

**ПРОГРАММА ВСТУПИТЕЛЬНОГО ИСПЫТАНИЯ  
ПО КОНКУРСНОЙ ГРУППЕ «ФБМФ БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ»  
ДЛЯ ПОСТУПАЮЩИХ В АСПИРАНТУРУ**

На вступительном испытании будут заданы вопросы по выпускной квалификационной работе, а также вопросы из раздела, соответствующего тематике будущей научно-исследовательской деятельности поступающего.

**Вопросы по выпускной квалификационной работе (магистратура или специалитет)**

1. Основные положения.
2. Новизна.
3. Актуальность.

**Математическая биология. Биоинформатика.**

1. Байесовский подход к оцениванию параметров. Непараметрические критерии.
2. Алгоритмы для строк. Конечные автоматы, суффиксное дерево и суффиксный массив, регулярные выражения.
3. Аннотация геномов. Предсказание генов. Функциональная аннотация. Использование сходства. Сравнительный анализ геномов.
4. Методы анализа транскриптомов. Тканевая специфичность транскриптомов. Анализ сплайсинга. Приложения к исследованию заболеваний и диагностике.
5. Системная биология. Построение и анализ регуляторных сетей. Роль системной биологии в поиске мишеней для лекарственных средств.
6. Закономерности наследования при моногибридном скрещивании, открытые Г. Менделем. Аллели и их взаимодействиях.
7. Закон независимого наследования генов. Особенности наследования количественных признаков (полигенное наследование). Сцепленное наследование и кроссинговер.
8. Модельные организмы, используемые для изучения структуры и функций геномов. Картирование генов и геномов. Полиморфизм геномов.
9. Выравнивание сходство и гомология. Алгоритмы динамического программирования. Методы быстрого поиска сходства BLAST, FASTA. Статистическая значимость выравнивания. Скрытые Марковские модели для множественного выравнивания.

**Молекулярная биология. Биохимия. Основы разработки лекарственных средств**

1. Химия как основа биологии. Вода как среда биохимических реакций. Электролитическая диссоциация, буферные компоненты, полиэлектролиты.
2. Термодинамика биологических систем. Открытые и закрытые системы. Основные термодинамические функции применительно к биологическим объектам. Высокоэнергетические (макроэргические) соединения. Сопряжение биохимических реакций с гидролизом макроэргов.

3. Аминокислоты. Пептиды. Белки. Классификация, строение, функции. Роль в биологических системах. Уровни пространственной организации белков. Методы исследования белков.
4. Ферменты. Устройство ферментов, коферменты, кофакторы. Кинетика ферментативного катализа.
5. Нуклеотиды. Нуклеиновые кислоты. Методы исследования нуклеиновых кислот.
6. Репликация нуклеиновых кислот. Особенности репликации кольцевых и линейных репликонов.
7. Транскрипция. Регуляция транскрипции. Оперонная регуляция.
8. Трансляция. Генетический код и его свойства.
9. Углеводы простые и сложные. Структурные и запасные полисахариды. Роль полисахаридов в процессах узнавания.
10. Гликолиз. Бродильные виды метаболизма.
11. Цикл трикарбоновых кислот и его сопряжение с пластическим и энергетическим обменами.
12. Окислительное фосфорилирование. Цепь транспорта электронов. Дыхание и его виды.
13. Липиды. Метаболизм липидов и углеводов. Синтез и распад высших жирных кислот (бета-окисление). Синтез и распад гликогена.
14. Биологические мембраны. Состав, строение, функции.
15. Трансмембранные белки. Ионные каналы, рецепторы. Нервный импульс, его возникновение и распространение.
16. ДНК – носитель генетической информации. Строение двойной спирали ДНК. Гены и геномы. Современные методы глубокого секвенирования ДНК.
17. Упаковка ДНК в ядре. Гистоны и гены гистонов. Негистоновые белки. Нуклеосомы. Уровни организации хроматина. Регуляторные белки хроматина. Структура активного хроматина. Гистоновый код.
18. Репликация ДНК. Инициация репликации, репликационная вилка. Особенности процесса репликации на различных цепях ДНК. Типы и функции ДНК полимераз у эукариот. Ферменты и белки, участвующие в репликации. Исправление ошибок.

19. Основные типы повреждений ДНК. Основные принципы различных реакций репарации. Процессы репарации и многофункциональные белковые комплексы, участвующие в репарации ДНК. Роль процессов репарации в эволюции жизни на Земле.
20. Роль рекомбинации ДНК в жизни клетки. Гомологическая (общая), сайт-специфическая и негомологичная («незаконная») рекомбинация. Транспозоны. Гены иммуноглобулинов и Т-клеточных рецепторов. Современные методы редактирования генома.
21. Транскрипция. Понятие оперона. Интроны и экзоны. Цис-элементы, регулирующие транскрипцию. Факторы транскрипции, их классификация. Медиаторный комплекс. Транскрипционные программы дифференцировки клеток, «коктейль Яманаки».
22. Механизмы регуляции транскрипции. Инициация, элонгация и терминация транскрипции. Современные представления о механизмах сплайсинга. Некодирующие РНК. Процессинг РНК. Модификация концевых областей мРНК – кэпирование, полиаденилирование. Редактирование РНК. Обратная транскрипция.
23. Генетический код. Особенности механизмов трансляции у прокариот и эукариот. Современные представления об устройстве рибосомы. Механизмы регуляции трансляции. Пост-трансляционные модификации белков.
24. Жизненный цикл клетки. Митотический цикл, митоз, апоптоз, некроз. Молекулярные механизмы регуляции клеточного цикла. Контрольные точки клеточного цикла. Гены-супрессоры опухолевого роста. Механизмы действия цитостатиков.
25. Ретровирусы. Организация генома, жизненный цикл и особенности репликации. Ретровирусные и лентивирусные векторы и их использование в молекулярной биологии и генной терапии. Современные представления о роли ретровирусов в эволюции.
26. Задачи в медицине, для которых применяется искусственный интеллект. Искусственный интеллект в разработке лекарственных препаратов. Перепрофилирование лекарственных препаратов. Искусственный интеллект в генерации молекул *de novo*. Приведение разнородных данных к однородным представлениям для решения задач медицины, примеры.
27. Высокопроизводительный скрининг. Фармакодинамика. Терапевтическое окно препарата. PK-PD модель. Исследование фармакологии безопасности. ADME-параметры. GLP. Исследование токсичности. Общая токсичность. Исследование генотоксичности, репродуктивной токсичности, канцерогенности.

28. Этапы проведения разработок активной фармацевтической субстанции. Этап постановки задачи. Этап лабораторных исследований. Этап масштабирования. Квалификационно-валидационный этап. CAPA и работа с отклонениями. GMP.
29. Законы и принципы, используемые при проведении клинических исследований. Фазы клинических исследований. Участники клинического исследования.
30. Инновационное, референтное лекарственное средство, дженерики, дженерики с улучшенными свойствами и комбинированные препараты - разница между понятиями. Биодоступность и терапевтическая эквивалентность. Основные этапы жизненного цикла лекарств. Фармразработка. Вспомогательные вещества для производства лекарственных препаратов.
31. Цели патентной защиты, охраняемые результаты интеллектуальной деятельности. Условия патентоспособности изобретения, интеллектуальные права на изобретения и сроки прав, интеллектуальные права и вещные права. Автор РИД, Парижская конвенция и Договор о патентной кооперации (РСТ).
32. Управление бизнесом в области живых систем. Методика и принципы "бережливого стартапа". Почему проваливаются стартапы? Виды управленческих парадигм. Бирюзовая парадигма управления. Эволюция к бирюзовой парадигме управления.

## **Биофизика**

1. Мембрана как универсальный компонент биологических систем. Структурная организация мембран. Липиды. Характеристика мембранных белков. Вода как составной элемент биомембран. Модельные мембранные системы. Монослойные мембраны на границе раздела фаз. Бислойные мембраны. Протеолипосомы.
2. Мембранные потенциалы. Уравнение Нернста. Доннановское равновесие. Электродиффузионное уравнение Нернста-Планка. Ионный транспорт в биологических мембранах.
3. Флуоресцентная спектроскопия. Отличие флуоресценции от фосфоресценции. Взаимосвязь между эмиссионными спектрами, спектрами возбуждения и спектрами поглощения. Квантовый выход флуоресценции и время жизни возбужденного состояния. Процессы тушения флуоресценции. Поляризация флуоресценции, ее применение. Безызлучательный перенос энергии и оценка расстояния между хромофорными группами в природных соединениях. Применение флуоресценции для изучения структуры белка.
4. Бионанотехнология. Биологические сенсоры.
5. Нанотехнологические методы исследования биополимеров. Методы детектирования одиночных молекул.
6. Общие представления о генной инженерии, способы создания рекомбинантных ДНК и их введения в клетку. Применение генной инженерии в фундаментальных исследованиях в биотехнологии.

7. Системы экспрессии рекомбинантных белков. Методы выделения и очистки рекомбинантных белков.
8. Масс-спектрометрия. Область использования и границы применения метода массспектрометрии. Различные типы масс-спектральных приборов и области их применения. Способы ионизации молекул в масс-спектрометре, получение массспектра, его расшифровка, понятие о схеме фрагментации. Масс-спектрометрия в химии пептидов и белков. Основные типы фрагментации аминокислот и пептидов, Методы исследования пептидных смесей.
9. Ядерный магнитный резонанс. Магнитный момент ядра, резонансная частота, экранирование и химический сдвиг. Магнитная релаксация - спин-решеточная релаксация и ширина линии. Спектрометры ЯМР, требования к образцу. Химический сдвиг и спин-спиновое взаимодействие, их применение в структурных исследованиях. Обменные процессы. Спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера. Возможность и границы применения спектроскопии ЯМР.
10. Спектроскопия электронного парамагнитного резонанса. Физическая сущность явления. Основные параметры - g-фактор, сверхтонкое взаимодействие. Метод спиновой метки в биологии.
11. Рентгеноструктурный анализ. Требования, предъявляемые к эксперименту. Получение и выбор кристаллов. Дифракция рентгеновских лучей на кристаллической решетке. Условия Вульфа-Брэгга. Физические основы метода. Преобразования Фурье. Фазовая проблема. Измерения интенсивности: фотографический и дифрактометрический методы.
12. Понятие математической модели. Задачи и возможности математического моделирования в биологии. Понятие адекватности модели реальному объекту. Принципы построения математических моделей биологических систем.
13. Строение сердечно-сосудистой системы. Принципы оптимальности в организации ветвящихся систем. Классификация сосудов. Физические законы движения крови. Закон Пуазейля. Скорость и напряжение сдвига. Артериальное давление. Центральная регуляция артериального давления. Барорецепторы синокаротидных и кардиоаортальной зон. Сосудодвигательный центр. Распределение напряжений в нагруженной сосудистой стенке. Закон Лапласа.
14. Регуляция кровообращения при изменениях уровня активности. Миогенная реакция Бейлисса. Распределение кровотока между различными органами в покое и при максимальной активности. Метаболическая теория рабочей гиперемии. Оборонительная реакция. Роль эндотелия в регуляции органного кровотока. Механочувствительность эндотелия. Эндотелиальный гликокаликс.
15. Строение и функция сердца. Проводящая система сердца. Ревербераторы. Реакция Белоусова-Жаботинского. Активные свойства сердца: сократимость, возбудимость, проводимость, рефрактерность. Гетеро- и гомеометрическая регуляция насосной функции сердца. Закон Франка-Старлинга.
16. Статика и динамика системы дыхания. Методы исследования механики дыхания. Сопrotивление дыхательных путей. Распределение напряжений, деформаций, вентиляции, кровотока в легких. Газообмен в легких. Легочные шунты. Дыхательная функция крови. Эффект Бора и его физиологическое значение.

17. Математическое моделирование сосудистой системы. Модели с сосредоточенными и распределенными параметрами. Гидравлический импеданс сосудистой сети. Реологические свойства мягких биологических тканей. Релаксация напряжений, ползучесть, гистерезис, анизотропия.
18. Нейрон. Общие сведения об его структуре и функциях. Составные части нейрона: сома, аксон, дендриты, пресинаптическое окончание. Типы нейронов. Синаптическая передача. Химические и электрические синапсы.
19. Молекулярные механизмы мышечного сокращения. Основные сократительные белки – актин и миозин. Теория скользящих нитей. Кальциевая регуляция сокращения поперечно-полосатой мышцы, тропонин и тропомиозин.
20. Базовые модели математической биофизики. Модели Лотки-Вольтерра, Фитц-ХьюНагумо, феноменологическая модель свертывания крови. Эстафетные механизмы передачи сигнала в распределенных возбудимых биологических системах. Уравнения Колмогорова-Петровского-Пискунова-Фишера и Зельдовича-Франк-Каменецкого.
21. Автоколебательные явления в биологии и их математические модели. Необходимые условия для возникновения автоколебаний в далеких от равновесия системах. Примеры систем с запаздыванием. Методы качественного анализа стационарных состояний, исследование их устойчивости. Диссипативные структуры в реакционнодиффузионных системах. Неустойчивость А.Тьюринга. Понятие бифуркации. Построение бифуркационных диаграмм. Основные понятия теории катастроф.

### **Литература:**

1. Рубин А. Биофизика (в 3 томах). Институт компьютерных исследований, 2013.
2. Биофизика. Учебник. Под ред. В. Артюхова. Академический проект, 2012.
3. William Bialek. Biophysics: Searching for Principles. Princeton University Press, 2012.
1. Roland Glaser. Biophysics. Springer, 2010.
4. Нельсон Д., Кокс М. Основы биохимии Ленинджера (в 3 томах). Бином. Лаборатория Знаний, 2014.
2. Знаний, 2014.
5. Льюин Б. Гены. Москва, Бином. Лаборатория знаний. 2011
6. Молекулярная биология. Структура и биосинтез нуклеиновых кислот // Под ред. А.С. Спирина. М.: Высш. шк. 1990
3. Спирина. М.: Высш. шк. 1990
7. Л.И. Патрушев. Искусственные генетические системы. Том1. Генная и белковая инженерия. Москва, «Наука», 2004 г., 526 стр.
4. инженерия. Москва, «Наука», 2004 г., 526 стр.
8. Gene Therapy Technologies, Applications and Regulations. Ed. Anthony Meager. 1999
5. John Wiley & Sons, Ltd., 401 стр.
9. Лебедев А.Т. Масс-спектрометрия в органической химии. Москва. 2003 год
10. Mass spectrometry basics. Eds. C.G.Herbert, R.A.W. Johnstone. 2003 CRC Press.
11. Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж., «Молекулярная биология клетки» в 3 т., Москва, Мир, 1994.
6. Мир, 1994.
12. Ченцов Ю.С., «Введение в клеточную биологию», Москва, «Академика», 2004.
13. Mount D.W. "Bioinformatics. Sequence and Genome Analysis:" Cols Spring Harbor Laboratory Press. 2001.
7. Laboratory Press. 2001.
14. Дурбин Р., Эдди Ш., Крот А., Митчисон Г. «Анализ биологических последовательностей». Институт компьютерных исследований. R&C Dynamics. 8. Москва. Ижевск. 2006.
8. последовательностей». Институт компьютерных исследований. R&C Dynamics.
9. Москва. Ижевск. 2006.

15. Pop M., Shotgun Sequence Assembly, *Advanced in Computers*. 60 (2004), 193-248.
16. Р.С. Орлов, А.Д. Ноздрачев *Нормальная физиология*. М., ГЭОТАР-Медиа, 2005.
17. *Физиология человека* (под редакцией Р.Шмидта и Г.Тевса). М., Мир, 1986, 1998.
18. И.Герман *Физика организма человека*. М., «Интеллект», 2010
19. А.М. Мелькумянц, С.А.Балашов *Механочувствительность артериального эндотелия*. М., 2005.
20. К.Каро, Т. Шротер, Р. Педли, У.Сид. *Механика кровообращения*. М., Мир, 1980.
21. Каро К., Т. Педли, З. Шротер, У. Сид. *Механика кровообращения* // М., Мир, 1981, 624 с.
22. Уэст Дж. *Физиология дыхания. Основы*. // М., Мир, 1988, 200 с.
23. Бегун П.И., Шукейло Ю.А. *Биомеханика: Учебник для вузов*. – СПб.: Политехника, 11. 2000 – 463 с.
24. Парашин В.Б., Иткин Г.П. *Биомеханика кровообращения* // М.: МГТУ, 2005.
25. Регирер С.А. *Лекции по биологической механике* // М., МГУ, 1980, 144 с.
26. Шмидт-Ниельсен. *Физиология животных. Приспособление и среда* // Т. 1, 2. М., Мир, 12. 1982, 800 с.
27. И. Герман. *Физика организма человека*. // Перевод с английского под редакцией А.М. Мелькумянца и С.В. Ревенко, Долгопрудный: Интеллект, 2011, 994 с.
28. M. Abdolrazaghi, • M. Navidbakhsh, Kamran Hassani *Mathematical Modelling and*
14. *Electrical Analog Equivalent of the Human Cardiovascular System* // *Cardiovasc Eng* (2010) 15: 10:45–51,
29. U. Bitzén, L. Niklason, I. Göransson, B. Jonson *Measurement and mathematical modelling*
16. *of elastic and resistive lung mechanical properties studied at sinusoidal expiratory flow* //
17. *Clin Physiol Funct Imaging* (2010) 30, pp439–446
30. L. Waite, J. Fine. *Applied biofluid mechanics* New York et al: The McGraw-Hill
18. *Companies*, 2007, 314 p.
31. Эрик Рис - *Бизнес с нуля. Метод Lean Startup для быстрого тестирования идей и выбора бизнес-модели*
32. Фредерик Лалу - *Открывая организации будущего*
33. Курс "Как построить бизнес в фармацевтике" - <https://stepik.org/course/59245/promo>