

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
биологический факультет



ВРЕМЕННАЯ ПРОГРАММА-МИНИМУМ

кандидатского экзамена по специальности

1.1.10. Биомеханика и биоинженерия

кафедра биоинженерии биологического факультета МГУ

Шифр и наименование области науки: 1.1. Математика и механика

Наименование отраслей науки,

по которым присуждаются ученые степени:

-Биологические науки

-Физико-математические науки

Рабочая программа рассмотрена и одобрена
Ученым советом факультета
(протокол № 4 от 31 марта 2022 г.)

Москва 2022

I. Описание программы:

Настоящая программа охватывает основополагающие разделы и области знания, в основе данной программы лежат следующие дисциплины:

Современные проблемы биологии по специальности (биомеханика и биоинженерия).

II. Основные разделы и вопросы к экзамену:

1. Состояние и развитие современной биомеханики и биоинженерии

1. Предмет и задачи биомеханики и биоинженерии, их место и роль в современной биологии. Значение биомеханики и биоинженерии в народном хозяйстве и здравоохранении.
2. Главные направления развития современной биомеханики и биоинженерии. Основные методы математической биомеханики и биоинженерии.

2. Основы механики и биомеханики.

1. Механика материальных точек. Принцип наименьшего действия. Функции Лагранжа. Уравнения движения. Законы сохранения. Механическое подобие.
2. Одномерные задачи. Задача двух тел. Движение в центрально-симметричном поле.
3. Колебания. Осциллятор с затуханием.
4. Механика твердого тела. Поступательное и вращательное движения. Упругие и пластические деформации. Вязкоупругость. Время релаксации.
5. Механика полимерной цепи. Динамика шарнирно сочлененной цепи в вязкой среде.
6. Ланжевеновская и броуновская динамика. Стохастические подходы к конформационной динамике биополимеров. Методы изучения динамики полимеров и биополимеров (ЯМР, ЭПР, эффект Мессбауэра, рентгенодинамический анализ, оптические методы). Вязкоупругие модели белковых глобул.
7. Основные понятия и уравнения теории упругости. Тензоры деформаций и напряжений. Модули Юнга. Коэффициенты Пуассона.
8. Физические и молекулярные основы прочности и вязкоупругости материалов. Теоретическая прочность
9. Методы молекулярного моделирования для изучения свойств и функциональной активности материалов и биоматериалов.
10. Механические характеристики биологических тканей. Распространение ультразвука в биоматериалах. Методы изучения.
11. Изучение вязкоупругих свойств биоматериалов методами атомно-силовой микроскопии.

3. Пространственная и динамическая организация биомакромолекул.

1. Нуклеиновые кислоты. Биологическая роль. Роль ДНК в биосинтезе белка. Понятие о триплетном коде. Химическое строение и пространственная структура нуклеиновых кислот (ДНК, РНК). Модель Уотсона-Крика. Разнообразие формы структур ДНК и РНК. Вода и нуклеиновые кислоты. Взаимодействие с белками. Базы данных по нуклеиновым кислотам.
2. Пептиды. Биологическая роль. Пептидная связь, ее электронное строение и конфигурация. Строение и свойства аминокислотных остатков. Неполярные и полярные боковые группы. Заряженные боковые группы. Вторичная структура полипептидов. Методы экспериментального обнаружения вторичной структуры.
3. Белки. Биологическая роль. Физико-химические свойства и системы классификации. Особенности состава и пространственной структуры. Иерархия уровней пространственной организации белков. Регулярные структуры полипептидной цепи: α -спираль, β -тяжки, β -изгибы. Пространственная и четвертичная структура белков. Принципы структурной организации глобулярных и фибриллярных белков. Структура и функция ферментов. Белки, образующие матрикс – эластин, коллаген. Мембранные белки, особенности их строения и функции. Базы данных по белкам.
4. Физические взаимодействия, определяющие пространственную структуру биомолекул. Понятие эмпирического силового поля. Валентные и невалентные взаимодействия в биополимерах. Конформации и конформационная подвижность биомакромолекул. Роль эффектов среды в структурной организации биополимеров. Состояние воды и гидрофобные взаимодействия в биомолекулярных системах. Шкалы гидрофобности. Учет влияния растворителя в расчетах энергии биомолекулярных систем.
5. Самоорганизация пространственной структуры биополимеров. Парадокс Левинталя. Переход клубок-глобула. Расплавленная глобула. Отличие белковой цепи от случайного сополимера. Проблема сворачивания (фолдинга) биополимеров.

4. Генно-инженерные методы.

1. Направленный мутагенез белков. Получение гена и создание эффективной системы экспрессии. Получение белка и его исследование. Анализ результатов и постановка задачи для мутагенеза. Получение и исследование мутантного белка. Ферменты, используемые в генной инженерии. Рестриктазы и метилазы, лигазы, ДНК-полимеразы. Клонирование генов. Проблема точности синтеза. Клонирование фрагментов, полученных в результате ПЦР. Практическое применение полимеразной цепной реакции.
2. Экспрессия генов. Способы экспрессии генов в белковой инженерии – прямая экспрессия, гибридная экспрессия и экспрессия с секрецией. Особенности различных способов экспрессии. Экспрессия в *E. coli*, дрожжах, клетках насекомых на основе бакуловирусов, клетках млекопитающих. Бесклеточная

система экспрессии. Прокариотические и эукариотические бесклеточные системы экспрессии.

3. Препартивное получение целевых белков. Проблемы препартивной экспрессии: тельца включения, деградация, неправильное сворачивание. Создание эффективной системы экспрессии – ключевой этап в работе белкового инженера. Получение системы экспрессии на примере нейротоксинов.

4. Ренатурация белков. Основные этапы ренатурации белков из телец включения: растворение телец включения с помощью денатурирующих агентов, понижение концентрации денатурантов, создание условий для образования дисульфидных связей. Влияние различных низкомолекулярных веществ на процесс ренатурации.

5. Физические методы изучения структуры биополимеров

1. Структурная биоинформатика. Энергетические функции. Методы конформационного поиска. Отбор моделей. Распознавание типа укладки белковых структур. Методы "протягивания". Определение удаленной гомологии без "протягивания". Точность выравнивания, качество моделей и статистическая значимость. Предсказание структуры мембранных белков (МБ). Структурные классы МБ. Методы определения структуры МБ. Особенности кристаллизации МБ. Предсказание топологии МБ. Предсказание третичной структуры МБ. Изучение структуры и функции неупорядоченных белков (НБ). Свойства последовательностей НБ. Предсказание неупорядоченности. Функциональная классификация НБ. Методы предсказания функции НБ и их ограничения. Предсказание функции белка по свойствам его поверхности. Способы представления поверхности белка, свойства поверхности. Интерфейсы взаимодействия с низкомолекулярными лигандами и белками. Пространственные мотивы в структуре белков. Поиск мотивов. Мотивы активных центров и сайтов связывания. Использование молекулярного докинга для предсказания функции белков. Предсказание функции белка с использованием расчетов молекулярной динамики. Анализ главных компонент. Сэмплирование коллективных координат. Анализ нормальных мод.

2. Специализированные методы оптической микроскопии. Многофотонное возбуждение флуоресценции молекул и многофотонная микроскопия. Устройство лазерного сканирующего микроскопа с многофотонным возбуждением. Особенности метода и области применения. Исследование образования комплексов молекул методом флуоресцентной корреляционной микроскопии. Кросс-корреляционный анализ. Применения ФКМ.

3. Методы микроскопии сверхвысокого разрешения. Принцип 4Ри-микроскопии и устройство микроскопа. Пространственное разрешение 4Ри-микроскопии. Области применения 4Ри-микроскопии. Микроскопия стимулированного источника эмиссии (СИЭ) и устройство микроскопа. Пространственное разрешение микроскопии СИЭ. Области применения микроскопии СИЭ. Микроскопия структурированного освещения: принцип и области применения. Методы исследования распределения флуорофоров на ос-

нове регистрации сигналов одиночных молекул (N-STORM, PALM). Флуорофоры для локализационной микроскопии одиночных молекул. Исследование одиночных свободно диффундирующих молекул и комплексов. Исследование одиночных иммобилизованных молекул и комплексов. Задачи решаемые методами микроскопии одиночных молекул и комплексов.

6. Мембранные белки.

1. Анализ последовательностей, базы данных и статистические методы. Основы теоретической информатики. Основные структуры данных, алгоритмы на графах, алгоритмы для строк. Понятие об NP-полных задачах. Стохастические алгоритмы. Реляционные базы данных. Уровни представления данных. Языки описания и манипулирования данными. Системы управления базами данных (СУБД). Архитектура СУБД. Основные конструкции структур данных. Функции СУБД. Категории пользователей СУБД. Система администрирования банком данных, ее компоненты и функции.
2. Типы и качество данных. Биологические базы данных. Первичные, курируемые и производные базы данных. Базы данных последовательностей нуклеиновых кислот. Геномные базы данных. Базы данных белковых последовательностей. Структурные базы данных. Протеомные базы данных. Базы данных метаболических путей. Библиографические базы данных. Банк UniProtKB/Swiss-Prot. Пространственная структура биополимеров. Банк PDB.
3. Предсказание вторичной структуры белков. Предсказание третичной структуры белков по гомологии. Предсказание параметров спирали ДНК. Предсказание вторичной структуры РНК. Представление вторичной структуры РНК.
4. Выравнивание. Алгоритмы динамического программирования. Статистическая значимость выравнивания. Линейное и логарифмическое поведение веса выравнивания. Методы быстрого поиска сходства BLAST, FASTA.
5. Множественное выравнивание. Филогения. Методы кластеризации. Проблема переменной скорости эволюции.
6. Скрытые Марковские модели. Алгоритмы оптимального и апостериорного декодирования. Скрытые Марковские модели для выравнивания. Субоптимальные выравнивания.
7. Множественное выравнивание последовательностей. Динамическое программирование для множественного выравнивания. Прогрессивное выравнивание.
8. Вторичные структуры РНК. Методы предсказания оптимальных структур. Вычисление статистических сумм, субоптимальные структуры. Поиск консервативных структур.
9. Анализ и предсказание структуры белков. Стабильность и сворачивание белков. Основы анализа пространственной структуры макромолекул. Поверхность макромолекулы, алгоритмы её вычисления. Гидрофобное ядро молекулы белка, алгоритмы его нахождения. Гидрофобность в глобулярных и мембранных белках. Структурные домены белков, алгоритмы их нахождения. Пространственное выравнивание структур белков. Структурные класси-

фикации доменов. Вычислительные методы оценки качества пространственной модели белка. Эволюция белковых структур. Классификация белковых структур. Предсказание и моделирование белковых структур.

10. Совмещение структур и структурные выравнивания. Моделирование пространственной структуры биологических макромолекул и их взаимодействия с лигандами. Анализ взаимосвязей "структура-активность" и "структура-свойство" фармакологических веществ. Прогнозирование фармакологических свойств новых веществ. Виртуальный скрининг и докинг лигандов. Конструирование de novo базовых структур новых лекарств.

7. Новые материалы в фармакологии и биомедицине.

1. Биосовместимые и биоразлагаемые материалы. Химический и биосинтез полимерных биосовместимых материалов. Основные типы и свойства материалов для биомедицины. Использование биосовместимых и биоразлагаемых материалов в фармакологии, хирургии, стоматологии, тканевой инженерии.
2. Классификация лекарств и основных типов биологических препаратов. Анатомо-терапевтическо-химическая классификация - пятиуровневая система. Номенклатура лекарственных средств (ЛС). МНН- международное непатентованное название. Основы фармакокинетики.
3. Фармакологические эффекты, локализация действия ЛС. Мишени ЛВ. Рецепторы. Виды рецепторов. Понятие о метаботропных и ионоторопных рецепторах. Связывание вещества с рецептором. Понятие об аффинитете Действие аденилатциклазы. Gs-белки и Gi-белки. Действие фосфолипазы С. Внутренняя активность лекарственных веществ. Понятие об агонистах и антагонистах рецепторов. Антагонизм. Доза ЛВ . Доза-эффект. Функциональные изменения вызываемые ЛС в организме Повторное применение лекарственных веществ. Кумуляция. Сенсибилизация. Привыкание. Тolerантность. Тахифилаксия. Митридатизм. Эйфория. Лекарственная зависимость.
4. Этапы разработки лекарственных препаратов (доклинические исследования). Изучение механизма действия лекарства в моделях *in vitro* (на культурах клеток, бесклеточных системах). Проведение доклинических исследований в соответствии действующими нормативными документами. Исследования ЛС на модельных организмах Изучение острой и хронической токсичности. Оценка иммунотоксичности ЛС. Аллергизирующие свойства лекарственных средств.. Оценка канцерогенности ЛС. Оценка репродуктивной токсичности фармакологических веществ. Изучение эмбрио- и фетотоксического действия. Правила составления отчета о проведении доклинических исследований.

III. Критерии оценивания

Критерии и показатели оценивания ответа на экзамене			
1	2	3	4
Неудовлетворительно	Удовлетворительно	Хорошо	Отлично
Фрагментарные знания по всем заданным вопросам, значительные трудности в сопоставлении и анализе сведений из различных разделов биомеханики и биоинженерии	Неполные знания по некоторым заданным вопросам, слабое ориентирование в материале, определенные трудности в сопоставлении и анализе сведений из нескольких разделов биомеханики и биоинженерии.	Полные знания, но содержащие отдельные пробелы в областях биомеханики и биоинженерии, незначительные трудности в сопоставлении и анализе сведений из различных разделов программы.	Исчерпывающие знания по всем заданным вопросам, свободное владение материалом, грамотные сопоставление и анализ сведений из различных тем по биомеханике и биоинженерии в широком смысле.

IV. Рекомендуемая основная литература:

1. Шульц Г., Ширмер Р. Принципы структурной организации белков. М., Мир, 1982
2. Албертс Б., Брей Д., Льюис Дж., Рэфф М., Робертс К., Уотсон Дж. Молекулярная биология клетки. В 3 т. М.: Мир, 1994 г.
3. Введение в биоинформатику. А.Леск. (пер. с англ.). М.: Бином, 2013.
4. NGS: высокопроизводительное секвенирование. Д. Ребриков и др. М. : Бином. Лаборатория знаний, 2014.
5. Структура и функционирование белков. Применение методов биоинформатики / [под рук. Даниэля Джона Ригдена] ; (пер. с англ.). М. : 01288, 2014
6. Карнаухов В.Н. Люминесцентный спектральный анализ клетки. - М.:Наука, 1978. - 173 с.
7. Карнаухов В.Н. Спектральный анализ в клеточном мониторинге состояния окружающей среды. М.: Наука, 2001. - 186 с.
8. Власов А.И. Оптическая микроскопия. Учебно-методический комплекс по тематическому направлению деятельности ННС "Наноинженерия" учебное пособие для студентов высших учебных заведений, обучающихся по направлению 152200 "Наноинженерия"/Власов А.И., Елсуков К.А., Косолапов И.А.; под ред. засл. деятеля науки РФ, чл.-корр. РАН, проф. В.А. Шахнова. — Москва : Изд-во МГТУ, 2011. - 181 с.
9. Щелкунов С.Н. Генетическая инженерия. — Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2004, 496 с.
10. Финкельштейн А.В., Птицын О.Б. Физика белка. - М.: Книжный Дом Университет, 2005, 376 с.

11. Глик Б., Пастернак Д. Молекулярная биотехнология. Принципы и применение. — М.: Мир, 2002, 589 с.
12. Недоспасов В.О. — Физиология центральной нервной системы. — М. УМК "Психология", 2002 г., 382 с.
13. Рубин А.Б. Биофизика. т.1-2. М.-Ижевск: Институт компьютерных исследований. 2013.- 472с.
14. Ландау Л.Д., Лифшиц Е.М. Теоретическая механика. Физматгиз. М.:1972.
15. Гросберг А.Ю., Хохлов А.Р. Статистическая физика макромолекул. Наука, М., 1989.

V. Дополнительная литература:

1. Феофанов А.В. Конфокальная микроскопия и микроспектроскопия: учебно-методический комплекс для магистров направления подготовки "Нанотехнология" с профилем подготовки "Нанобиотехнологии" / Феофанов А.В.. - М.: НОУДПО "Институт АйТи", 2011. - 142 с. ISBN 978-5-98453-021-7.
2. Феофанов А.В. Основы оптической микроскопии: учебно-методический комплекс для бакалавров направления подготовки "Нанотехнология" с профилем подготовки "Нанобиотехнологии" / Феофанов А.В., - М.: НОУДПО "Институт АйТи", 2011. - 162 с. ISBN 978-5-98453-041-5.
3. Multidimensional microscopy / Cheng P.C. et al. ed. - New York etc. : Springer, Cop. 1994
4. Wilhelm, S., Grobler, B., Gluch, M., Heinz, H. (2003) Confocal laser scanning microscopy. Principles. Jena: Carl Zeiss. - 37 p.
5. Murray, J.M. (2005) Confocal microscopy, deconvolution, and structured illumination methods. In Live Cell Imaging – A Laboratory Manual (Goldman, R.D., Spector, D.L., eds.) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, - pp. 239-279.

VI. Авторы временной программы:

1. Шайтан Константин Вольдемарович, д.ф.-м.н., профессор

