. Бұл топтың ең танымал өкілі-Хилак-форте препараты. Оның құрамында *Lactobacillus acidophilus*, *L. helveticus*, *E-coli*, *Enterococcus faecalis* метаболиттері, сүт және фосфор қышқылдары, амин қышқылдары және рН қалыпқа келтіруге, су-электролит балансын қалпына келтіруге, нормофлора құрамын қалпына келтіруге және ішек шырышты қабығының физиологиялық қызметін сақтауға ықпал ететін басқа заттар бар.

Пробиотиктерді алу технологиясы

Пробиотикалық препараттарды жаппай өндірудің қажетті шарты ұзақ уақыт бойы олардың тұрақтылығын сақтау болып табылады. Құрамында тірі организмдер бар бактериялық препараттар ең аз төзімді болып табылады. Құрғақ препараттардағы микроорганизмдердің өмір сүруіне келесі факторлар әсер етеді:

- қалдық ылғалдың реттелген мөлшері;
- қорғаныс құралдарының болуы;
- құрғақ препараттарды оттегі жоқ атмосферада сақтау.

Пробиотиктерді асқазанның қышқыл ортасынан қорғау үшін таблеткаға және капсулаға төзімді жабындар қолданылады немесе сорбентте бактериялардың иммобилизациясы жүргізіледі.

Пробиотикалық препараттарды алу үшін симбионт микроорганизмінің штамдары болуы керек. Олар дені сау балалар мен ересектердің ішек құрамынан шығарылады. Бұл штамдар келесі қасиеттерге ие болуы керек:

- зертханалық зерттеулермен және клиникалық бақылаулармен расталған иесінің ағзасына пайдалы әсердің болуы;
- штамдарды генетикалық белгілерді ескере отырып анықтау керек өйткені пробиотиктерді алу үшін микроорганизмдердің белгілі бір түрлерінің штамдарына ғана рұқсат етіледі;
- ұзақ уақыт қолданған кезде олар жанама әсерлер тудырмауы керек. Штамдар патогенді емес және улы емес болуы керек;
- колонизациялық потенциалдың болуы, яғни максималды оң әсерге жеткенше ас қорыту жолында сақталуы (тиісті шырышты қабаттардың эпителийіне адгезиясы бар индогендік микрофлора өндіретін РН, өт қышқылдарының, микробқа қарсы субстанциялардың төмен мәндеріне төзімді болуы тиіс);
- патогендік және шартты-патогендік микроорганизмдерге қатысты айқын антагонистік белсенділіктің болуы;
- клиникалық және технологиялық тұрғыдан тұрақты сипаттамалардың болуы;
- ішек жолына жақын жағдайларда өсу мен көбеюдің жоғары жылдамдығының болуы;
- сүт қышқылы таяқшаларының штамдары негізінен L (+) өндіруі керек-сүт қышқылының изомері;
- көп мөлшерде енгізген кезде олар ас қорыту жолдарының люменінен макроорганизмнің ішкі ортасына транслокацияның минималды қабілетіне ие болуы керек; -бұрмалануды болдырмау үшін де, бастапқы және өндірістік дақылдардың қасиеттерінің сәйкестігін

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 <b>SKMA</b> -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 76-беті	

мерзімді бақылау үшін де нақты физиологиялық-биохимиялық және генетикалық таңбалаудың болуы.

Барлық осы талаптарды қанағаттандыратын штамдар бақылау институтына түседі, олар фармацевтикалық өндіріске олардың сипаттамаларын көрсететін тиісті құжаттармен беріледі.

Зауыттық зертханаларда штамдар жасанды қоректік ортаға себіледі, олардың паспорттық мәліметтерге (тұқымы, түрі, биологиялық қасиеттері) сәйкестігін тексереді. Осыдан кейін олар пробиотикалық препараттарды алу үшін қолданылады. Өнеркәсіптік өндіріс жағдайында бұл штамдар шашыраңқы және жеке колонияларды алады, содан кейін олар агаризацияланған немесе сұйық қоректік ортаға қайта егіледі (мысалы, сүт қышқылы бактериялары майсыз сүтте жақсы өседі).

Бифидобактериялар, лактобактериялар, энтерококктар-ауксотрофтар. Олар аминқышқылдарын, пурин және пиримидин негіздерін, витаминдерді өздері синтездей алмайды, сондықтан олардың құрамында олар өсірілетін қоректік орта болуы керек. Бұл бактерияларды өсіру үшін тамақ өнеркәсібінде рұқсат етілген шикізат қолданылады, өйткені осы ортада өсірілген препарат ішкі қолдану үшін қолданылады.

Аминқышқылдарының көзі әдетте сүт ақуызы (казеин) болып табылады, ол ферменттермен (трипсин және пепсин) гидролизденеді және сәйкесінше триптол немесе пептол алынады. Витаминдердің, сондай-ақ пиримидин мен пурин негіздерінің көзі ретінде *Saccharomycetes* (сыра немесе наубайхана) ашытқысынан алынған ашытқы сығындысы қолданылады. Микроэлементтер ретінде магний, марганец, мырыш тұздары қолданылады, олар қоректік ортаға сүт қышқылы бактерияларын өсіру үшін қосылады. Энергия көзі-лактоза немесе глюкоза.

Сүт қышқылы бактериялары 8-ден 16 сағатқа дейін өсіріледі, штамдарды жасушалардың өмір сүруі ең ұзақ болатын өсу фазасында жинайды. Бұл алынған препараттың ұзақ сақталуын қамтамасыз етеді.

Өсіру процесінен кейін 1 мл 10<sup>9</sup> немесе одан да көп жасушадан тұратын бактериялық суспензия алынады. Бұл жасушалар ағынды центрифугалар немесе сепараторлар арқылы жиналады, онда қышқыл сүттің ерекше иісі бар кремді қаймақ тәрізді масса пайда болады. Криопротекторлардың ерітіндісі (ақуыз табиғатындағы заттар - майсыз сүт немесе желатин, көмірсулар - лактоза, сахароза) ағын массасына қосылады және ампулаларға құйылатын қалың жасуша суспензиясын алады.

Содан кейін олар сұйық азотта қатып, лиофильді кептіруге ұшырайды. Құрғақ масса көпіршікті көрініске ие болады. Ол ұсақталады және титр анықталады, оған сәйкес бөтелкелерге енгізіледі немесе басқа штамм мәдениетімен араласады.

Бактериялардың өміршеңдігін арттыру үшін төмен температура (-400С) және терең вакуум жағдайында өтетін сублимациялық кептіру көрсетіледі.

Құрғақ биологиялық өнімдерді олардың гигроскопиялық сипатына байланысты жабу вакуумда немесе инертті газ тоғында жүзеге асырылады.

Шығару формасы-бөтелкелер (бифидумбактерин) немесе ампулалар (бифилол) немесе капсулалар ("Нутролин В") немесе пакеттер ("серіктес"фирмасының бифидумбактерині).

#### **Тақырып бойынша тапсырма**

**Тапсырма 1. Ампулалардағы лактобактерин.** Лактобактеринді өндіру үшін *Actobacilloccoccus* тұқымдасына жататын лактобактериялардың *Lactobacillus plantarum* штаммы қолданылады. Лактобактериялар ұзындығы 0,7-3,0 мкм грам-оң таяқшалар. CO<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> атмосферасында өседі. Құрғақ лактобактерин (*Lactobacterium siccum*) бактериялық препараттарға арналған жалпы схема бойынша алынады.

Келесі сатылар бойынша бактериялық препараттарды өндіру технологиясын жазыңыз:

1.Қоректік орталарды дайындау және зарарсыздандыру;

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 77-беті

2. Аналық культураны алу;
3. Өндірістік культураны өсіру;
4. Лактобактеринді ампулаға құю;
5. Лиофильді (сублимация) кептіру;
6. Ампулаларды дәнекерлеу;
7. Сапаны бақылау. Сапаны бақылау көрсеткіштерін сипаттап жазыңыз.

**Тапсырма 2.** Қоректік ортаны дайындау және «шәй саңырауқұлағы» культураны егу барысын жазыңыз.

**3-тапсырма. Ситуациялық мәселені шешу:**

Фармацевтикалық өндіріс жағдайында. Кептіру процесі нормофлора препараттарының сапасына қалай әсер етуі мүмкін? Препараттардың осы тобын алу кезінде кептірудің мүмкін әдістерін негіздеңіз.

**5. Пәннің соңғы ОН қол жеткізу үшін оқытудың негізгі формалары /әдістері/ технологиялары:** кіші топтарда жұмыс.

**6. Пәннің ОН қол жеткізу деңгейін бақылау түрлері:** ауызша сұрау, тестілеу

**7. Әдебиет 1- қосымшада көрсетілген.**

**8. Бақылау сұрақтары:**

1. Қалыпты микрофлора және оның қызметі туралы жалпы түсінік.
2. Индигенді (тұрақты) және транзиторлық (кездейсоқ) микроорганизмдер топтарына бөлу.
3. Адамның қалыпты микрофлорасының құрамы.
4. Нормофлораның жеке өкілдеріне қысқаша сипаттама.
5. Облигатты микрофлора. Бифидобактериялар. Қалыпты ішек микрофлорасының қызметтері.
6. Нормофлораның антагонистік белсенділігін анықтайтын механизмдер.
7. Дисбактериоздың дамуына әкелетін факторлар.
8. Өндірістік штаммға қойылатын талаптар.
9. Микробиоценозды коррекция заманауи құралдары. Бактериялық препараттардың жіктелуі және сипаттамасы.
10. Пробиотиктердің, пребиотиктердің, синбиотиктердің қысқаша сипаттамасы. Пробиотиктер препараттары.
11. Селективті антагонистік белсенділігі бар бактериялық препараттар. Пробиотикалық тағамдар. Құрғақ және сұйық пробиотиктердің артықшылықтары.
12. Қалыпты флора препараттары. Пробиотиктер өндірісінің жалпы технологиялық схемасы.

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 78-беті

## № 14 сабақ

- 1. Тақырыбы:** GMP талаптарына сәйкес биотехнологиялық дәрілік құралдарды өндіру.
- 2. Мақсаты:** Білім білім алушыларды биотехнологиялық дәрілік құралдар өндірісіндегі GMP талаптарымен таныстыру.

### 3. Оқыту міндеттері:

#### білім алушы білуі тиіс:

- биотехнология объектілері;
- биотехнология әдістері;
- медицина мен фармацевтикадағы биотехнологияның жетістіктері.

#### білім алушы істей білуі тиіс:

- биотехнология саласындағы ғылыми, әдістемелік және анықтамалық әдебиеттерді пайдалану;
- биотехнология, гендік инженерия саласындағы жетістіктердің басқа ғылым салаларындағы ғылыми жаңалықтармен байланысын жүзеге асыру;

### 4. Тақырыптың негізгі сұрақтары:

#### негізгі білім бойынша:

1. Дәрілік түрлер технологиясы. Қолданылатын құрылғылар, жұмыс істеу принциптері.
2. Дайын дәрілік түрлер технологиясы: таблеткалар, инъекциялық ерітінділер және ампулалар мен флакондардағы лиофильді ұнтақтар және т.б.

#### сабақ тақырыбы бойынша:

1. Биотехнологиялық өндіріске арналған GMP ерекшеліктері.
2. Биотехнологиялық препараттарды өндіру принциптері.
3. Биотехнологиялық өндірістің кезеңдері: жасушалардың негізгі және жұмыс банктерін құру, жасушалардың жұмыс банктерін қолдау, жасушаларды культивациялау және/немесе ферментация, өнімді жинау, бөліп алу және тазарту.

## АҚПАРАТТЫҚ-ДИДАКТИКАЛЫҚ БЛОК

Кәсіпорындағы негізгі басқару құжаттарының бірі-тиісті өндірістік тәжірибе ережелерінің талаптарына сәйкес дәрілік заттардың өндірісі мен сапасын бақылауды ұйымдастыруды сипаттайтын өндіріс алаңының (site master File) негізгі құжаты. Құжатты кәсіпорын басшысы бекітеді, жоғары басшылықпен келісіледі, құжаттама жүйесінде бірегей коды, нұсқа нөмірі, Бекіту күні, күшіне ену күні, қайта қарау күні болуы және үнемі жаңартылып отыруы тиіс. Өндірістік алаңның негізгі дерекнамасын жасау жөніндегі ұсынымдар Еуразиялық экономикалық комиссия кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 77 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық одақтың тиісті өндірістік практикасы қағидаларының III бөлімінің I тарауында егжей-тегжейлі сипатталған. ФСК дәрілік препараттың өмірлік циклінің барлық кезеңдеріне таралады және ISO сапа тұжырымдамасына негізделеді, GMP тиісті ережелерін қамтиды, ісін Q8 "фармацевтикалық әзірлеу" және ісін Q9 "сапа үшін тәуекелдерді басқару" құжаттарын толықтырады, соның ішінде келісімшарт бойынша орындалатын жұмыстарды басқару (аутсорсинг). Өндіруші сапа жөніндегі нұсқаулықты (бұдан әрі – Нұсқаулық) - ФСК негізгі ережелерінің сипаттамасын, сондай-ақ кәсіпорын және оның сапа саласындағы қызметі туралы мәліметтерді қамтитын құжатты әзірлеуі тиіс. Басшылық сапа жүйесінде кәсіпорын персоналының міндеттерін, өкілеттіктері мен жауапкершілігін бөлуді, сондай-ақ ФСК шеңберіндегі басшылықтың жауапкершілігін реттейді. Басшылық жалпы жоспарлау мен процестерді басқаруға арналған құжатталған сапа жүйесінің процедураларын қамтиды немесе оларға сілтеме жасайды, олар басшылық сапа саясатын,

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 <b>SKMA</b> -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 79-беті	

мақсаттарын және кәсіпорында жұмысты ұйымдастырудың жетекші құжатталған процедураларын дәл жеткізеді.

### **Өзгерістерді басқару жүйесі.**

Өндіруші өзгерістерді басқару жөніндегі рәсімді, сондай – ақ аралық өнім мен белсенді фармацевтикалық субстанцияны (бұдан әрі-БФС) өндіруге және бақылауға әсер етуі мүмкін барлық өзгерістерді бағалау үшін өзгерістерді бақылаудың ресімделген жүйесін әзірлеуге тиіс. Бастапқы шикізатқа, спецификацияларға, Талдамалық әдістемелерге, үй-жайларға, қосалқы жүйелерге, жабдықтарға (компьютерлік жабдықты қоса алғанда), технологиялық процестің сатыларына, таңбалауға және буып-түюге арналған материалдарға, сондай-ақ компьютерлік бағдарламалық қамтамасыз етуге қатысты өзгерістерді сәйкестендіру, құжаттамалық ресімдеу, тиісті тексеру және бекіту үшін жазбаша рәсімдерді көздеу қажет. Енгізілгенге дейін Ереже талаптарының сақталуына қатысты кез келген өзгертулерді өндірушінің тиісті бөлімшелері құрастыруы, тексеруі және бекітуі, содан кейін бекіту күндерімен сапа бөлімі (бөлімдері) тексеруі және бекітуі тиіс. Өзгерістің маңыздылығы мен ауқымы осы өзгерістің уәкілетті органдарға хабарлауды және олармен келісуді талап ететіндігін анықтау үшін анықталды. Ұсынылған өзгерістерді бағалау үшін сапа үшін тәуекелдерді басқару жүйесін пайдалану қажет. Өзгерістерді жіктеу рәсімі бұрын валидацияланған процеске енгізілетін өзгерістерді негіздеу үшін талап етілетін сынақтардың, валидацияның және құжаттаманың көлемін айқындау кезінде пайдаланылады. Өзгерістер олардың сипаты мен көлеміне, сондай-ақ процеске тигізетін әсеріне қарай жіктелуі мүмкін (мысалы, маңызды немесе маңызды емес). Негізделген қорытындыны ескере отырып, мұндай өзгерістерді негіздеу үшін қандай қосымша сынақтар мен валидациялық зерттеулер қажет екенін анықтау керек. Бекітілген өзгерістерді енгізу кезінде мазмұнына осы өзгерістер әсер ететін барлық құжаттарды қайта қарау жөнінде шаралар қабылдау қажет. Өндіріске өзгеріс енгізілгеннен кейін осы өзгеріс енгізілгеннен кейін өндірілген немесе сыналған алғашқы серияларды бағалау керек. Тұрақтылыққа және қайта сынаудың белгіленген күндеріне немесе жарамдылық мерзіміне маңызды өзгерістердің әсер ету мүмкіндігін бағалау.

Ауытқулар мен сәйкессіздіктер жіктелуі керек. Тергеудің барлық кезеңдері тіркелетін толтырылатын нысандарды әзірлеу және бекіту, тергеу жүргізуге жауапты тұлғаларды тағайындау, себебін анықтау, ауытқулардың немесе сәйкессіздіктердің ықтимал салдарын талдау және талдау жүргізу, жою жөніндегі шаралар туралы шешім қабылдау қажет. Ауытқулар мен сәйкессіздіктердің әсерін бағалау қажет. Спецификациядан (IRS) тыс шығу сияқты ауытқуға назар аударыңыз. Мұндай тергеу аяқталғаннан кейін барлық нәтижелерді бағалау, өнім сериясының сапасын анықтау қажет.

### **Түзету және ескерту әрекеттері жүйесі**

Өндіруші процедураны әзірлеуі керек, орындалатын әрекеттерді тіркеу үшін қолданылатын формаларды бекітуі керек. Жауапты тұлғаларды және орындалу мерзімдерін тағайындау. Түзету әрекеттерінің тиімділік критерийі сәйкессіздіктің қайталанбауы болып табылады. Ескерту әрекеттерінің тиімділігінің критерийі ықтимал сәйкессіздіктің нақты пайда болмауы болып табылады.

### **Өнім сапасына шолулар**

Өндіруші барлық өндірілген дәрілік препараттардың, оның ішінде экспортқа шығарылатын дәрілік препараттардың сапасына шолу жасау рәсімін әзірлеуі, кезеңділігі

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 <b>SKMA</b> -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 80-беті	

мен мерзімдерін айқындауы тиіс. Осындай шолуларды өткізуге және жасауға жауапты тұлғаларды тағайындау. Сапа шолуларында мыналар болуы керек:

1) өндірісте пайдаланылатын шикізат пен орауыш материалдарға, әсіресе жаңа жеткізушілерден алынғандарға шолу және фармацевтикалық субстанцияларды жеткізу тізбегінің қадағалануына жеке шолу;

2) Өндіріс үдерісіндегі сыни бақылау нүктелеріне және дайын өнімді бақылау нәтижелеріне шолу (аралық бақылау және дайын өнімді бақылау нәтижелері белгіленген сапа көрсеткіштеріне сәйкес келе ме);

3) Белгіленген спецификацияларға сәйкес келмеген барлық серияларды және тиісті тергеп-тексеру нәтижелерін шолу (серияның спецификацияларына сәйкес келмейтін барлық серияларды, сондай-ақ егер ол анықталса, сәйкессіздіктің түпкі себебін көрсету; қорытындыда жойылатын немесе жоюға жатпайтын себептерді сипаттау; қорытындыларда тергеп-тексерулерді және қабылданған түзету іс-қимылдарын бағалау жүргізу);

4) барлық елеулі ауытқуларға немесе сәйкессіздіктерге шолу, олармен байланысты тергеулерге, тиімділік пен нәтижелілікке, қабылданған түзету және алдын алу іс-әрекеттеріне шолу (Сәйкессіздік себептерін көрсете отырып, серияны жүргізу кезінде барлық ауытқуларды немесе сәйкессіздіктерді көрсету, қандай тергеу жүргізілді, қабылданған шаралар қаншалықты тиімді болды);

5) процестерге немесе аналитикалық әдістемелерге енгізілген барлық өзгерістерге шолу (өндірістік процеске немесе аналитикалық Әдістемеге енгізілген барлық өзгерістерді көрсету және қорытындыда осы өзгерістердің өнім сапасына әсерін бағалау);

б) тіркеу дерекнамасына берілген, бекітілген немесе қабылданбаған өзгерістерге шолу, сондай-ақ тек экспортқа арналған дәрілік препараттарға арналған дерекнамадағы өзгерістерге шолу (өнімнің ерекшелігінде олардың мақұлдау мәртебесін көрсете отырып жасалған өзгерістерді көрсету, шолуда реттеуші органның ресми шешімін көрсету; реттеуші органға берілген дәрілік препараттардың санын көрсету, бірақ мақұлданбағандар);

7) тұрақтылық және қолайсыз тенденциялар мониторингі бағдарламасының нәтижелеріне шолу (есепті кезеңде тұрақтылықты зерделеу үшін салынған сериялардың нөмірлерін көрсету, оларды қосу себебін көрсету; егер тұрақтылықты зерделеу кезінде қандай да бір ауытқулар, ерекшелік шегінен тыс сапа көрсеткіштерінің шығулары болса немесе қолайсыз үрдістер байқалса, оларды қорытындыда тиісті қорытындылармен сипаттау, зерттеу бойынша нәтижелерді қорытындылау тұрақтылық);

8) өнімнің сапасына байланысты барлық қайтаруларды, шағымдар мен пікірлерді, сондай-ақ осы уақытта жүргізілген тергеулерді шолу (Қайтарылған өнім сериясын, қайтару себебін көрсету; шағымдар (шағымдар, жарнамалар) болған өнім сериясын, шағымның себебін (шағымдар, жарнамалар) көрсету, қабылданған шараларды сипаттау; нарықтан кері қайтарылған серияларды, кері қайтарып алу себебін көрсету, жүргізілген шолулардың тиімділігін бағалау, қорытындыларда жарнамаларды тергеу кезінде қабылданған барлық әрекеттерді және олардың қайталануын болдырмауға бағытталған әрекеттерді бағалау);

9) өндіріске немесе жабдыққа қатысты бұрын жүргізілген кез келген түзету іс-әрекеттерінің жеткіліктілігіне шолу (өндіріске немесе жабдыққа қатысты жүргізілген барлық түзету іс-әрекеттерін, әрбір түзету іс-әрекетінің орындалу мәртебесін көрсету, осы іс-әрекеттердің нақты проблеманы жою үшін қаншалықты тиімді болғандығы туралы қорытынды жасау);



ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 <b>SKMA</b> -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 81-беті	

10) жаңа тіркеу куәліктерін алу немесе тіркеу деректеріне өзгерістер енгізу кезінде тіркеуден кейінгі міндеттемелерге шолу( тіркеу деректеріне енгізілген барлық өзгерістерді, өтінішке сәйкес олардың орындалу мәртебесін көрсету; егер жаңа тіркеу куәлігі алынған болса, осы міндеттемелердің орындалу мәртебесін көрсету);

11) тиісті жабдықтар мен техникалық құралдардың біліктілік жай-күйі, мысалы, жылыту, желдету және ауаны баптау жүйелері, сумен, сығылған газдармен жабдықтау жүйелері (өндірістік процесте және сапаны бақылау зертханасында пайдаланылатын барлық жабдықтарды, техникалық құралдарды, біліктілік мәртебесін және келесі біліктілік күнін көрсету; тиісті валидациялық есептерге сілтеме жасау қажет);

12) қолданыстағы талаптарға сәйкестігін растау мақсатында Қағидалардың 237 - 255-тармақтарында көрсетілген кез келген шарттарға шолу (өндіруші мен қызмет көрсетуші арасындағы барлық келісімшарттық келісімдерді көрсету; келісімдерді жыл сайын одан әрі қайта қарау не жаңарту қажеттілігіне бағалау қажет). Өнім сапасына шолу нәтижелерін бағалау және түзету және алдын алу әрекеттерінің немесе қайта валидация жүргізудің қажеттілігі туралы қорытынды жасау қажет.

### **Сапа үшін тәуекелдерді басқару жүйесі**

Сапа Тәуекелдерін басқару принциптері фармацевтикалық сапаның барлық аспектілеріне қолданылуы керек. Бұл аспектілерге фармацевтикалық субстанциялардың, дәрілік препараттардың, оның ішінде биологиялық және биотехнологиялық дәрілік препараттардың (бастапқы шикізатты, оның ішінде еріткіштерді, қосалқы заттарды, буып-түю материалдарын пайдалануды қоса алғанда) өмірлік циклі бойы дәрілік затты тіркеуге өтінімдерді әзірлеу, өндіру, көтерме сауда, сондай-ақ тексерулер мен ұсыну және осындай өтінімдерді қарау процестері жатады. оның ішінде таңбалауға, дәрілік препараттарға, биологиялық және биотехнологиялық дәрілік препараттарға арналған материалдар). Сапа үшін тәуекелдерді басқару принциптерін тиісті өндірістік тәжірибенің барлық бөлімдеріне қолдану қажет: фармацевтикалық сапа жүйесі, персонал, Үй-жайлар мен жабдықтар, құжаттама, өндіріс, сапаны бақылау, аутсорсинг, өнімнің талаптары мен кері қайтарып алу, өзін-өзі тексеру. Тәуекелдерді басқарудың жалпыға бірдей танылған әдістерін қолданумен қатар, өндіруші әзірлеген тәуекелдерді басқару әдістерін қолдануға рұқсат етіледі. Шешім қабылдауға жауапты тәуекелдерді басқару жөніндегі тұлғалар тобын анықтау қажет.

Кәсіпорында өндіріс басшысы, сапаны бақылау басшысы және уәкілетті тұлға болуы керек. Өндіріс және сапаны бақылау басшылары бір-бірінен тәуелсіз болуы керек. Дәрілік заттарды өндіруге және олардың сапасын бақылауға байланысты барлық міндеттерді шешу үшін өндіруші білікті персоналдың жеткілікті санына ие болуы тиіс. Кәсіпорын қызметкерлерінің қолдарын сәйкестендіретін құжат болуы керек. Адамдарды өндірістік аймақтарға, қойма аймақтарына және оларға кіруге құқығы жоқ сапаны бақылау аймақтарына жіберуге жол берілмеуі тиіс; бұл аймақтарда жұмыс істемейтін персонал аталған үй-жайларды өту үшін пайдаланбауы тиіс. Өртүрлі үй-жайларға жіберілген адамдардың тізбесі болуы немесе рұқсат етілген персоналға электрондық рұқсат беру жүйесі болуы қажет. Сапаны бақылау бөлімшесінің персоналы сынамаларды іріктеу және қажетті зерттеулер жүргізу үшін өндірістік аймақтарға кіруге тиіс. Әрбір қызметкер үшін жауапкершілік пен бағыныштылық саласы анықталған лауазымдық нұсқаулықтар әзірленіп, құжатталуы керек. Лауазымдық нұсқаулықпен әрбір қызметкер қол қойғызып жеке танысуы тиіс. Өндіруші қызметкерлерінің міндеттері мен функцияларының қайталануы болмауы керек. Уәкілетті тұлғаның лауазымдық нұсқаулығында дәрілік заттың әрбір сериясы тіркеу деректері мен қағидаларының талаптарына сәйкес

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 82-беті
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар		

өндірілгенін және бақыланғанын растау жөніндегі міндеттер жазылуға тиіс. Оның міндеттері Бекітілген рәсімге сәйкес басқа уәкілетті тұлғаға(ларға) ғана берілуі мүмкін.

### Оқыту

Қызметі өнімнің сапасына әсер етуі мүмкін кәсіпорынның барлық қызметкерлері, соның ішінде техникалық және техникалық қызмет көрсету қызметкерлері, сондай-ақ тазалау және техникалық қызмет көрсету қызметкерлері оқудан өтуі керек. Өндіруші персоналды оқыту процедураларын әзірлеуі, құжаттауы және бекітуі керек, онда үздіксіз оқытудың кезенділігі реттеледі. Оқытуды білікті және оқытылған қызметкерлер жүргізуі керек. Персонал жұмысқа орналасу кезінде еңбекті қорғау, жеке гигиена және реттелетін рәсімдерден ауытқуға жол бермеу бойынша нұсқаулықтардан өтуден басқа, өзінің лауазымдық міндеттеріне сәйкес бастапқы оқытудан өтуге міндетті. Персонал гигиеналық талаптарды орындау бойынша нұсқаманы қоса алғанда, кейінгі үздіксіз (мерзімді) оқытудан өтуі тиіс. Өндіруші мерзімді оқыту нәтижелері бойынша расталатын жұмысқа рұқсатты құжаттандыруы керек. Өндіруші тестілеу, әңгімелесу, орындалған жұмыстарды құжаттай отырып жазбаша емтихан түрінде өткізілген оқыту бойынша тиімділікті бағалауды жүргізуі тиіс.

### Қызметкерлердің гигиенасы

Өндіруші денсаулық жағдайына қойылатын талаптарды, санитарлық ережелер мен қызметкерлердің киіміне қойылатын талаптарды сақтау рәсімдерін әзірлеуі, бекітуі және енгізуі керек. Жұмысқа қабылдау кезінде өндіріс, сапаны бақылау және қоймалар аймақтарына кіре алатын әрбір қызметкер кәсіби медициналық қуәландырудан өтуі керек. Өндіруші қызметкерлер ұшырауы мүмкін тәуекелді ескере отырып, медициналық тексеруді жүргізу жоспарын және одан кейінгі мерзімді медициналық тексеруді сипаттайтын кәсіби медициналық тексеруден өту рәсімін бекітуі керек. Жоспарлы медициналық тексерулерден басқа, мұндай жұмысшылар үшін өндірушінің өнімнің сапасына әсер етуі мүмкін қызметкерлердің денсаулық жағдайы туралы хабардар болуын қамтамасыз ететін күнделікті медициналық бақылауды қамтамасыз ету қажет – бұл талап гигиена нұсқауларында бекітілуі керек. Өндіруші инфекциялық аурулары бар немесе дененің ашық жерлерінде ашық зақымдануы бар адамдардың дәрілік заттарды өндіруге жол бермеуін қамтамасыз ететін шаралар қабылдауы тиіс. Жануарларды өндірумен, техникалық қызмет көрсетумен, сынақтан өткізумен және күтумен айналысатын қызметкерлер қажет болған жағдайда тиісті арнайы вакциналармен вакцинациялануы және тұрақты медициналық тексеруден өтуі тиіс.

Өндіруші өнімнің сапасына әсер етуі мүмкін кез-келген қызметтің алдын-алу процедурасын мақұлдауы керек. Қызметкерлер осы процедураны оқып, оның талаптарын қатаң сақтауы керек.

#### Тақырып бойынша тапсырма

**Тапсырма 1.** Дәрілік препараттарды өндірудің белгілі бір кезеңі үшін стандартты операциялық процедуралармен (СОП) танысыңыз, сипаттаңыз және әзірлеңіз.

**Тапсырма 2.** Бөлмелерді жуу және тазалау үшін стандартты жұмыс процедураларын (SOP) дайындаңыз.

**Тапсырма 3.** Тұндырмаларды, ұнтақтарды, хош иісті суларды сақтауға арналған стандартты операциялық процедураларды (СОП) құрастырыңыз.

#### Тапсырма 4. Ситуациялық есептерді шешу:

1. Іріктеп бақылау кезінде сапаны бақылау орталығы таблеткалар партиясынан бас тартты. Өнімді бақылау алынған таблеткаларда талаптардан ауытқуларды анықтады

ND: геометриялық өлшемдегі дақтар, жиектердің чиптері және дисперсия (биіктік қатынасы

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 83-беті

және диаметрі) таблеткалардың бөліктері. Сатыдан кейінгі бақылаудың қандай кезеңдері орындалмады немесе тиімсіз болып шықты, осы фактіге байланысты өндіруші кәсіпорында қандай міндетті іс-шаралар (процестер) орындалмауы мүмкін?

2. GMP кондиционерленбеген өнім шығару қаупін қалай азайтады? Іс-шаралар, суппозиторийлердің сапа параметрлерінде көрсетілген ауытқулардың мүмкіндігін болдырмайды папаверина?

3. Биотехнологиялық өндірістің ерекшеліктерін ескере отырып: егер зауытта өндірушінің жаңа штаммы енгізілсе немесе өсіру ортасының компоненттерінде шамалы ауыстыру болса, GMP ережелеріне сәйкес валидация жүргізу керек пе?

**5. Пәннің соңғы ОН қол жеткізу үшін оқытудың негізгі формалары /әдістері/ технологиялары:** кіші топтарда жұмыс.

**6. Пәннің ОН қол жеткізу деңгейін бақылау түрлері:** ауызша сұрау, тестілеу

**7. Әдебиет 1- қосымшада көрсетілген.**

**8. Бақылау сұрақтары:**

1. Қазақстан Республикасының фармацевтика өнеркәсібіне GMP енгізу.
2. GMP негізгі элементтерін атаңыз?
3. GMP ұсынған стандарттар қандай?
4. Қандай негізгі терминдер қолданылады?
5. Дәрілік заттардың тиісті өндірістік практикасының принциптері қандай?
6. Биотехнологиялық өндіріске арналған GMP ерекшеліктері.
7. Биотехнологиялық препараттарды өндіру принциптері.
8. Биотехнологиялық өндірістің кезеңдері: жасушалардың негізгі және жұмыс банктерін құру, жасушалардың жұмыс банктерін қолдау, жасушаларды культивациялау және/немесе ферментация, өнімді жинау, бөліп алу және тазарту.
9. Қызметкерлер. Бөлмелер мен қондырғылар.
10. Бастапқы және орамдау материалдары.
11. Құжаттама.
12. Өнімдерді, бастапқы және орамдау материалдарын сақтау.

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 <b>SKMA</b> -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 84-беті	

## № 15 сабақ

- 1. Тақырыбы:** Биотехнологиялық өндірістегі биологиялық және экологиялық қауіпсіздік.
- 2. Мақсаты:** Білім алушыларды қоршаған ортаға әсер ететін қолайсыз жағдайларды уақытылы анықтауға және алдын алуға бағытталған шаралармен таныстыру.

### 3. Оқыту міндеттері:

#### білім алушы білуі тиіс:

- биотехнология объектілері;
- биотехнология әдістері;
- медицина мен фармацевтикадағы биотехнологияның жетістіктері;
- биотехнологиялық әдістермен алынатын дәрілік заттардың өндірісіне, стандартталуына, сапасына және экологиялық қауіпсіздігіне қойылатын талаптар.

#### білім алушы істей білуі тиіс:

- ғылыми-әдістемелік, анықтамалық әдебиеттерді, нормативтік құжаттарды, зертханалық және практикалық өндірістік регламенттерді, интернет-ресурстардан қажетті ақпаратты алуға мүмкіндік беретін әдістемелер жүйесін және алынған ақпаратты өңдеу мен талдаудың заманауи дағдыларын пайдалану;
- биотехнология мен гендік инженерия саласындағы жетістіктер арасындағы байланысты жүзеге асыру.

### 4. Тақырыптың негізгі сұрақтары:

#### негізгі білім бойынша:

1. Дәрілердің сапасын бағалау. Қолданылатын приборлар, олардың жұмыс істеу принципі.

#### сабақ тақырыбы бойынша:

1. Экология, жалпы түсініктер мен ережелер. Экология мәселелері.
2. Дәрілік заттардың биологиялық және экологиялық қауіпсіздігі туралы түсінік.
3. Биотехнологиялық өндіріс қалдықтарын утилизациялау.

## АҚПАРАТТЫҚ-ДИДАКТИКАЛЫҚ БЛОК

### Биотехнология және экология және қоршаған ортаны қорғау мәселелері

Биотехнология ғылымды қажет ететін ("жоғары") технология ретінде және оның дәстүрлі технологияларға қарағанда экологиялық аспектідегі артықшылықтары. Қоршаған ортаны қорғау проблемаларына қатысты биотехнологиялық процестерді одан әрі жетілдіру бағыттары. Қалдықтары аз технологиялар. Оларды биотехнологиялық өндірістерге енгізудің қорытындылары мен перспективалары. Олардың қалдықтарына қатысты биотехнологиялық өндірістердің ерекшеліктері.

Биологиялық белсенді заттардың рекомбинантты өндірушілері және халықтың объективті ақпаратының мәселелері. Биотехнологиялық өндіріс жағдайында қоршаған ортаны қорғауды бақылауды ұйымдастыру.

Қалдықтардың жіктелуі. Қалдықтардың әртүрлі түрлерінің арақатынасы. Сұйық қалдықтарды тазарту. Тазалау схемалары. Аэротенки. Белсенді тұнба және оған кіретін микроорганизмдер.

Генетикалық инженерия әдістерімен сұйық қалдықтардағы заттарды жою қабілеті жоғары микроорганизмдер-деструкторлар штамдарын құру. Деструктор штамдарының негізгі сипаттамалары. Олардың табиғи жағдайда тұрақсыздығы.

Кәсіпорындарда штамдарды сақтау. Тазарту құрылыстарына ең жоғары жүктемелер кезінде штамдардың биомассасын енгізу нормалары.

Қатты (мицелий) қалдықтарды жою немесе кәдеге жарату. Мцелиалды қалдықтарды залалсыздандырудың биологиялық, физика-химиялық, термиялық әдістері. Құрылыс

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 <b>SKMA</b> -1979-	SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 85-беті	

индустриясында мицелий қалдықтарын кәдеге жарату. Мицелий қалдықтарының жеке фракцияларын көбік кетіргіш ретінде пайдалану және т. б.

Атмосфераға шығарындыларды тазарту. Атмосфераға шығарындыларды қалпына келтірудің және залалсыздандырудың биологиялық, термиялық, физика-химиялық және басқа әдістері. Дәрі-дәрмектерді клиникаға дейінгі, клиникалық сынау және өндіру кезіндегі GLP, GCP және GMP бірыңғай жүйесі. GMP биотехнологиялық өндіріске қойылатын талаптардың ерекшеліктері. Кешенді қоректік орталар үшін шикізатты сақтау шарттарына қойылатын талаптар. Карантин. Бета-лактамы антибиотиктерді өндіруге қатысты GMP ережелері.

Өндіруші штаммдарды ауыстыру және ашыту ортасының құрамын өзгерту кезінде валидация жүргізу себептері.

Биотехнологияның жалпы экологиялық мәселелерді шешуге қосқан үлесі. Дәстүрлі өндірістерді ауыстыру. Биологиялық шикізат көздерінің табиғи ресурстарын сақтау. Жаңа жоғары спецификалық талдау әдістерін әзірлеу. Биосенсорлар.

Феромондарды, кайромондарды, алломондарды супрорганизмдік жүйелердегі табиғи сигналдық және коммуникативті молекулалар ретінде алу, өзгерту және қоршаған ортаны қорғауда қолдану перспективалары.

#### **Тақырып бойынша тапсырма**

**Тапсырма 1.** Биологиялық өнімдерді өндіруге қойылатын негізгі санитарлық-экологиялық талаптарды жазыңыз.

#### **Тапсырма 2. Ситуациялық есептерді шешіңіз:**

1. Дәрілік заттардың биотехнологиялық өндірісінің қалдықтарын кәдеге жарату экологияға айтарлықтай зиян келтіруі мүмкін бе? Сұйық қалдықтарды жою схемасы қандай?
2. Экологияның талаптары көбінесе фармацевтикалық өндіріс ережелерімен сәйкес келмейтіні белгілі. Белсенді тұнба мен "деструктор штаммдарын" пайдалану қандай тазалау түрлерін және қандай қалдықтар үшін көздейді?

**5. Пәннің соңғы ОН қол жеткізу үшін оқытудың негізгі формалары /әдістері/ технологиялары:** кіші топтарда жұмыс.

**6. Пәннің ОН қол жеткізу деңгейін бақылау түрлері:** ауызша сұрау, тестілеу

**7. Әдебиет 1- қосымшада көрсетілген.**

#### **8. Бақылау сұрақтары:**

1. Дәрілік заттардың биологиялық қауіпсіздігі туралы түсінік.
2. Биологиялық қауіпсіздікті қамтамасыз ету үшін белгіленетін бақылау түрлері.
3. Дәрілік заттардың экологиялық қауіпсіздігі туралы түсінік.
4. Биотехнологиялық өндіріс қалдықтарын утилизациялау. Продуценттердің қоршаған ортаға шығуын болдырмау жолдары.
5. Қатты тұрмыстық қалдықтарды жою. Қайта өңдеудің заманауи тәсілдері.
6. Сұйық қалдықтарды тазарту (культуралық сұйықтық қалдықтары). Кезеңдері. Газ тәріздес қалдықтарды жою.
7. Улы қосылыстардың биодеградациясы және биомассаны утилизациялау.
8. Гендік инженериямен алынған ксенобиотиктердің биодеградациясының метаболикалық жолдары.
9. Крахмал мен қанттың утилизациясы.

O'NTUSTIK QAZAQSTAN <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»	044 -43/11- (2023-2024) 87 беттің 86-беті
Дәрілер технологиясы кафедрасы «Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар		

## Қосымша 1

### Әдебиет:

Электрондық ресурстар, соның ішінде, бірақ онымен шектелмейді: мәліметтер базасы, анимациялық симуляторлар, кәсіби блогтар, веб-сайттар, басқа электрондық анықтамалық материалдар (мысалы: видео, аудио, дайджест)	<b>Электрондық ресурстар:</b> УМКД размещен на образовательном портале ukma.kz 1. Электронная библиотека ЮКМА - <a href="https://e-lib.skma.edu.kz/genres">https://e-lib.skma.edu.kz/genres</a> 2. Республиканская межвузовская электронная библиотека (РМЭБ) - <a href="http://rmebrk.kz/">http://rmebrk.kz/</a> 3. Цифровая библиотека «Aknurpress» - <a href="https://www.aknurpress.kz/">https://www.aknurpress.kz/</a> 4. Электронная библиотека «Эпиграф» - <a href="http://www.elib.kz/">http://www.elib.kz/</a> 5. Эпиграф - портал мультимедийных учебников <a href="https://mbook.kz/ru/index/">https://mbook.kz/ru/index/</a> 6. ЭБС IPR SMART <a href="https://www.iprbookshop.ru/auth">https://www.iprbookshop.ru/auth</a> 7. информационно-правовая система «Заң» - <a href="https://zan.kz/ru">https://zan.kz/ru</a> 8. Cochrane Library - <a href="https://www.cochranelibrary.com/">https://www.cochranelibrary.com/</a>
Электрондық оқулықтар	1. Биофармация және дәрілік препараттарды биофармацевтік зерттеу: оқу құралы / Б. А. Сағындықова, Р. М. Анарбаева. - Электрон. текстовые дан. (2,211 КБ). - Қарағанды : Medet Group, 2021. - 172 б. эл. опт. диск (CD-ROM) 2. Фармацевтическая биотехнология: Учебное пособие Н.К. Жакирова - Алматы: Эверо, 2020. <a href="https://www.elib.kz/ru/search/read_book/318/">https://www.elib.kz/ru/search/read_book/318/</a> 3. Биотехнология өндірісіндегі технологиялық сызба нұсқа. 4. Есимова А.М., 2020 <a href="https://aknurpress.kz/login">https://aknurpress.kz/login</a> 5. Биологиялық препараттар өндірісінің технологиясы. 6. Есимова А.М., Кедельбаев Б.Ш., 2020 Есимова А.М /ЦБ Aknurpress / <a href="https://www.aknurpress.kz/reader/web/2668">https://www.aknurpress.kz/reader/web/2668</a> 7. Фармацевтикалық биотехнология микробиология негіздерімен: Оқу - әдістемелік құрал (дәрістер жинағы) /Торланова Б.О., Касимбекова М.Д. - Шымкент : ОҚМА, 2022. - 108 б. 8. Биотехнология – Алматы: Эверо, 2020. – 396 бет. Жатқанбаев Ж.Ж./ 9. Эпиграф <a href="https://www.elib.kz/ru/search/read_book/344/">https://www.elib.kz/ru/search/read_book/344/</a> 10. Биотехнология , 2012 Әлмағамбетов Қ.Х. Эпиграф 11. <a href="https://www.aknurpress.kz/reader/web/1058">https://www.aknurpress.kz/reader/web/1058</a>
Арнайы бағдарламалар	IBM SPSS Statistics: <a href="https://www.ibm.com/ru-ru/products/spssstatistics">https://www.ibm.com/ru-ru/products/spssstatistics</a>
Журналдар (электронды журналдар)	1. Научный информационно-аналитический журнал «Фармация Казахстана» <a href="http://pharmkaz.kz/glavnaya/ob-izdani/">http://pharmkaz.kz/glavnaya/ob-izdani/</a> 2. Научно-практический рецензируемый журнал «Фармация и фармакология» <a href="https://www.pharmpharm.ru/jour/index">https://www.pharmpharm.ru/jour/index</a> 3. Научно-практический журнал «Фармация» <a href="https://pharmaciyajournal.ru/">https://pharmaciyajournal.ru/</a> Ежемесячный научно-технический и производственный журнал «Химико-фармацевтический журнал» <a href="http://chem.folium.ru/index.php/chem/about">http://chem.folium.ru/index.php/chem/about</a> 5. Журналы (электронные журналы): «Фармация», «Химико-фармацевтический журнал», «Фармация Казахстана» и др. 4. <a href="http://aknurpress.kz/login">http://aknurpress.kz/login</a> промо код SDN-28 База данных Скопус <a href="https://www.scopus.com/home.uri">https://www.scopus.com/home.uri</a> База данных Springer <a href="https://link.springer.com/">https://link.springer.com/</a>
Әдебиет <b>Қазақ тілінде:</b> <b>негізгі:</b> 1. Биофармация және дәрілік препараттарды биофармацевтік зерттеу: оқу құралы / Б. А. Сағындықова, Р. М. Анарбаева. - Қарағанды, 2021. – 2. Микроорганизмдер биотехнологиясы: оқу құралы /А.М.Есимова, М.Д.Касимбекова. - Қарағанды: Medet Group, 2019. - 420 б. 3. Жатқанбаев Ж.Ж. Биотехнология – Алматы: Эверо, 2020. – 396 бет. Жатқанбаев Ж.Ж. 4. Биотехнология : оқу құралы / Қ. Х. Әлмағамбетов [және т.б.].-Алматы: ЭСПИ, 2021. - 316 бет.	
<b>Орыс тілінде:</b> 1. Орехов, С. Н. Фармацевтическая биотехнология. Руководство к практическим занятиям: учебное пособие /С.Н.Орехов. - 2-е изд., перераб. и доп.; М.: ГЭОТАР - Медиа, 2015. - 432 с 2. Жакирова Н.К. Фармацевтическая биотехнология: Учебное пособие /Н.К. Жакирова — Алматы: Эверо, 2020.	

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН <b>MEDISINA</b> <b>AKADEMIASY</b> «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN <b>MEDICAL</b> <b>ACADEMY</b> АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Дәрілер технологиясы кафедрасы	044 -43/11- (2023-2024)
«Фармацевтикалық биотехнология» пәні бойынша тәжірибелік сабақтарға арналған әдістемелік нұсқаулар	87 беттің 87-беті

**3.** Жакирова, Н. К. Фармацевтическая биотехнология: учебное пособие / Н. К. Жакирова. - Алматы : ЭСПИ, 2021. - 272 бет.

**Қосымша:**

1. Фармацевтическая система качества и надлежащие фармацевтические практики : учебное пособие / Т.А.Арыстанова, Ж.М.Арыстанов. - Караганда : Medet Group, 2021. - 150 с.
2. Фармацевтическая биотехнология: рук. к практическим занятиям: учеб. пособие / С.Н.Орехов; под ред. В.А.Быкова, А.В.Катлинского М-во образования и науки РФ. - Рек. ГОУ ВПО Первый Московский гос. мед. ун-т им. И.М.Сеченова. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2013. - 384 с.
3. Биотехнология өндірісіндегі технологиялық сызба нұсқа: оқу құралы / А.М.Есимова. - Қарағанды: Medet Group, 2020. - 176 б.
4. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. Т. 1. – Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2015. – 720 бет.
5. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. Т. 3. – Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2014. – 864 бет.