

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



ВРЕМЕННАЯ ПРОГРАММА-МИНИМУМ

кандидатского экзамена по специальности

1.5.8. Математическая биология, биоинформатика
кафедра биоинженерии биологического факультета МГУ

Шифр и наименование области науки: 1.5. Биологические науки

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 (математическая биология и биоинформатика).

II. Основные разделы и вопросы к экзамену:**1. Состояние и развитие современной математической биологии и биоинформатики**

- Предмет и задачи математической биологии и биоинформатики, ее место и роль в современной биологии. Значение математической биологии и биоинформатики в народном хозяйстве и здравоохранении.
- Главные направления развития современной математической биологии и биоинформатики. Основные методы математической биологии и биоинформатики.

2. Пространственная и динамическая организация биомакромолекул.

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Самоорганизация пространственной структуры биополимеров. Парадокс

Левинталя. Переход клубок-глобула. Расплавленная глобула. Отличие белковой цепи от случайного сополимера. Проблема сворачивания (фолдинга) биополимеров.

6. Квантовая химия и электронные свойства биополимеров. Волновая функция системы из электронов и ядер, ее основные свойства. Приближение Борна-Оппенгеймера. Приближение Хартри-Фока. Приближение молекулярных орбиталей. Основные типы молекулярных орбиталей и электронных состояний. Методы расчета электронно-конформационных свойств молекулярных систем. Полуземпирические и *ab initio* методы квантовой химии.

7. Электронно-колебательные переходы. Люминесценция биологически важных молекул. Механизмы миграции энергии: резонансный механизм, синглет-синглетный и триплет-триплетный переносы, миграция экситона. Применение методов, основанных на переносе энергии флуоресценции в исследованиях биомакромолекулярных систем. Возбужденные состояния и трансформация энергии в биоструктурах. Перенос электрона в биоструктурах.

8. Современные представления о физических механизмах и математических методах описания функционирования биополимеров. Понятие молекулярного докинга. Конформационная динамика и электронно-конформационные взаимодействия в биополимерах. Динамические механизмы диффузии лигандов и химических реакций с участием биополимеров. Вычислительные методы оценки свободной энергии межмолекулярных взаимодействий.

9. Метод Монте-Карло в моделировании биомолекулярных систем. Принцип метода, критерий Метрополиса. Типичные алгоритмы реализации метода Монте-Карло (моделирование равновесных состояний, конформационный поиск, взаимодействия белок-лиганд). Сравнительные характеристики методов Монте-Карло и молекулярной динамики. Примеры использования методов Монте-Карло в расчетах биомолекул.

3. Молекулярная биология и генетика.

1. Основные процессы передачи информации в клетке. Репликация, транскрипция, сплайсинг, трансляция. Различие и сходство основных процессов в эукариотах и в прокариотах. Посттрансляционные модификации РНК и белков. Характерные времена основных процессов.

2. Структура ДНК в прокариотах и в эукариотах. Хроматин, основные уровни организации, гистоны, модификации хроматина. Роль хроматина в регуляции экспрессии генов.

3. Регуляция экспрессии генов. Основные уровни регуляции экспрессии. Регуляция транскрипции, транскрипционные факторы. Модель Жакоба-Моно. Репрессия. Аттенюация. Регуляция литического и лизогенного пути фага лямбда. Сходство и различие регуляции транскрипции в прокариотах и в эукариотах. Понятие о регуляторных модулях.

4. Регуляция трансляции. Регуляция инициации трансляции в прокариотах и в эукариотах. МикроРНК и механизм регуляции с помощью микроРНК. Стабильность РНК. РНК-интерференция.
5. Стабильность генома. Репарация. Транспозоны, вирусы, ретровирусы. Наследование признаков и изменчивость. Полиморфизмы. Вредные, слабо-вредные и полезные мутации. Признаки стабилизирующего и движущего отбора. Видеообразование. Медицинская генетика. Моногенные и полигенные заболевания, анализ семей, ассоциации и молекулярные причины заболеваний.
6. Понятие об основных экспериментальных методах молекулярной биологии. ПЦР, секвенирование, второе поколение секвенирования, микрочипы, белок-белковые взаимодействия, иммунопропитация хроматина, ChIP-chip, ChIP-seq, масс-спектрометрия. Точность данных массовых экспериментов.

4. Термодинамика биологических процессов.

1. Основные особенности термодинамики биологических процессов. Классификация термодинамических систем. Особенности применения законов термодинамики в биологии. Изменение энтропии в открытых системах. Термодинамические условия осуществления стационарного состояния. Связь между величинами химического сродства и скоростями реакций.
2. Термодинамическое сопряжение реакций и тепловые эффекты в биологических системах. Понятие обобщенных сил и потоков. Линейные соотношения и соотношения взаимности Онзагера. Термодинамика транспортных процессов.
3. Стационарное состояние и условия минимума скорости прироста энтропии. Теорема Пригожина. Применение линейной термодинамики в биологии. Термодинамические характеристики молекулярно-энергетических процессов в биосистемах. Нелинейная термодинамика. Общие критерии устойчивости стационарных состояний и перехода к ним вблизи и вдали от равновесия. Связь энтропии и информации в биологических системах.

5. Математическое моделирование биологических процессов

1. Кинетика биологических процессов. Закон действующих масс в применении к биологическим системам. Описание динамики биологических процессов на языке химической кинетики. Задачи математического моделирования в биологии. Общие принципы построения математических моделей биологических систем.
2. Динамические модели биологических процессов. Линейные и нелинейные процессы. Методы качественной теории дифференциальных уравнений в анализе динамических свойств биологических процессов. Понятие о фазовой плоскости и фазовом портрете системы. Временная иерархия и принцип "узкого места" в биологических системах. Управляющие параметры. Быстрые и медленные переменные.

3. Стационарные состояния биологических систем. Множественность стационарных состояний. Устойчивость стационарных состояний.
Модели триггерного типа. Силовое и параметрическое переключение триггера. Гистерезисные явления. Автоколебательные режимы. Предельные циклы и их устойчивость. Представления о пространственно неоднородных стационарных состояниях (диссипативных структурах) и условиях их образования.
4. Кинетика ферментативных процессов. Особенности механизмов ферментативных реакций. Понятие о физике ферментативного катализа.
Кинетика простейших ферментативных реакций. Условия реализации стационарности. Уравнение Михаэлиса-Ментен. Влияние модификаторов на кинетику ферментативных реакций. Применение метода графов для исследования стационарной кинетики ферментативных реакций. Общие принципы анализа более сложных ферментативных реакций.
Влияние температуры на скорость реакций в биологических системах. Взаимосвязь кинетических и термодинамических параметров. Роль конформационных свойств биополимеров.
5. Пассивный и активный транспорт веществ через биомембранны. Проницаемость мембран для воды. Связь проницаемости мембран с растворимостью проникающих веществ в липидах. Ионное равновесие на границе мембрана-раствор. Профили потенциала и концентрации ионов в двойном электрическом слое. Пассивный транспорт; движущие силы переноса ионов. Моделирование распространения нервного импульса.
6. Динамика биологических процессов. Структурные и энергетические факторы, определяющие динамическую подвижность белков. Качественные представления о строении гиперповерхности конформационной энергии. Стохастические методы в изучении динамики биоструктур. Уравнения Ланжевена. Тепловой шум. Уравнения Смолуховского и Фоккера-Планка. Стохастическая динамика при наличии химических реакций.
7. Динамическая структура олигопептидов и глобулярных белков; конформационная подвижность. Методы изучения конформационной подвижности: изотопный обмен, люминесцентные методы, ЭПР, рентгенодинамический анализ и гамма-резонансная спектроскопия, ЯМР высокого разрешения, импульсные методы ЯМР, методы молекулярной динамики.
8. Результаты исследования конформационной подвижности. Ограниченнная диффузия. Типы движения в белках. Иерархия амплитуд и временя релаксации конформационных движений. Роль конформационной подвижности в функционировании ферментов и транспортных белков.
Молекулярная динамика био- иnanoструктур. Алгоритмы и протоколы молекулярной динамики. Типы силовых полей. Моделирование динамики при постоянной энергии и постоянной температуре. Типы терmostатов и баростатов. Равновесная и направленная (управляемая) молекулярная динамика. Стохастическая (броуновская) динамика. Ланжевеновская динамика. Рекордные результаты моделирования динамики биоструктур.
9. Артефакты при моделировании динамики сложных систем. Нефизические атTRACTорные режимы при использовании терmostатов с нелинейным

трением. Гибридные методы квантовой химии и молекулярной динамики. Квантовая молекулярная динамика.

6. Биоинформатика и системная биология.

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 классификации 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 "структурно-активность" и "структура-свойство" фармакологических веществ. Прогнозирование фармакологических свойств новых веществ. Виртуальный скрининг и докинг лигандов. Конструирование *de novo* базовых структур новых лекарств.

7. Геномика, транскриптомика, протеомика, системная биология.

1. Геномы, размер геномов бактерий и эукариот. Метагеномы. Контиги. Расшифровка геномов и сборка контигов. Структура геномов прокариот. Геном человека и млекопитающих. Особенности бактериальных геномов. Особенности геномов млекопитающих. Полиморфизмы человека.
2. Аннотация геномов. Предсказание генов. Функциональная аннотация. Использование сходства. Гомологи, ортологи и паралоги. Методы определения ортологичности. Сравнительный анализ геномов. Метаболическая реконструкция.
3. Транскриптом. Методы определения транскриптомов. Методы анализа транскриптомов. Тканевая и стадия специфичность транскриптомов. Состав транскриптома. Анализ сплайсинга. Приложения к исследованию заболеваний и диагностики.
4. Типы регуляторных взаимодействий. Регуляторные каскады. Построение регуляторных сетей.
5. Протеом. Методы определения протеома. Пост-трансляционные модификации белков. Определение посттрансляционных модификаций. Участие модификаций белков в регуляторных каскадах.
6. Эпигеномика. Структура эпигенома. Методы определения эпигенома. Роль эпигенома в регуляции экспрессии генов.
7. Системная биология. Построение и анализ регуляторных сетей. Роль системной биологии в поиске мишени для лекарственных средств.

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 матбиологии и биоинформатики.	Неполные знания по некоторым заданным вопросам, слабое ориентирование в материале, определенные трудности в сопоставлении и	Полные знания, но содержащие отдельные пробелы в областях матбиологии и биоинформатики, незначительные трудности в	Исчерпывающие знания по всем заданным вопросам, свободное владение материалом, грамотные сопоставления и

	анализ сведений из нескольких разделов матбиологии и биоинформатики.	сопоставлении и анализ сведений из различных разделов программы.	анализ сведений из различных тем по матбиологии и биоинформатике в широком смысле.
--	--	--	--

IV. Рекомендуемая основная литература:

1. Уилсона и Тима Ханта; пер. с англ. - Ижевск: Ин-т компьютер. исслед.: R&C Dynamics, 2013.
2. Синергетика. Принципы и основы. Перспективы и приложения: Ч. 1. Принципы и основы. Неравновесные фазовые переходы и самоорганизация в физике, химии и биологии / Г. Хакен; пер. с англ. В. И. Емельянова и В. О. Малышенко под ред. и с предисл. Ю. Л. Климонтовича и С. М. Осовца. - М.: URSS: ЛЕНАНД, 2015.
3. Романовский Ю.М., Степанова Н. В., Чернавский Д.С. Математическое моделирование в биофизике. — Москва-Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2003.
4. Математическое моделирование биологических процессов. Модели в биофизике и экологии: учеб. пособие для бакалавриата и магистратуры. / Г. Ю. Ризниченко. - М.: Юрайт, 2017.
5. Физика белка: Курс лекций с цв.стереоскоп.ил. и задачами с решениями: Учеб.пособие для студентов вузов. / А.В.Финкельштейн, О.Б.Птицын; Ин-т белка РАН. - М.: Университет, 2005.
6. Биофизика: учеб. для студентов вузов: [в 3 т.]: Т.1. Теоретическая биофизика / А. Б. Рубин. - Ижевск: Ин-т компьютер. исслед., 2013.
7. Биоинформатика: учеб. для акад. бакалавриата. / В. В. Стефанов, А. А. Тулуб, Г. Р. Мавропуло-Столяренко. - М.: Юрайт, 2017
8. Молекулярная эволюция и филогенетический анализ: учеб.пособие для студентов. / В.В.Лукашов. - М.: БИНОМ. Лаб. знаний, 2009.
9. Задачи и решения по анализу биологических последовательностей / Марк Бородовский, Светлана Екишева; пер. с англ. А. А. Чумичкина под ред. А. А. Миронова. - Ижевск: Ин-т компьютер. исслед.: R & C Dynamics, 2008.
10. Молекулярное моделирование: теория и практика. / Х.-Д. Хельтье [и др.]; пер. с англ. А. А. Олиференко [и др.] под ред. В. А. Палиолина и Е. В. Радченко. - М.: БИНОМ. Лаб. знаний, 2013.

V. Дополнительная литература:

1. Синергетика / Г. Хакен; Перевод с англ. В. И. Емельянова; под ред. и с предисл. Ю. Л. Климонтовича, С. М. Осовца. - М.: Мир, 1980.
2. Хакен, Герман. Синергетика. Принципы и основы. Перспективы и приложения: Ч. 2. Перспективы и приложения. Иерархии неустойчивостей в само-

- организующихся системах и устройствах / Г. Хакен; пер. с англ. Ю. А. Данилова; под ред. и с предисл. Ю. Л. Климонтовича. - М.: URSS: ЛЕНАНД, 2015.
3. Романовский Ю.М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С. Математическая биофизика. — М.: Наука, 1984.
4. Марри Дж. Нелинейные дифференциальные уравнения в биологии. Лекции о моделях: Пер. с англ.-М.: Мир, 1983.
5. Искусство молекулярной динамики / Д. К. Рапапорт; пер. с англ. А. Н. Дьяконовой под науч. ред. Р. Г. Ефремова. - Ижевск: Ин-т компьютер. исслед., 2012.
6. Учебно-методический комплекс для бакалавров по дисциплине "Алгоритмы и методы молекулярной динамики" / Н. К. Балабаев, К. В. Шайтан. - М.: Ин-т "АйТи", 2011.
7. Учебно-методический комплекс для магистров по дисциплине "Молекулярное моделированиеnano- и биоструктур" / Р. Г. Ефремов, К. В. Шайтан. - М.: Ин-т "АйТи", 2011.
8. Введение в биоинформатику / А. Леск; пер. с англ. под ред. А. А. Миронова и В. К. Швядоса. - М.: БИНОМ. Лаб. знаний, 2017.
9. Pevzner, J. Bioinformatics and functional genomics, 3rd edition
Математические методы для анализа последовательностей ДНК /К.Дж.Бенхэм, Б.Э.Блейсделл, К.Буркс, [и др.]; Пер. с англ.: М.С.Гельфанд ; Ред.: М.С.Уотермен ; Ред. пер. с англ.: П.А.Певзнер . – М.: Мир, 1999.

VI. Авторы временной программы:

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