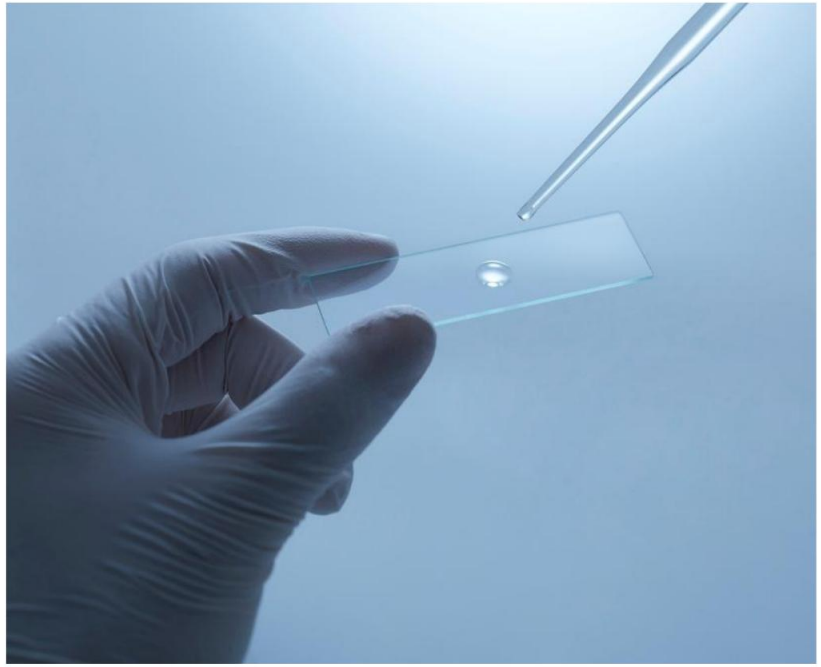
ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ МИНИСТРЛІГІ
ӘЛ-ФАРАБИ атындағы ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТІ
Биология және биотехнология факультеті

**Дәріс № 1**

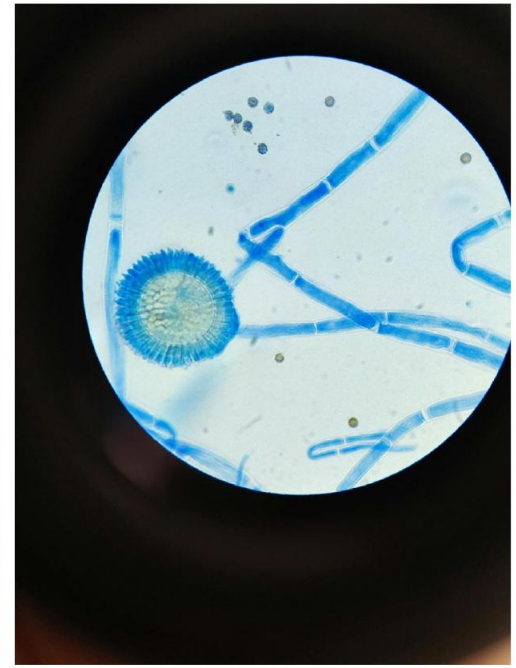
# Биотехнологиялық өнімдерді әзірлеу және өндірудің пәні және міндеттері, оның қазіргі қоғамдағы маңызы

**Дәріскер:Какимова Ардак Болатовна**

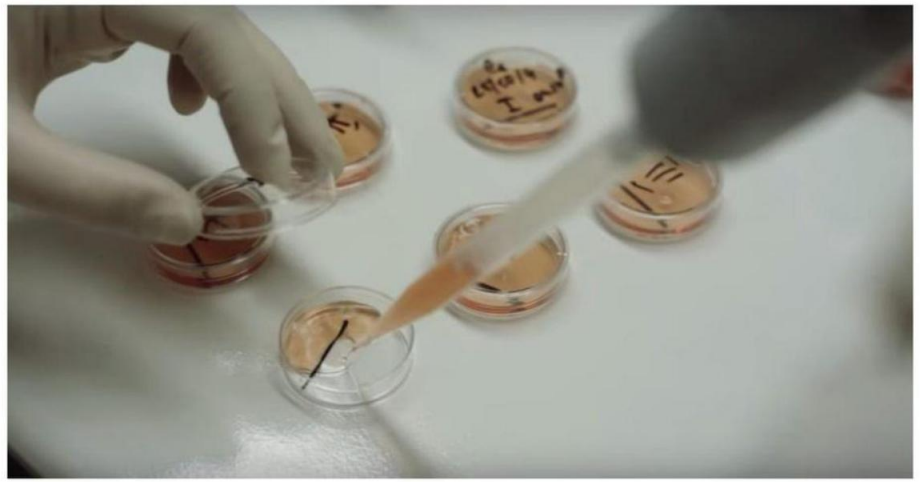
**Биотехнология – тірі ағзалардың, жасушалардың, олардың жүйелерінің және биомолекулалық процестердің көмегімен қоғамға пайдалы өнімдер алу мен қызметтер көрсету жөніндегі ғылым мен өнеркәсіп саласы. Соңғы онжылдықта геномика, жасушалық инженерия, синтетикалық биология, биоинформатика сияқты бағыттардың дамуы биопрепараттар, вакциналар, ферменттер, биополимерлер, биожанармайлар мен экологиялық биосенсорлар өндірісін сапалық жаңа деңгейге шығарды.**





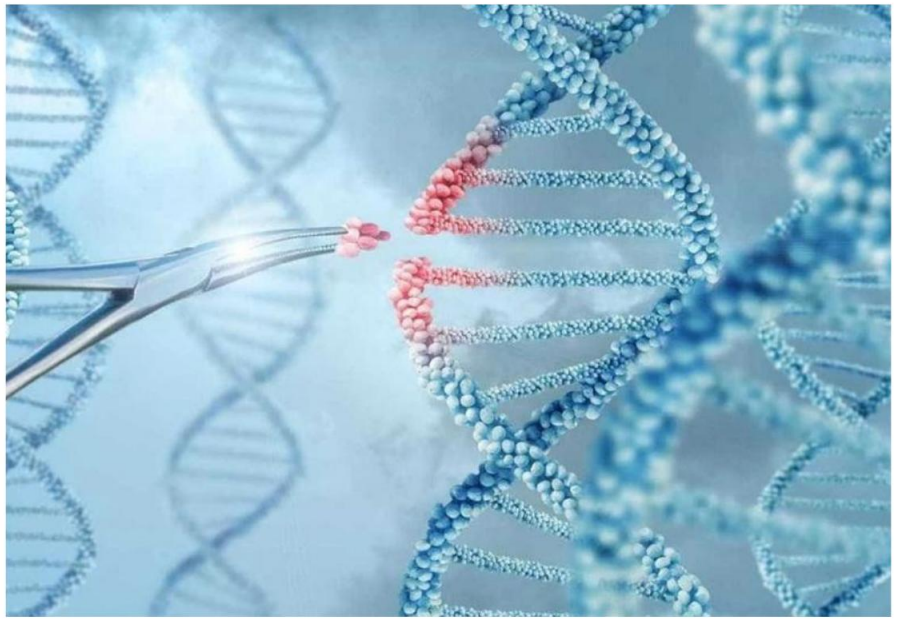


# Биотехнологияның негізгі бағыттары:



## Жасушалық инженерия.

Жасушаның жаңа түрін алу, гибридомдық технология, жасушалық будандастыру және бөгде генетикалық материалды енгізу арқылы генетикалық жаңа объектілерді жобалау.



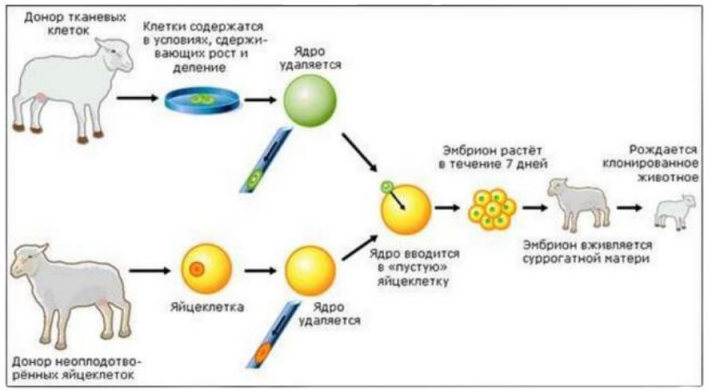
## Генетикалық инженерия

Генетикалық инженерия – бұл рекомбинантты (гибридті) дезоксирибонуклеин және рибонуклеин қышқылдарын (тірі организмдердегі тұқым қуалайтын ақпаратты тасымалдаушы ДНҚ мен РНҚ) алу және организмнен гендерді оқшаулау, гендермен манипуляция жасау және оларды басқа организмдерге енгізу технологияларының жиынтығы

a) Рекомбинантты ДНҚ-ген мен векторды қамтитын жасанды түрде жасалған ДНҚ молекулалары.

b) Гендік инженерия және генетикалық трансформация.

# Биотехнологияның негізгі бағыттары:




## Эмбриогенетикалық инженерия.

Бұл онтогенездің алғашқы кезеңдерінде олардың дамуына араласу арқылы Жануарлар геномының белсенді қайта құрылуы. Геномды қайта құру-бұл эмбриондарды клондау, біріктіру немесе олардың ядроларына бөгде ДНҚ енгізу арқылы қайта құру.

---

## Дәстүрлі биотехнология

Шарап, сүрлем, маринадтау, сүт қышқылы өнімдерін, алкоголь және т. б. өндіру үшін анаэробты процестерді қолдану.

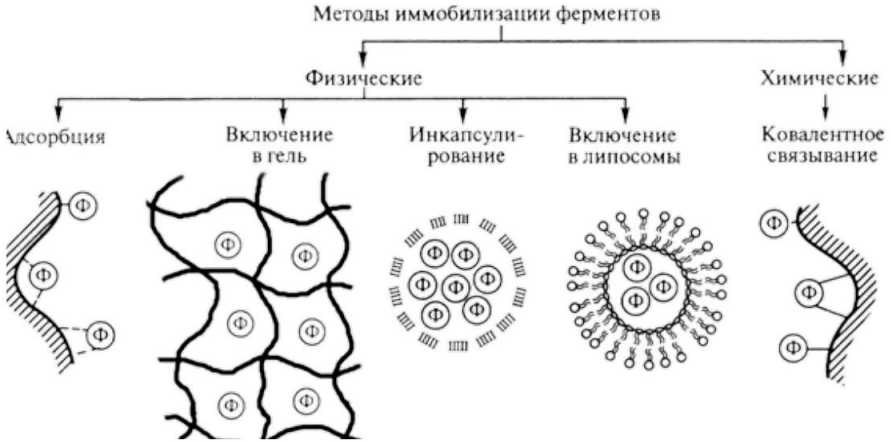
.







---




## Инженерлік энзимология

Ақуыздық сипаттағы ферменттер-спецификалық катализаторларды өндіру үшін микробиологиялық, физика-химиялық әдістерді қолдану.

**Биотехнологиялық өнімдерді әзірлеу пәні – биологиялық жүйелерді өндірістік мақсатта басқару және түрлендіру арқылы материалдық өнім мен технология жасау заңдылықтарын зерттеу.**

---

**Пәннің негізгі объектілері:**

- Микроағзалар: бактериялар, ашытқылар, микросаңырауқұлақтар (антибиотиктер, ферменттер, органикалық қышқылдар).
- Жануар/өсімдік жасушалары: моноклоналды антиденелер, вакциналар, рекомбинант ақуыздар, өсімдік биореакторлары.
- Ферменттер мен жасушасыз жүйелер: биокатализ, иммобилизацияланған ферменттер.
- Генетикалық және синтетикалық жүйелер: гендік инженерия, CRISPR, метаболикалық инжиниринг, синтетикалық биотізбектер.
- Процесстер: биореакторлық өсіру (upstream), бөліну-тазарту (downstream), формуляция, тұрақтандыру, орау және сапаны бағалау.

Пәннің әдістемелік негізі – микробиология, биохимия, молекулалық биология, химиялық инженерия, процестер мен аппараттар теориясы, сапа менеджменті (GMP/GLP), биостатистика және биоинформатика.

# Биотехнологиялық өнімдерді әзірлеу мен өндірудің кешенді міндеттері төмендегідей:

**1. Өнімді анықтау және мақсатты қасиеттерін қою**

- Клиникалық, агротехнологиялық немесе өнеркәсіптік қажеттілікті дәлелдеу (unmet need).
- Сапа атрибуттарын белгілеу: белсенділік, тазалық, тұрақтылық, қауіпсіздік.

**2.Өндірістік штамм/жасуша желісін құру**

- Табиғи продуцентті скринингтеу немесе генетикалық инженерия арқылы өнім шығымын көтеру.
- Метаболикалық жолдарды оңтайландыру (flux balancing), ген экспрессиясын реттеу.

**3.Процесті жобалау (QbD – Quality by Design қағидасы)**

- Орта құрамын, pH, температура, еріген оттек, беріліс жылдамдықтарын жүйелі жоспарлау.
- Процесті бақылайтын аналитика (PAT), маңызды процесс параметрлерін (CPP) және сапа атрибуттарын (CQA) анықтау.

**4.Upstream (өсіріп-өсіру) кезеңі**

- Бастапқы мәдениет → тұқымдық биореактор → өндірістік биореакторға масштабтау (scale-up/scale-out).
- Контаминацияның алдын алу, аэрация, араластыру, көбік пен shear-stress басқару.

**5.Downstream (бөлу-тазарту) кезеңі**

- Жасушадан бөлу (центрифугалау/фильтрация), лизис қажет болса – лизис.
- Хроматография (ионалмасу, аффиндік, гидрофобтық), ультрафильтрация/диафильтрация, концентрлеу.
- Қорытқы формуляция: тұрақтандырғыштар, буфер, лиофилизация.

**6.Сапа, қауіпсіздік және регуляторлық талаптар**

- GMP талаптарына сай валидация, QC/QA жүйелері, спецификациялар.
- Токсикология, иммуногенділік, биологиялық қауіпсіздік деңгейлері (BSL-1…4) талаптарын сақтау.
- Трейсабилити, фармакобақылау (медицина өнімдері үшін).

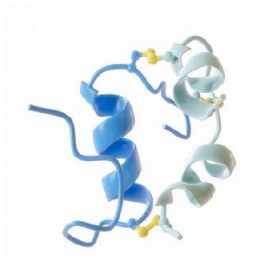
**7.Экономикалық оңтайландыру және тұрақтылық**

- Шығын құрылымы (OPEX/CAPEX), өнім бірлігіне шаққандағы құн.
- Тұрақты өндіріс: су-энергия тұтынуды азайту, қалдықтарды биорециклдеу, көміртек ізін қысқарту.

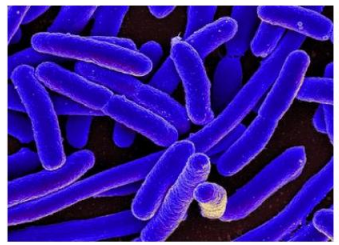
# Өндірістік тізбек және негізгі кезеңдер (жалпы үлгі)



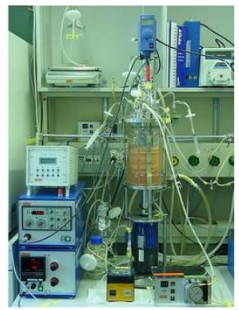
Идея/қажеттілік



Мақсатты молекула/өнімді таңдау – Инсулиннің құрылымы (3D көрініс).



Мақсатты молекула/өнімді таңдау (Баламалысы: E. coli электрондық микрофотосы.)



Лабораториялық процесті құру – Үстелдік (bench-scale) биореактор.



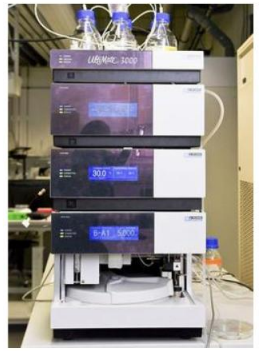
Пилоттық масштаб – BTEC орталығындағы бірнеше биореактор (пилоттық/оқу өндірісі).



Өндірістік масштаб – Өндірістік тот баспайтын болат биореактор.



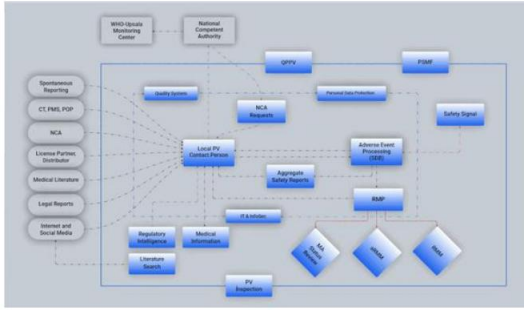
Тазарту және формуляция – Ақуыздарды тазартуға арналған хроматография қондырғысы.



Сапа бақылауы (QC) – HPLC аспабы (мысалы, UltiMate 3000).



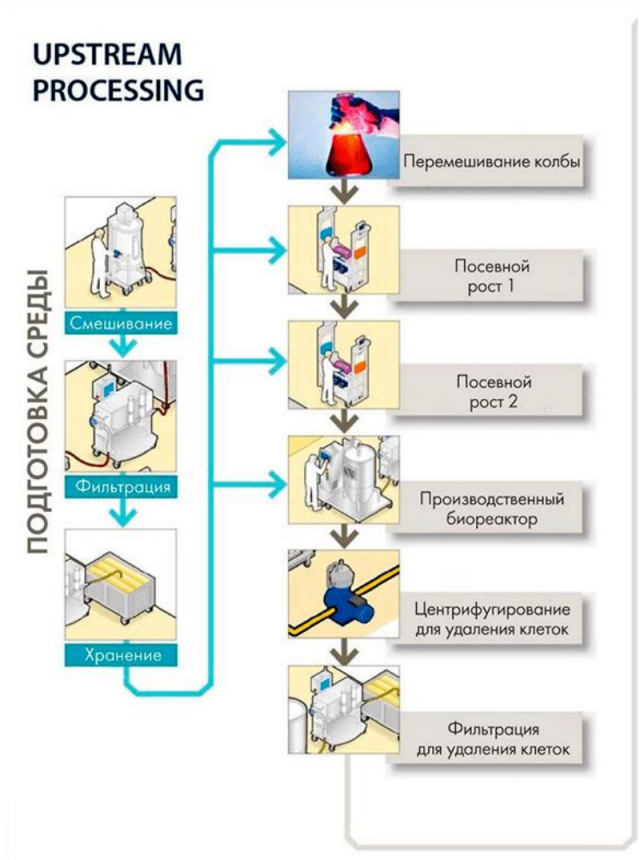
Қаптау / тарату – Суық тізбекте сақталған вакцина құтылары (қаптау/логистикаға үлгі).



Нарықтан кейінгі мониторинг – «Pharmacovigilance System» схемасы.

# Upstream Engineering

- **Upstream Engineering –** биотехнологиялық өнім өндірудің алғашқы және ең маңызды кезеңі. Бұл сатыда микроағзалар немесе жасушалар арнайы қоректік ортада өсіріліп, өнім түзілуі үшін қолайлы жағдайлар жасалады. Мақсат – жасушалардың белсенді өсуін және өнімнің жоғары шығымын қамтамасыз ету.




**Суретте Upstream Processing кезеңдері көрсетілген**

Бірінші қадам – қоректік ортаны дайындау. Оның құрамына көміртек көзі (глюкоза, сахароза), азот көзі (аммоний тұздары, пептон), микроэлементтер мен витаминдер кіреді. Бұл компоненттер жасушаның өсуі мен зат алмасуына әсер етеді, ал орта сапасы өнімнің тиімділігін анықтайды.

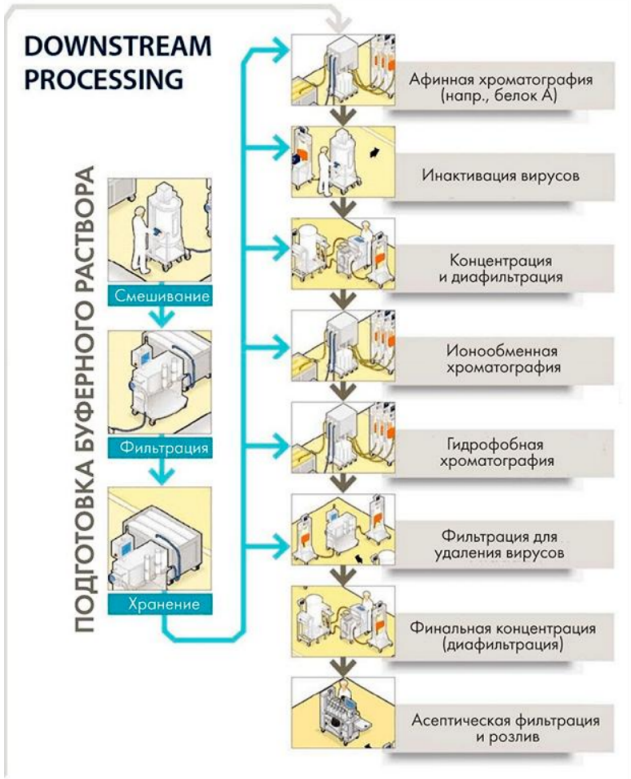
Өсіру процесі биореакторда жүргізіледі. Биореактор дизайны – көлем, араластырғыш типі, аэрация (спаргинг) және датчиктер жүйесін қамтиды. Датчиктер температураны, pH, еріген оттекті (DO) және қысымды бақылайды. Мұның бәрі жасушаларға тұрақты жағдай жасап, өнім түзілуін оңтайландырады.

Процесті басқаруда pH-контроллер, DO-контроллер, және PID-реттеу жүйелері қолданылады. Өндіріс екі режимде өтеді:

- Fed-batch – қорек біртіндеп қосылады, өнім көп жиналады;
- Continuous – қорек үздіксіз беріледі, өнім тұрақты өндіріледі.

# Downstream Processing

- Downstream Processing – бұл биотехнологиялық өндірістің соңғы және шешуші кезеңі. Оның негізгі мақсаты – өнімнің шығымын барынша сақтап, қажетсіз қоспалардан (мысалы, хост ақуыздары, ДНҚ/РНҚ қалдықтары, эндотоксиндер) толық тазарту. Бұл кезеңде өнімнің тазалығы, биобелсенділігі, эндотоксин деңгейі және жалпы шығым сияқты көрсеткіштер бағаланады.




**Суретте Downstream Processing кезеңдерінің толық тізбегі көрсетілген**

- Downstream процесі бірнеше негізгі сатылардан тұрады. Бірінші кезең – аффиндік хроматография, мұнда мақсатты өнім (мысалы, рекомбинант ақуыз) арнайы байланысатын лиганд арқылы ұсталып, кейін бөлек шығарылады. Бұл өнімді бастапқы тазалаудың ең тиімді әдісі.
- Келесі кезең – вирус инактивациясы, өнімнің қауіпсіздігін қамтамасыз ету үшін жүргізіледі. Бұл сатыда вирустар мен микробтық контаминанттар бейтараптандырылады.
- Одан кейін өнім концентрация және диафильтрация сатыларынан өтеді. Бұл процестер ерітіндіні қоюландыруға және буферді алмастыруға мүмкіндік береді. Осылайша өнім көлемі азайып, сақтау және өңдеу жеңілдейді.
- Келесі маңызды саты – иоталмасу хроматографиясы. Бұл әдіс заряд айырмашылығы негізінде қоспаларды бөледі. Одан соң гидрофобтық хроматография жүргізіледі, мұнда молекулалар гидрофобтық қасиеттеріне қарай бөлінеді.
- Тазалау аяқталған соң өнім вирустардан қосымша фильтрациядан өтеді. Бұл кезеңде ең ұсақ бөлшектер де жойылады. Кейін финалдық концентрация және диафильтрация жүргізіліп, өнім соңғы түріне келтіріледі.
- Соңғы кезең – асептикалық фильтрация және құю. Мұнда өнім толық стерильденіп, флакондарға немесе контейнерлерге құйылады.

# Формуляция және тұрақтылық

- Формуляция және тұрақтылық – биотехнологиялық өнімді өндірудің соңғы және өте маңызды кезеңі. Бұл сатының басты мақсаты – дайын өнімнің ұзақ уақыт бойы тұрақтылығын, биологиялық белсенділігін және қауіпсіздігін сақтау.

Формуляция кезінде өнімнің құрамына арнайы буферлік жүйелер қосылады. Буфер ерітінділері pH деңгейін тұрақты ұстап, ақуыздар мен басқа биомолекулалардың құрылымының бұзылуына жол бермейді. Сонымен қатар, изотоникалық агенттер (мысалы, натрий хлориді немесе маннитол) ерітіндінің осмостық қысымын реттеп, адам немесе жануар ағзасына енгізген кезде жасушалардың зақымданбауын қамтамасыз етеді.

Өнімнің тұрақтылығын арттыру үшін құрамына **тұрақтандырғыш ақуыздар** (мысалы, альбумин) немесе **қанттар** (сахароза, трегалоза) қосылады. Бұл заттар биомолекулалардың үшөлшемді құрылымын сақтап, денатурация мен агрегацияның алдын алады.






Сахароза



Трегалоза

Сақтау кезеңінде өнімнің жарамдылық мерзімі және сақтау шарттары үлкен рөл атқарады. Кейбір препараттар тоңазытқышта (2–8°C) сақталады, ал басқалары мұздатылған (-20°C) немесе лиофилизацияланған (кептірілген ұнтақ түрінде) күйде ұзақ мерзімге сақталады.

# Сапа, қауіпсіздік және стандарттар

Сапа, қауіпсіздік және стандарттар – биотехнологиялық өнім өндірісінің ең маңызды бөлігі. Бұл талаптар өнімнің тиімділігі мен қауіпсіздігін қамтамасыз етуге бағытталған.

«Тиісті өндірістік тәжірибе» қағидаларының 5 негізгі элементі:

- People (Адамдар) – өндірістегі барлық қызметкерлердің біліктілігі, санитарлық тәртібі және жауапкершілігі.
- Premises (Ғимараттар) – өндіріс орындары таза, жақсы желдетілген және ластанудан қорғалған болуы керек.
- Processes (Процестер) – өнімді өндірудің әр кезеңі нақты, құжатталған және бақыланатын болуы тиіс.
- Procedures (Процедуралар) – барлық операциялар үшін стандартты жұмыс нұсқаулықтары (SOP) болуға тиіс.
- Products (Өнімдер) – соңғы өнімнің сапасы, қауіпсіздігі мен тиімділігі толық тексеріледі.



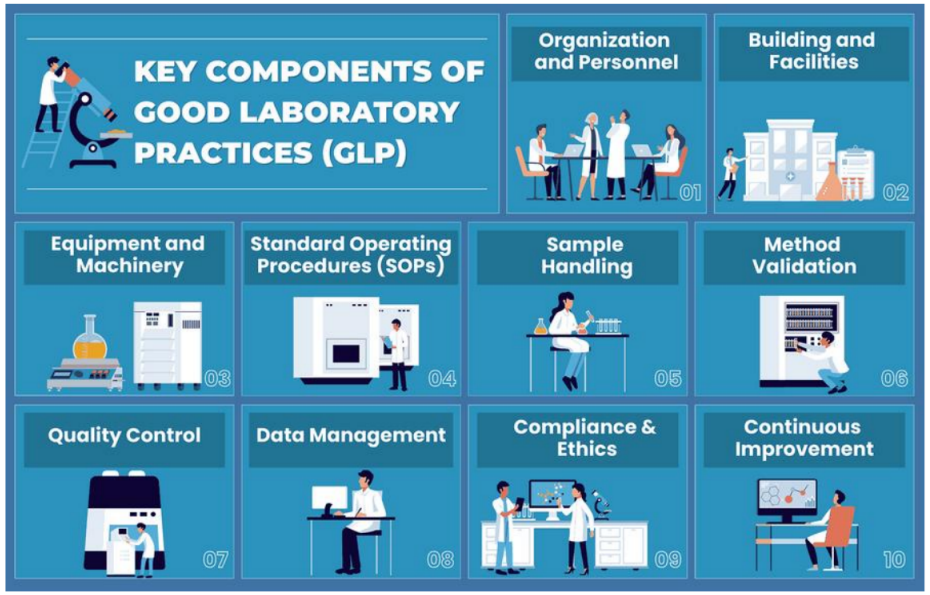

**5 P's моделі**

GMP қағидаларын сақтау — биотехнологиялық өнімнің сапасын, тұтынушы қауіпсіздігін және халықаралық нарықта мойындалуын қамтамасыз ететін негізгі талап.

**GLP (Good Laboratory Practice) және GCP (Good Clinical Practice)** – биотехнологиялық және фармацевтикалық өнімдердің сапасы мен қауіпсіздігін қамтамасыз ететін халықаралық стандарттар жүйесі.

**Мұндағы әрбір блок GLP жүйесінің бір қағидасын білдіреді:**

1. **Organization and Personnel (Ұйым және персонал)** – зертхананың нақты ұйымдастырылуы және әр қызметкердің міндеті анық болуы керек. Барлық қызметкерлер тиісті біліктілікке ие болуы тиіс.
2. **Building and Facilities (Ғимараттар мен инфрақұрылым)** – зертхана таза, қауіпсіз және жақсы желдетілген болуы қажет. Әр аймақ (мысалы, стерильді және стерильді емес) бөлек ұйымдастырылады.
3. **Equipment and Machinery (Жабдықтар мен аспаптар)** – барлық құрылғылар дұрыс жұмыс істеуі үшін жүйелі түрде тексеріліп, калибрленуі керек.
4. **Standard Operating Procedures (SOPs – Стандартты операциялық процедуралар)** – зертханада барлық тәжірибелер мен процестер нақты жазылған және бекітілген нұсқаулықтар бойынша орындалады.
5. **Sample Handling (Үлгілерді өңдеу)** – сынамалар дұрыс таңбаланып, белгіленген шарттарда сақталып және тасымалдануы керек.
6. **Method Validation (Әдісті валидациялау)** – қолданылатын талдау немесе тәжірибе әдістерінің дұрыстығы мен сенімділігі дәлелденуі тиіс.
7. **Quality Control (Сапаны бақылау)** – әр зерттеу кезеңінде алынған нәтижелердің дұрыстығы тексеріледі.
8. **Data Management (Деректерді басқару)** – барлық мәліметтер дәл, толық және өзгеріссіз түрде сақталуы тиіс.
9. **Compliance & Ethics (Сәйкестік және этика)** – зерттеулер халықаралық стандарттар мен этикалық нормаларға сәйкес жүргізіледі.
10. **Continuous Improvement (Үздіксіз жетілдіру)** – зертхана сапаны үнемі жақсартып, жаңа технологиялар мен әдістерді енгізіп отырады.




**Бұл сурет GLP (Good Laboratory Practice) – яғни «Тиісті зертханалық тәжірибенің» негізгі құрамдас бөліктерін көрсетеді. GLP ережелері зертханалық зерттеулердің сапасы, дәлдігі және сенімділігін қамтамасыз ету үшін қажет.**

**GCP (Good Clinical Practice)** – клиникалық зерттеулердің (адам қатысатын сынақтардың) сапасы мен этикасын қамтамасыз ететін халықаралық стандарт. Бұл жүйе науқастардың қауіпсіздігін, құқықтарын қорғауды және ғылыми деректердің сенімділігін басты орынға қояды.

**Мұндағы бес элемент GCP-нің қалыптасуына негіз болған басты құжаттар мен ұйымдар:**

🩺 FDA GCP (АҚШ Азық-түлік және дәрі-дәрмек басқармасы)

– Бұл ережелер АҚШ федералдық заңнамасында (Title 21, CFR) бекітілген. Олар клиникалық зерттеулердің жүргізілуі мен есеп берілуін заңдық тұрғыда реттейді.

⚖️ Belmont Report (Белмонт баяндамасы)

– Клиникалық және биомедициналық зерттеулерде ұстанылатын үш негізгі этикалық қағиданы анықтайды:

Адамдарға құрмет (Respect for persons)

Игілік жасау (Beneficence)

Әділдік (Justice)

🌍 WHO GCP (Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының нұсқаулығы)

– ДДСҰ өздерінің Good Clinical Practice нұсқаулығын халықаралық зерттеулерге арналған анықтамалық құрал ретінде ұсынған.

🌐 ICH GCP (International Council for Harmonisation)

– Еуропалық Одақ, Жапония және АҚШ бірлесіп, клиникалық зерттеулердің бірыңғай халықаралық стандартына қол жеткізу үшін осы құжатты әзірлеген.

📜 Common Rule (Біртұтас ереже)

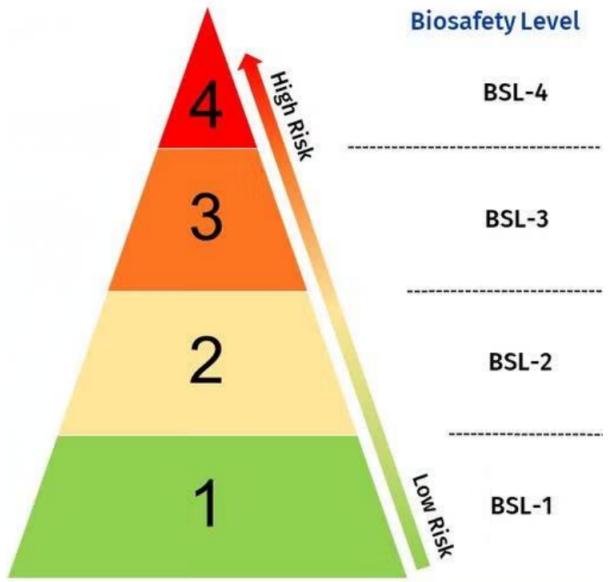
– Бұл АҚШ-тағы адамды қорғауға арналған федералдық саясат, ол Гельсинки декларациясына негізделген және клиникалық тәжірибеде қатысушылардың құқықтары мен қауіпсіздігін қамтамасыз етеді.



**Биологиялық қауіпсіздік (Biosafety)** – бұл биотехнологиялық зерттеулер мен өндіріс барысында адамдарды, қоршаған ортаны және өнім сапасын биологиялық қауіпті факторлардан қорғауға бағытталған шаралар жиынтығы.

**Барлық микроағзалар мен биологиялық агенттер қауіптілік топтарына (Risk Groups) бөлінеді:**

I топ – адамға немесе жануарға қауіпсіз микроағзалар (мысалы, зертханалық ашытқылар).
II топ – жеңіл немесе орташа қауіпті микроағзалар (мысалы, E. coli).
III топ – ауыр ауру тудыруы мүмкін, бірақ емдеуге келетін микроағзалар (мысалы, Mycobacterium tuberculosis).
IV топ – өте қауіпті, жоғары өлім көрсеткіші бар патогендер (мысалы, Эбола вирусы).




**Осы қауіптілік топтарына сәйкес зертханалар BSL (Biosafety Level) деңгейлеріне бөлінеді:**

- BSL-1 – қауіпсіз микроағзалармен жұмыс; негізгі санитарлық талаптар жеткілікті.
- BSL-2 – патогенді микроағзалармен жұмыс; арнайы жабдық, биологиялық қауіпсіздік шкафтары қолданылады.
- BSL-3 – ауа арқылы жұғатын қауіпті патогендермен жұмыс; герметикалық бөлме және HEPA сүзгі жүйесі қажет.
- BSL-4 – ең қауіпті вирустармен жұмыс; толық оқшаулау, арнайы скафандрлар және автономды ауа жүйесі қолданылады.

# Биоэтика және биоқұқық

**Биоэтика және биоқұқық** – биотехнология саласындағы ғылыми жетістіктерді адамгершілік, құқықтық және әлеуметтік нормалар тұрғысынан реттейтін бағыт. Бұл сала қоғам мен ғылым арасындағы тепе-теңдікті сақтап, технологиялардың қауіпсіз әрі жауапты қолданылуын қамтамасыз етеді.

- **Генетикалық модификация** – тірі ағзалардың генетикалық құрылымын өзгерту арқылы жаңа қасиеттер енгізу процесі. Мұндай араласулардың қоршаған ортаға және биоәртүрлілікке әсері мұқият бағалануы тиіс, себебі генетикалық модификацияланған ағзалар (ГМО) табиғи экожүйеге еніп, тепе-теңдікке зиян тигізуі мүмкін. Сонымен қатар, тұтынушылардың құқығы сақталуы, яғни өнімнің құрамында ГМО бар-жоғын анықтайтын таңбалау (labeling) жүйесі міндетті болуы керек.
- **Клиникалық биопрепараттар** (вакциналар, гендік терапиялар, жасушалық препараттар) этикалық тұрғыдан ерекше бақылауды қажет етеді. Мұнда басты қағидалар – науқастың қауіпсіздігі, ақпараттандырылған келісім (informed consent) және әділ қолжетімділік. Яғни, зерттеуге қатысушылар өз еркімен және толық ақпарат алған соң ғана қатысуы тиіс, ал дайын өнім тек бай елдерге емес, барлық адамдарға қолжетімді болуы керек.
- **Деректер құпиялығы** – қазіргі геномдық және биоинформатикалық зерттеулердің маңызды бөлігі. Генетикалық ақпарат әр адамға тән ерекше дерек болғандықтан, оны сақтау, пайдалану және бөлісу кезінде құпиялылық пен этика сақталуы тиіс. Рұқсатсыз деректерді жариялау жеке өмірге қауіп төндіреді және биоқұқық нормаларын бұзады.
- **Жауапты инновация (Responsible Innovation)** – биотехнологиялық жаңалықтарды қоғам мүддесіне сай, ашық және қауіпсіз түрде дамыту қағидасы. Бұл бағыт dual-use (қос мақсатты пайдалану) қауіптерін – яғни ғылыми нәтижелердің бейбіт те, зиянды мақсатта да қолданылу мүмкіндігін – ескереді. Сонымен қатар, қоғаммен ашық диалог, ғылыми нәтижелердің түсінікті түрде жеткізілуі және этикалық коммуникация – биотехнологияның тұрақты әрі сенімді дамуының негізі болып табылады.

# Қазіргі қоғамдағы маңызы

**1.Медицина және денсаулық сақтау**

- Рекомбинант ақуыздар (инсулин, өсу гормондары), моноклоналды антиденелер, жасушалық және гендік терапиялар.
- Заманауи вакциналар (соның ішінде мРНҚ платформалары), диагностикаға арналған ферменттер мен реагенттер.
- Персоналдандырылған медицина: биомаркерлер, компаньон-диагностика.

**2.Ауыл шаруашылығы және азық-түлік**

- Биотыңайтқыштар, биопестицидтер, азотфиксацияны ынталандыратын микробтық консорциумдар.
- Ферментацияланған тағамдар, өсімдік ақуызына негізделген жаңа өнімдер, тағам ферменттері (лактаза, протеаза).
- Құрғақшылыққа/ауруға төзімді сорттарды шығару (биомолекулалық іріктеу, геномдық селекция).

**3.Экология және өнеркәсіп**

- Ағын суларды биологиялық тазарту, мұнаймен ластануды биоремедиациялау.
- Биополимерлер (PLA т.б.) және биожанармайлар (биоэтанол, биодизель, биогаз) – «жасыл» экономика құралы.
- Биосенсорлар мен биокатализ – химия-фарма өндірістеріндегі жұмсақ жағдайлы синтез.

**4.Экономика және ұлттық қауіпсіздік**

- Жергілікті өндіріс – импортты алмастыру, жоғары қосылған құн, экспорт әлеуеті.
- Биоқатерлерге дайындық (пандемияларға жауап), ветеринарлық-санитарлық қауіпсіздік.
- Жасанды интеллекті бар биоинформатика – R&D циклын жеделдету, шығынды азайту.

**5.Қазақстан контексі (жалпы бағыттар)**

- Университеттер мен ғылыми орталықтардағы биотехнологиялық зерттеулерді пилоттық зауыттарға дейін жеткізу.
- Ветеринарлық вакциналар, ферменттер, тағам/корма қоспалары, микробтық тыңайтқыштар бойынша шағын-орта кәсіпорындарды қолдау.
- Регуляторлық инфрақұрылым мен GMP деңгейіндегі өндіріс алаңдарын көбейту, кадр даярлау.

# Биотехнологиялық өнімдерді жіктеу

| | |
|---|---|
| **Медициналық өнімдер** | Вакциналар, рекомбинант ақуыздар, моноклоналды антиденелер, жасушалық және гендік терапия өнімдері. |
| **Өнеркәсіптік өнімдер** | Ферменттер, органикалық қышқылдар, аминқышқылдары, биополимерлер және биокатализаторлар. |
| **Ауыл шаруашылығы** | Биотыңайтқыштар, биопестицидтер, микробтық консорциумдар, жемдік қоспалар. |
| **Тағамдық биотехнология** | Ферментацияланған өнімдер, пробиотиктер, тағамдық ферменттер және функционалдық ингредиенттер. |
| **Экологиялық өнімдер** | Биосорбенттер, биоремедиациялық консорциумдар, биосенсорлар және қалдықтарды өңдеу технологиялары. |

# Биотехнологиялық өнімнің өмірлік циклі

1

**Идея және қажеттілік**

Нарықтық немесе клиникалық қажеттілікті анықтау

2

**R&D**

Продуцентті таңдау, өнімді алу және бастапқы сипаттау

3

**Процесті әзірлеу**

Upstream, downstream және формуляцияны оңтайландыру

4

**Масштабтау**

Зертханадан пилоттық және өндірістік деңгейге көшу

5

**Өндіріс және бақылау**

GMP жағдайында өндіру, QC/QA

6

**Нарық және мониторинг**

Тарату, тиімділік пен қауіпсіздікті бақылау

# Биопроцесті масштабтау: scale-up және scale-out

## Зертханалық деңгей

- Колба және шағын биореакторлар
- Негізгі параметрлерді іріктеу
- Өсу кинетикасын бағалау
- Өнім шығымын бастапқы оңтайландыру

## Пилоттық деңгей

- Араластыру мен аэрацияны қайта есептеу
- kLa, shear stress, жылу алмасу
- Процестің тұрақтылығын растау
- Өндірістік тәуекелдерді бағалау

## Өндірістік деңгей

- Үлкен көлемдегі биореакторлар
- Автоматтандырылған бақылау
- GMP және валидация
- Тұрақты өнім сапасы мен өнімділік

# Процесті мониторингтеу және PAT

PAT (Process Analytical Technology) – өндіріс барысында маңызды параметрлер мен сапа көрсеткіштерін нақты уақытта бақылауға арналған тәсіл.

### pH

Қоректік орта қышқылдығын тұрақтандыру

### DO

Еріген оттек деңгейін бақылау

### Температура

Жасушалық метаболизмге оңтайлы жағдай

### Биомасса

Өсу қарқыны мен жасуша концентрациясы

### Метаболиттер

Субстрат, өнім және жанама өнімдер

### Қысым/көбік

Биореактор қауіпсіздігі мен тұрақтылығы

# Өнімді тазартуда қолданылатын негізгі әдістер

| Әдіс | Негізгі принцип | Қолданылуы |
|---|---|---|
| **Центрифугалау** | Тығыздық айырмашылығы | Жасушалар мен ірі бөлшектерді бөлу |
| **Микро/ультрафильтрация** | Мембрана арқылы өлшем бойынша бөлу | Қоюландыру, буферді алмастыру |
| **Аффиндік хроматография** | Лигандпен спецификалық байланыс | Жоғары селективті бастапқы тазарту |
| **Ионалмасу хроматографиясы** | Заряд айырмашылығы | Ақуыздар мен қоспаларды бөлу |
| **Гидрофобтық хроматография** | Гидрофобтық қасиет айырмашылығы | Қосымша тазарту және polishing |
| **Aceptiсалық фильтрация** | 0,22 мкм мембрана | Құю алдындағы соңғы стерильдеу кезеңі |

# Биотехнологиялық өндірістегі валидация

Валидация – процесс, әдіс немесе жабдықтың алдын ала белгіленген талаптарға тұрақты түрде сәйкес нәтиже беретінін құжатпен дәлелдеу.

### IQ

Installation Qualification
Жабдықтың дұрыс орнатылғанын және техникалық құжаттамаға сәйкестігін растау.

### OQ

Operational Qualification
Жабдықтың белгіленген жұмыс диапазонында дұрыс қызмет ететінін тексеру.

### PQ

Performance Qualification
Нақты өндірістік жағдайда тұрақты және қайталанатын нәтижені растау.

### Процесс

Процесстік валидация
Критикалық параметрлер мен сапа атрибуттарының тұрақтылығын сериялар бойынша дәлелдеу.

# CQA және CPP: сапаны тәуекелге негізделген басқару

CQA (Critical Quality Attributes) – өнім сапасын анықтайтын критикалық сипаттамалар. CPP (Critical Process Parameters) – осы сипаттамаларға әсер ететін өндірістік параметрлер.

## CQA мысалдары

- Белсенділік және potency
- Тазалық және агрегаттар деңгейі
- Стерильдік және эндотоксин
- Тұрақтылық және сақтау мерзімі
- Иммуногенділік және қауіпсіздік

## CPP мысалдары

- Температура және pH
- Араластыру жылдамдығы
- Аэрация және DO
- Қоректік субстрат беру жылдамдығы
- Тазарту кезеңдерінің режимдері

# Тұрақты биотехнологиялық өндіріс

Қазіргі биопроцестер өнім шығымымен қатар ресурстарды тиімді пайдалану мен экологиялық әсерді төмендетуге бағытталады.

### Су

Суды қайта пайдалану және CIP режимдерін оңтайландыру

### Энергия

Аэрация, араластыру және салқындату шығынын азайту

### Шикізат

Жаңартылатын субстраттар мен өндірістік қалдықтарды пайдалану

### Қалдық

Биомасса мен жанама өнімдерді қайта өңдеу

### Көміртек ізі

Парниктік газдар эмиссиясын бағалау және қысқарту

### LCA

Өнімнің бүкіл өмірлік циклі бойынша экологиялық әсерді бағалау

# Қорытынды және талқылау сұрақтары

## Дәрістің негізгі тұжырымдары

- Биотехнологиялық өнімді әзірлеу – идеядан нарыққа дейінгі көпсатылы процесс.
- Upstream және downstream кезеңдері өнім шығымы мен тазалығын анықтайды.
- GMP, GLP, GCP және biosafety талаптары сапа мен қауіпсіздікті қамтамасыз етеді.
- QbD, PAT, CQA және CPP процесті ғылыми негізде басқаруға мүмкіндік береді.
- Тұрақты өндіріс экономикалық тиімділікпен қатар экологиялық әсерді де ескеруі тиіс.

## Талқылау сұрақтары

- Өнім шығымын арттыру мен өнім сапасын сақтау арасында қандай тепе-теңдік қажет?
- Масштабтау кезінде қандай параметрлер ең критикалық болып табылады?
- Биотехнологиялық өндірістің экологиялық ізін қалай төмендетуге болады?
- Қазақстанда қандай биотехнологиялық өнімдерді жергілікті өндіру басымдыққа ие болуы мүмкін?