



Учебный план образовательной программы аспирантуры

2016/2017 учебный год - 2019/2020 учебный год

Направление подготовки: 06.06.01 "Биологические науки"

Направленность программы: 03.01.09 "Математическая биология, бионформатика" (4 года)

Форма обучения: очная

Срок обучения: 4 года

																																																				Теоретич. обучение	Экс.	Практика и НИР	Гос. экзамен	Каникулы	ВСЕГО
1-52	Теор. обучение, распр. практика и НИР																																																				38	4	Р	10	52
1-52	Экзаменационная сессия																																																				38	4	Р	10	52
1-52	Государственная итоговая аттестация																																																				38	4	Р	10	52
1-52	Гос. экзамен																																																				34	4	Р	6	52
1-52	Каникулы																																																				148	16	6	40	156

№ по порядку	Название дисциплины	Распределение по годам					Виды занятий в часах							
		Экзамены	Зачеты	Курсовые проекты	Курсовые работы, рефераты	ЗЕ	Всего	Аудиторные занятия				Самостоятельная работа	Часов за экзамен	
								Всего	Лекции	Лабораторные занятия	Практические занятия, семинары			
	<b>Блок 1 "Дисциплины (модули)"</b>					30	1 080							
	<b>Базовая часть</b>					9	324	186	62		124	66	72	
1	История и философия науки	2			реф.	5	180	94	62		32	50	36	
2	Иностранный язык (аспирантура)	1				4	144	92			92	16	36	
	<b>Вариативная часть</b>					21	756						32	
3	Обязательные дисциплины программы					6	216	72	36		36	144		
4	ОД.А.03 "Живые системы. Информационные биологические процессы"		1			3	108	36	18		18	72		
5	ОД.А.04 "Системная биология (геномика, протеомика, метаболомика, транскриптомика)"	2				3	108	36	18		18	72		
	Дисциплины по выбору (3 из 4)	3				15	540	216	108		108	324		
8	ОД.А.05 "Методы молекулярного моделирования регуляторных систем"	3				5	180	72	36		36	108		
9	ОД.А.05. "Генная и метаболическая инженерия"	3				5	180	72	36		36	108		
10	ОД.А.05 "Основы популяционной генетики"	3				5	180	72	36		36	108		
11.1	ОД.А.05 "Основы теории молекулярной эволюции"	3				5	180	72	36		36	108		
	<b>Практика и научные исследования</b>					201	7236					7236		
	<b>Блок 2 "Практика"</b>					6	216					216		
	<b>Вариативная часть</b>					4	216					216		
	Педагогическая практика		4			3								
	Научно-исследовательская практика					4								
	<b>Блок 3 "Научные исследования"</b>					195	7020							
	<b>Вариативная часть</b>		1, 2, 3, 4			53, 52, 45, 45	7020						7020	
	Научные исследования					9	324						324	
	<b>Блок 4 "Государственная итоговая аттестация"</b>													
	<b>Базовая часть</b>					9	324						324	
	Оформление и представление выпускной научно-квалификационной работы					9	324						324	
	<b>Итого</b>					240	8 640							





Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН  
Программа дисциплины ОД.А.03 «Живые системы. Информационные биологические процессы»  
для специальности 03..01.09 – Математическая биология, биоинформатика

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича  
Российской академии наук  
ИППИ РАН**

**Рабочая программа дисциплины**

ОД.А.03 «Живые системы. Информационные биологические процессы»  
для специальности 03..01.09 – Математическая биология, биоинформатика  
подготовки аспирантура

Разработчик программы:  
Д.б.н., профессор М.С. Гельфанд

Одобрена на заседании УС  
«03» *сентябрь* 2018г.\*

Председатель УС

В.И.Венец

(подпись)



Москва, 2018 г.



## 1 Область применения и нормативные ссылки

Настоящая программа учебной дисциплины устанавливает требования к образовательным результатам и результатам обучения аспиранта и определяет содержание и виды учебных занятий и отчетности.

Программа ОД.А.03 «Живые системы. Информационные биологические процессы» предназначена для преподавателей, ведущих дисциплину, аспирантов по специальности 03.01.09 –Математическая биология и биоинформатика.

Программа учебной дисциплины разработана в соответствии с:

- ФГОС ВО по направлению 06.06.01 «Биологические науки» для специальности 03.01.09 – Математическая биология, биоинформатика;
- Учебным планом института по образовательной программе для специальности 03.01.09 – «Математическая биология, биоинформатика».

## 2 Цели и задачи освоения дисциплины

Цель курса – ввести основные молекулярно-биологические понятия, рассмотрев их с точки зрения информационных процессов. В первую очередь он предназначен для математиков, физиков, специалистов в области ИТ, но необходим и биологам для систематизации и углубления их представлений об информационных процессах.

## 3 Структура и содержание дисциплины

Общая трудоемкость дисциплины составляет 3 зачетных единицы (108 час.).

### 4 2.1. Структура дисциплины

№ п/п	Наименование дисциплины	Объем учебной работы (в часах)						Сам. работа	Вид итогового контроля
		Всего	Всего аудит.	Из аудиторных					
				Лекц.	Лаб.	Прак.	КСР		
1.	Живые системы. Информационные биологические процессы	108	36	36				72	Зачет

### 5 2.2. Содержание дисциплины

1. Нуклеиновые кислоты, их структура
2. Репликация, репарация, рекомбинация
3. Белки, их структура. Гены и белки
4. Транскрипция и трансляция у прокариот
5. Транскрипция и трансляция у эукариот
6. Сплайсинг. Альтернативный сплайсинг
7. Самосплайсирующие интроны
8. Редактирование РНК
9. Самовоспроизводящиеся РНК
10. Особенности генома инфузорий
11. Регуляция экспрессии генов у прокариот (транскрипция, трансляция)
12. Регуляция экспрессии генов у эукариот (транскрипция, сплайсинг, трансляция)



13. Эпигенетика
14. Вирусы: стратегии репликации геномов и экспрессии генов
15. Фаги и бактерии
16. Иммунная система эукариот. Адаптивный иммунитет
17. Сигнальные пути эукариот
18. Рак как информационная болезнь

### **6 3. Образовательные технологии**

В качестве образовательных технологий применяются активные образовательные технологии (лекции), а также самостоятельная работа аспирантов под контролем научного руководителя.

### **7 4. Учебно-методическое обеспечение самостоятельной работы аспирантов. Оценочные средства для текущего контроля успеваемости, промежуточной аттестации по итогам освоения дисциплины**

Самостоятельная работа подкрепляется учебно-методическим и информационным обеспечением, включающим учебники, учебно-методические пособия, конспекты лекций. Основные виды самостоятельной работы: в читальном зале библиотеки, в домашних условиях с доступом к ресурсам Интернет.

Контроль знаний осуществляется в процессе индивидуальной работы с научным руководителем, а также в процессе участия в аудиторных занятиях (доклады, обсуждения).

### **8 5. Учебно-методическое и информационное обеспечение дисциплины**

#### **9 Основная литература**

1. Б.Альбертс и др. Молекулярная биология клетки (4 тома). М.: Мир, 2013.
2. Т.А.Браун. Геномы. Ижевск: ИКИ, 2011.
3. И.Ф.Жимулев. Общая и молекулярная генетика. Новосибирск: Сибирское университетское изд., 2007.
4. М.Сингер, П.Берг. Гены и геномы (2 тома). М.: Мир, 1998.
5. Lundberg E, Borner GHN. Spatial proteomics: a powerful discovery tool for cell biology. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019 Jan 18. doi: 10.1038/s41580-018-0094-y.
6. Pijuan-Sala B, Guibentif C, Göttgens B. Single-cell transcriptional profiling: a window into embryonic cell-type specification. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018;19(6):399-412. doi: 10.1038/s41580-018-0002-5.
7. Cuvier O, Fierz B. Dynamic chromatin technologies: from individual molecules to epigenomic regulation in cells. *Nat Rev Genet.* 2017;18(8):457-472. doi: 10.1038/nrg.2017.28.
8. Helm M, Motorin Y. Detecting RNA modifications in the epitranscriptome: predict and validate. *Nat Rev Genet.* 2017;18(5):275-291. doi: 10.1038/nrg.2016.169.

#### **10 Авторы**

Д.б.н. М. С. Гельфанд



Институт проблем передачи информации им. А.А.Харкевича РАН  
Программа дисциплины ОД.А.04 «Системная биология (геномика, протеомика, метаболоника, транскриптомика)» для специальности 03.01.09 –Математическая биология, биоинформатика  
подготовки аспирантура

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича  
Российской академии наук  
"ИППИ РАН"**

**Рабочая программа дисциплины**

ОД.А.04 «Системная биология (геномика, протеомика, метаболоника, транскриптомика)»  
для специальности 03..01.09 –Математическая биология, биоинформатика  
подготовки аспирантура

Разработчик программы:  
Д.б.н. М.С.Гельфанд

Одобрена на заседании УС

«03» сентября 2018 г.

Председатель УС

В.И.Венец

(подпись)



Москва, 2018 г.



## 1 Область применения и нормативные ссылки

Настоящая программа учебной дисциплины устанавливает требования к образовательным результатам и результатам обучения аспиранта и определяет содержание и виды учебных занятий и отчетности.

Программа ОД.А.04 «Системная биология (геномика, протеомика, метаболомика предназначена для преподавателей, ведущих дисциплину, аспирантов для специальности 03.01.09 –Математическая биология и биоинформатика.

Программа учебной дисциплины разработана в соответствии с:

- ФГОС ВО по направлению 06.06.01 «Биологические науки» для специальности 03.01.09 – Математическая биология, биоинформатика;
- Учебным планом института по образовательной программе для специальности 03.01.09 – «Математическая биология, биоинформатика».

## 2 Цели и задачи освоения дисциплины

Цель курса – ввести основные технологии и методики, применяемые в системной биологии, описать возникающие биоинформатические задачи. Требования к результатам: окончившие курс должны понимать технологические основы «омик», понимать технические и алгоритмические задачи, возникающие в ходе работы с массовыми данными, а также понимать содержательные постановки задач.

## 3 Структура и содержание дисциплины

Общая трудоемкость дисциплины составляет 3 зачетных единицы (36 час.).

### 3.1. Структура дисциплины

№ п/п	Наименование дисциплины	Объем учебной работы (в часах)						Вид итогового контроля	
		Всего	Всего аудит.	Из аудиторных					Сам. работа
				Лекц.	Лаб.	Прак.	КСР		
1.	Системная биология (геномика, протеомика, метаболомика, транскриптомика	108	36	36				72	Кандидатский экзамен

### 3.2. Содержание дисциплины

#### А. Секвенирование геномов

1. Секвенирование геномов по Сэнгеру.
2. Технологии секвенирования второго поколения (454, Illumina, Solexa, Solid).
3. Секвенирование геномов. Задача сборки генома.
4. Пересеквенирование. Задача картирования.
5. Секвенирование метагеномов. Классификация и сборка.
6. Особенности секвенирования единичных клеток.

#### Б. Технологии, основанные на секвенировании ДНК.

7. Определение статуса метилирования (бисульфитный метод).



*Б. Технологии, основанные на секвенировании ДНК.*

7. Определение статуса метилирования (бисульфитный метод).
8. Хроматиновая иммунопреципитация (сайты связывания факторов транскрипции, положение нуклеосом, модификации гистонов).
9. Определение участков открытого хроматина (доступность для ДНКазы I).
10. Определение скорости транскрипции (профилирование РНК-полимеразы).
11. Анализ репликации
12. Определение пространственной структуры хроматина (3C, HiC, 5C).
13. Медицинские применения.
14. Секвенирование геномов раковых опухолей.
15. Генетическая диагностика (в т. ч. диагностика плода по ДНК в крови матери).

*В. Технологии, основанные на секвенировании РНК.*

16. Определение уровней экспрессии генов.
17. Определение стартов транскрипции (CAGE, dRNA-Seq).
18. Определение сайтов полиаденилирования.
19. Определение экзон-интронной структуры.
20. Анализ альтернативного сплайсинга.
21. Транскриптомика рака.
22. Определение скорости транскрипции (профилирование рибосом).
23. Определение сайтов связывания РНК-связывающих белков (iCLIP).

*Г. Технологии, основанные на использовании микрочипов.*

24. Определение уровней экспрессии генов и изоформ мРНК.
25. Выстилающие микрочипы.

*Д. Технологии, основанные на использовании масс-спектрометрии.*

26. Анализ белков (в т. ч. количественный).
27. Анализ белковых модификаций.
28. Анализ белок-белковых взаимодействий (дрожжевые двугибридные системы).
29. Анализ пептидов (в т. ч. антибиотиков пептидной природы).
30. Анализ метаболитов.

#### **4. Образовательные технологии**

В качестве образовательных технологий применяются активные образовательные технологии (лекции), а также самостоятельная работа аспирантов под контролем научного руководителя.

#### **5. Учебно-методическое обеспечение самостоятельной работы аспирантов. Оценочные средства для текущего контроля успеваемости, промежуточной аттестации по итогам освоения дисциплины**

Самостоятельная работа подкрепляется учебно-методическим и информационным обеспечением, включающим учебники, учебно-методические пособия, конспекты лекций. Основные виды самостоятельной работы: в читальном зале библиотеки, в домашних условиях с доступом к ресурсам Интернет.

Контроль знаний осуществляется в процессе индивидуальной работы с научным руководителем, а также в процессе участия в аудиторных занятиях (доклады, обсуждения).





## 6. Учебно-методическое и информационное обеспечение дисциплины

### 6.1. Основная литература

1. Klipp E. et al. Systems biology: A textbook. Wiley, 2016.
2. Ребриков Д.В. и др. NHS: высокопроизводительное секвенирование. М.: Бином, 2015.
3. Dubitzky W. et al. Encyclopedia of systems biology. Springer, 2013.
4. Lundberg E, Borner GHH. Spatial proteomics: a powerful discovery tool for cell biology. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019. doi: 10.1038/s41580-018-0094-y.
5. Pijuan-Sala B, Guibentif C, Göttgens B. Single-cell transcriptional profiling: a window into embryonic cell-type specification. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018;19(6):399-412. doi: 10.1038/s41580-018-0002-5.
6. Karczewski KJ, Snyder MP. Integrative omics for health and disease. *Nat Rev Genet.* 2018;19(5):299-310. doi: 10.1038/nrg.2018.4.
7. Moran S, Martinez-Cardús A, Boussios S, Esteller M. Precision medicine based on epigenomics: the paradigm of carcinoma of unknown primary. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(11):682-694. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.97.
8. Breschi A, Gingeras TR, Guigó R. Comparative transcriptomics in human and mouse. *Nat Rev Genet.* 2017;18(7):425-440. doi: 10.1038/nrg.2017.19.
9. Helm M, Motorin Y. Detecting RNA modifications in the epitranscriptome: predict and validate. *Nat Rev Genet.* 2017;18(5):275-291. doi: 10.1038/nrg.2016.169.
10. Stricker SH, Köferle A, Beck S. From profiles to function in epigenomics. *Nat Rev Genet.* 2017;18(1):51-66. doi: 10.1038/nrg.2016.138.
11. Bonev B, Cavalli G. Organization and function of the 3D genome. *Nat Rev Genet.* 2016;17(11):661-678. doi: 10.1038/nrg.2016.112.
12. Aebersold R, Mann M. Mass-spectrometric exploration of proteome structure and function. *Nature.* 2016;537(7620):347-55. doi: 10.1038/nature19949.
13. Stegle O, Teichmann SA, Marioni JC. Computational and analytical challenges in single-cell transcriptomics. *Nat Rev Genet.* 2015;16(3):133-45. doi: 10.1038/nrg3833.

### 7. Авторы

Д.б.н. М. С. Гельфанд



Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН  
Программа дисциплины ОД.А.05 «Генная и метаболическая инженерия»  
(дисциплина по выбору)  
Специальность 03.01.09 – Математическая биология, биоинформатика  
аспирантура

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича  
Российской академии наук  
ИППИ РАН**

**Рабочая программа дисциплины**

ОД.А.05 «Генная и метаболическая инженерия» (дисциплина по выбору)

для специальности 03.01.09 – Математическая биология, биоинформатика

аспирантура

Разработчик программы:  
Д.б.н., профессор М.С.Гельфанд

Принято  
Ученым Советом ИППИ РАН

Одобрена на заседании УС  
«03» сентября 2018 г.

Председатель УС

В.И.Венец

(подпись)



Москва, 2018



## 1 Область применения и нормативные ссылки

Настоящая программа учебной дисциплины устанавливает требования к образовательным результатам и результатам обучения аспиранта и определяет содержание и виды учебных занятий и отчетности.

Программа ОД.А.05 «Генная и метаболическая инженерия» (дисциплина по выбору) предназначена для преподавателей, ведущих дисциплину, аспирантов по специальности 03.01.09 – Математическая биология и биоинформатика.

Программа учебной дисциплины разработана в соответствии с:

- ФГОС ВО по направлению подготовки 06.06.01 «Биологические науки» для специальности 03.01.09 – Математическая биология, биоинформатика;
- Учебным планом института по образовательной программе для специальности 03.01.09 – Математическая биология, биоинформатика

## 2 Цели и задачи освоения дисциплины

Ввести основные методики, используемые в генной инженерии и при моделировании метаболических потоков. Слушатели, окончившие курс, должны понимать экспериментальные методы, применяемые в генной инженерии, а также понимать возникающие при этом биоинформатические задачи.

## 3 Структура и содержание дисциплины

Общая трудоемкость дисциплины составляет 5 зачетных единиц (180 час.).

### 4 4.1. Структура дисциплины

№ п/п	Наименование дисциплины	Объем учебной работы (в часах)						Вид итогового контроля	
		Всего	Всего аудит.	Из аудиторных					Сам. работа
				Лекц.	Лаб.	Прак.	КСР		
1.	Генная и метаболическая инженерия	180	72	72				108	Кандидатский экзамен

### 4.2. Содержание дисциплины

#### А. Введение новой генетической информации в клетки

1. Трансформация, конъюгация, трансдукция.
2. Рекомбинантные ДНК.

#### Б. Ферменты

3. Нуклеазы.
4. Эндонуклеазы рестрикции (рестриктазы).
5. Фосфомоноэстеразы.
6. Полинуклеотидкиназа.
7. ДНК-лигаза.
8. ДНК-полимераза. Фрагмент Кленова.



9. Обратные транскриптазы.
  10. Синтез липких концов.
  11. Рестриктазы с произвольной специфичностью на основе TAL-доменов.
- В. Генная инженерия бактерий.*
12. Плазмидные векторы.
  13. Фаговые векторы.
  14. Космиды и фазмиды.
  15. Искусственные бактериальные хромосомы.
- Г. Генная инженерия эукариот.*
16. Векторы, реплицирующиеся в клетках дрожжей.
  17. Стабильная трансформация генома дрожжей.
- Д. Генная инженерия животных.*
18. Векторы на основе вирусов.
  19. Случайные вставки.
- Е. Генная инженерия растений.*
20. Векторы на основе плазмид агробактерий.
- Ж. Систематический подход к генной инженерии; общие методы.*
21. Получение мутантов.
  22. Нокауты.
  23. РНК-интерференция, нокдауны.
  24. Гибридизация *in situ*.
  25. Создание клонотек.
- З. Моделирование метаболизма.*
26. Метаболические карты.
  27. Основные базы данных: MetaCyc, KEGG, Brenda.
  28. Поточковые модели.
  29. Линейное программирование.
  30. Кинетические модели.
  31. Поиск параметров.
  32. Проверка адекватности моделей.

## **5 Образовательные технологии**

В качестве образовательных технологий применяются активные образовательные технологии (лекции), а также самостоятельная работа аспирантов под контролем научного руководителя.

## **6 Учебно-методическое обеспечение самостоятельной работы аспирантов. Оценочные средства для текущего контроля успеваемости, промежуточной аттестации по итогам освоения дисциплины**

Самостоятельная работа подкрепляется учебно-методическим и информационным обеспечением, включающим учебники, учебно-методические пособия, конспекты лекций. Основные виды самостоятельной работы: в читальном зале библиотеки, в домашних условиях с доступом к ресурсам Интернет.

Контроль знаний осуществляется в процессе индивидуальной работы с научным руководителем, а также в процессе участия в аудиторных занятиях (доклады, обсуждения).



## **7 Учебно-методическое и информационное обеспечение дисциплины**

### **8 Основная литература**

1. Г.А.Журавлева и др. Генная инженерия в биотехнологии. СПб.: Эко-Вектор: 2017.
2. А.Ю.Панчин Сумма биотехнологии. Руководство по борьбе с мифами о генетической модификации растений, животных и людей. М.:АСТ. 2015.
3. Б.Альбертс и др. Молекулярная биология клетки (3 тома). М.: Мир: 2013.
4. T.G.Charles, A.Gersbach, C.F.Barbas (2013) ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering. Trends in Biotechnology, 31(7), 397-405.
5. Т.А.Браун. Геномы. Ижевск: ИКИ, 2011.

### **9 Авторы**

Д.б.н. М. С. Гельфанд



Институт проблем передачи информации им.А.А. Харкевича РАН  
Программа дисциплины ОД.А.05 «Основы популяционной генетики» для специальности 03..01.09  
–Математическая биология, биоинформатика  
аспирантура

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича  
Российской академии наук  
ИППИ РАН**

**Рабочая программа дисциплины**

ОД.А.05 «Основы популяционной генетики» (дисциплина по выбору)  
для специальности 03..01.09 –Математическая биология, биоинформатика  
аспирантура

Разработчик программы:  
К.б.н. Г.А.Базыкин

Одобрена на заседании УС  
«01» июня 2016г.

Председатель УС  
В.И.Венец

(подпись)



Москва, 2016 г .



## 1 Область применения и нормативные ссылки

Настоящая программа учебной дисциплины устанавливает требования к образовательным результатам и результатам обучения аспиранта и определяет содержание и виды учебных занятий и отчетности.

Программа ОД.А.05 «основы популяционной генетики» предназначена для преподавателей, ведущих дисциплину, аспирантов для специальности 03.01.09 –Математическая биология и биоинформатика.

Программа учебной дисциплины разработана в соответствии с:

- ФГОС ВО по направлению 06.06.01 «Биологические науки» для специальности 03.01.09 – Математическая биология, биоинформатика;
- Учебным планом института по образовательной программе для специальности 03.01.09 – «Математическая биология, биоинформатика».

## 2 Цели и задачи освоения дисциплины

Курс предназначен для специалистов-математиков, сталкивающихся с задачами, требующими понимания популяционной и эволюционной генетики, а также будет полезен биологам, занимающимся вопросами эволюционной биологии, генетики, популяционной демографии и экологии, сравнительной и функциональной геномики.

## 3 Структура и содержание дисциплины

Общая трудоемкость дисциплины составляет 5 зачетных единицы (180 час.).

### 4 2.1. Структура дисциплины

№ п/п	Наименование дисциплины	Объем учебной работы (в часах)						Вид итогового контроля	
		Всего	Всего аудит.	Из аудиторных					Сам. работа
				Лекц.	Лаб.	Прак.	КС Р		
1.	Основы популяционной генетики	180	72	72				108	экзамен

### 5 2.2. Содержание дисциплины

1. Популяционная генетика. Внутрипопуляционная изменчивость. Факторы микроэволюции. Типы и скорости мутаций, мутационное равновесие. Отбро, фундаментальная теорема замещения, теорема Прайса, типы отбора.
2. Половое размножение, расщепление и закон Харди-Вайнберга, рекомбинация и динамика межкусных ассоциаций. Отбор в половой популяции, доминирование.
3. Стохастические модели, генетико-автоматические процессы (дрейф), прямое и обратное уравнение Колмагорова.
4. Теория положительного отбора: выживание полезного мутанта, полный анализ аллельного замещения, груз запаздывания, накопление полезных мутаций бесполовыми и половыми популяциями. Теория отрицательного отбора: мутационный груз, принцип Холдейна-Меллера, балансирующий отбор.



5. Нейтральная теория. Обратные задачи и методы оценки отбора. Эффективная численность: скорость и вероятность фиксации замен при отборе и дрейфе; мутационно-дрейфовое и мутационно-селекционно-дрейфовое равновесие. В чем причина молекулярной эволюции?
6. Тесты отбора:  $dN/dS$ , тест Макдональда-Крейтмана, модель Голдмана-Янга. Тесты, основанные на скорости рекомбинации. Демография, теория коалесценции.
7. Основы медицинской генетики. Менделеевские и сложные заболевания. Ассоциативные исследования. Гипотезы CDCV и CDRV. Предсказания эффектов мутаций.

### **3. Образовательные технологии**

В качестве образовательных технологий применяются активные образовательные технологии (лекции), а также самостоятельная работа аспирантов под контролем научного руководителя.

### **4. Учебно-методическое обеспечение самостоятельной работы аспирантов. Оценочные средства для текущего контроля успеваемости, промежуточной аттестации по итогам освоения дисциплины**

Самостоятельная работа подкрепляется учебно-методическим и информационным обеспечением, включающим учебники, учебно-методические пособия, конспекты лекций. Основные виды самостоятельной работы: в читальном зале библиотеки, в домашних условиях с доступом к ресурсам Интернет.

Контроль знаний осуществляется в процессе индивидуальной работы с научным руководителем, а также в процессе участия в аудиторных занятиях (доклады, обсуждения).





## 5. Учебно-методическое и информационное обеспечение дисциплины

### Основная литература

1. J.H.Relethford. Human population genetics. Wiley-Blackwell, 2012.
2. B.Charlesworth and D.Charlesworth. Elements of evolutionary genetics. Roberts and Publishers, 2010
3. J.Wakeley. Coalescent theory: an introduction. Roserts and Company Publishers, 2009
4. M.Lynch. The origins of genome archicture. Sinaure Associates,Inc., 2007.
5. D.Graur, W.-H.Li. Fundamentals of populations of molecular evolution. Sinauer Associates, Inc., 2000.
6. J.H.Gillespie. Population genetics:a concise guide.The Johns Hopkins University Press,1998
7. D.L.Hartl, A.G.Clark. Principles of population genetics. Sinauer Associates,Inc., 1997
8. М.Кимура. Молекулярная эволюция: теория нейтральности. Москва, «Мир», 1985
9. Дж. Мэйнард Смит. Эволюция полового размножения. Москва, «Мир»1981.
10. 1: Corbett S, Courtiol A, Lummaa V, Moorad J, Stearns S. The transition to modernity and chronic disease: mismatch and natural selection. Nat Rev Genet. 2018;19(7):419-430. doi: 10.1038/s41576-018-0012-3.
11. Otto G. Human genetics: Population-scale family trees from publicly available data. Nat Rev Genet. 2018;19(5):250-251. doi: 10.1038/nrg.2018.16.
12. Ceballos FC, Joshi PK, Clark DW, Ramsay M, Wilson JF. Runs of homozygosity: windows into population history and trait architecture. Nat Rev Genet. 2018;19(4):220-234. doi: 10.1038/nrg.2017.109.
13. Timpson NJ, Greenwood CMT, Soranzo N, Lawson DJ, Richards JB. Genetic architecture: the shape of the genetic contribution to human traits and disease. Nat Rev Genet. 2018;19(2):110-124. doi: 10.1038/nrg.2017.101.
14. Mank JE. Population genetics of sexual conflict in the genomic era. Nat Rev Genet. 2017;18(12):721-730. doi: 10.1038/nrg.2017.83.
15. Jobling MA, Tyler-Smith C. Human Y-chromosome variation in the genome-sequencing era. Nat Rev Genet. 2017 Aug;18(8):485-497. doi: 10.1038/nrg.2017.36.
16. Pasaniuc B, Price AL. Dissecting the genetics of complex traits using summary association statistics. Nat Rev Genet. 2017 Feb;18(2):117-127. doi: 10.1038/nrg.2016.142.
17. Power RA, Parkhill J, de Oliveira T. Microbial genome-wide association studies: lessons from human GWAS. Nat Rev Genet. 2017;18(1):41-50. doi: 10.1038/nrg.2016.132.

### 18. Авторы

К.Б.Н. Г.А.Базыкин



Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН  
Программа дисциплины ОД.А.05 «Методы молекулярного моделирования регуляторных систем»  
(дисциплина по выбору)  
Специальность для специальности 03.01.09 – Математическая биология, биоинформатика  
аспирантура

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт проблем передачи информации им. А.А.Харкевича  
Российской академии наук  
ИППИ РАН**

**Рабочая программа дисциплины**

ОД.А.05 «Методы молекулярного моделирования регуляторных систем»  
(дисциплина по выбору)

для специальности 03.01.09 – Математическая биология, биоинформатика

аспирантура

Разработчик программы:  
Д.ф.-м..н. В.А.Любецкий

Одобрена на заседании УС  
«01» июня 2016 г.

Председатель УС  
В.И.Венец

(подпись)



Москва, 2017.



## 1 Область применения и нормативные ссылки

Настоящая программа учебной дисциплины устанавливает требования к образовательным результатам и результатам обучения аспиранта и определяет содержание и виды учебных занятий и отчетности.

Программа ОД.А.05 «Методы молекулярного моделирования регуляторных систем» (дисциплина по выбору) предназначена для преподавателей, ведущих дисциплину, аспирантов для специальности 03.01.09 – Математическая биология, биоинформатика.

Программа учебной дисциплины разработана в соответствии с:

- ФГОС ВО по направлению 06.06.01 «Биологические науки» для специальности 03.01.09 – Математическая биология, биоинформатика;
- Учебным планом института по образовательной программе для специальности 03.01.09 – «Математическая биология, биоинформатика».

## 2 Цели и задачи освоения дисциплины

Теоретическое и практическое усвоение современных методов математического и компьютерного моделирования молекулярного уровня регуляции экспрессии генов и совместной эволюции регуляторных систем, факторов регуляции, регулируемых групп генов, а также видов. Изучение этих методов основано на получении сведений из математической логики и теории алгоритмов, теорий моделей и стохастических процессов вместе с овладением практическими приемами построения эффективных алгоритмов (в основном, кубической или близкой к ним сложности) и эффективного использования программирования для суперкомпьютеров, умением обрабатывать большие объемы входных и выходных данных. Дисциплина также включает тщательное обсуждение постановок задач из соответствующей предметной области (молекулярной биологии) и необходимые сведения из неё, с тем чтобы сделать эти постановки независимыми от курсов собственно молекулярной биологии.

## 3 Место дисциплины в структуре ООП

Данная дисциплина относится к программам дополнительного профессионального образования. Она соответствует требованиям к подготовке аспирантов (соискателей) по специальностям 03.01.09 и факультативно 05.13.18 и 05.13.17.

## 4 Требования к результатам освоения дисциплины

Окончившие курс по данной программе должны владеть основами молекулярной биологии и твердыми знаниями из перечисленных в п. 1 разделов математики, в пределах рассматриваемых фундаментальных и прикладных задач. А также – навыками использования программирования на распределённых вычислительных системах (суперкомпьютерах) и анализа результатов моделирования.

## 5 Структура и содержание дисциплины

Общая трудоемкость дисциплины составляет 5 зачетных единиц (180 час.).



### 5.1. Структура дисциплины

№ п/п	Наименование дисциплины	Объем учебной работы (в часах)						Вид итогового контроля	
		Всего	Всего аудит.	Из аудиторных					Сам. работа
				Лекц.	Лаб.	Прак.	КСР		
1.	Методы молекулярного моделирования регуляторных систем	180	72	72				108	Кандидатский экзамен

### 5.2. Содержание дисциплины

#### Часть I. Лекционные занятия

1. Нуклеотидные и аминокислотные последовательности. Кодировочная и регуляторная области. Представления о биологических процессах транскрипции, трансляции, регуляции «работы» (экспрессии) генов.
2. Представление о вторичных структурах РНК и их динамике.
3. Представления о биологических процессах эволюции регуляторных систем, генов и видов.
4. Представление о видах живого и его органеллах: вирусы, бактерии, водоросли, растения, животные, пластиды и митохондрии, прокариоты и эукариоты.
5. Модель данных. Множественное выравнивание как пример данных. Математическая структура, модель. Трудности математического исследования реалистических моделей предметной области.
6. Вычислительная сложность алгоритмов. Компьютерная реализация математической модели. Проблемы статистической значимости результатов моделирования.
7. Представления об основных базах данных и стандартных программах предметной области.
8. Представление о функции и строении РНК-полимераз и рибосом.
9. Сведения о сайтах связывания РНК-полимераз и рибосом бактерий, пластид и митохондрий.
10. Согласование процессов транскрипции и трансляции.
11. Вычисление энергии вторичной структуры РНК.
12. Математическая модель белок-нуклеиновой регуляции. Параллельный алгоритм поиска регуляторного сигнала в виде набора слов, разделённых промежутками, интервально заданной длины. Для данного набора последовательностей над конечным алфавитом (аминокислотным или нуклеотидным) алгоритм находит в каждой (или почти в каждой) искомого слово, так чтобы все слова имели максимальное сходство в смысле заданного функционала. Задача является NP-сложной, но предложенный алгоритм характеризуется сложностью  $O(n^2 m^3)$ , где  $n$  – число последовательностей в наборе, а  $m$  – их средняя длина.
13. Математическая и компьютерная модель классической и неклассической аттенуаторной регуляций – механизма, широко распространенного у бактерий. Имитационная модель монтекарловского типа охватывает большое число процессов, природа которых слабо изучена (например, образование псевдоузлов и триплексов на РНК, формирование вторичной структуры РНК с минимальной энергией).
14. Массовый поиск аттенуаторных регуляций с помощью модели из п. 13 у большого числа видов, оценка параметров регуляции.
15. Модель взаимодействия РНК-полимераз в процессе транскрипции, прежде всего, в пластидах и митохондриях. Моделирование этого процесса даже для одной макромолекулы ДНК характеризуется исключительно высокой вычислительной сложностью, поскольку в нем участвует большое число объектов: длинная цепь нуклеотидов со многими сайтами связывания промоторов, многочисленные РНК-полимеразы разных типов, транскрипционные фак-



торы – белки, репрессоры, активаторы и т.д., специализированные вторичные структуры РНК (терминаторы транскрипции), и пр. Каждый из таких объектов функционирует асинхронно в соответствии со своим стохастическим или детерминированным процессом, и сверх того эти процессы взаимодействуют, например, прекращая транскрипцию, когда две РНК-полимеразы встречаются 5'-концами. Столь сложная система взаимосвязанных случайных процессов пока не поддается теоретическому изучению. Это относится и к другим описываемым ниже моделям.

16. Переход в модели п. 15 к неравномерному дискретному времени и ее реализация по принципу многоагентной системы, управляемой событиями. Достигнутая скорость моделирования в среднем на два порядка выше скорости реальных биологических процессов, однако, необходимость усреднения результатов по большому числу независимых траекторий требует параллелизации алгоритма (что характерно и для других описываемых ниже моделей). С помощью модели воспроизведены результаты недавних биологических экспериментов над хлоропластами в условиях теплового шока или нокаута отдельных сигма-субъединиц РНК-полимераз.
17. В модели п. 15 предложены объяснение механизма реакции изолированного хлоропласта на тепловой шок, а также ранее неизвестные терминаторы транскрипции у ряда растений. Модель подтвердила гипотезу о существенной роли взаимодействия полимераз у высших организмов (включая человека), в частности в митохондриях.
18. В модели п. 15 моделированием обнаружено и показано влияние взаимодействия РНК-полимераз на уровне транскрипции генов митохондриальной ДНК у хордовых – человека, крысы и лягушки. Получено предположительное объяснение механизмов ряда генетических заболеваний человека (синдром MELAS), а также болезней млекопитающих, вызванных гипосекрецией тиреоидных гормонов щитовидной железы (на примере крысы).
19. Модель согласования эволюционных процессов, представленных двумя или несколькими филогенетическими деревьями. Модель включает реконструкцию эволюционных сценариев, представленных первыми деревьями, относительно последнего дерева; а также – определение цены согласования этих деревьев. Например, первые деревья описывают эволюцию родственных объектов (генов, сайтов связывания, белковых и прочих факторов), а последнее описывает эволюцию видов; для всех данных деревьев известно взаимное соответствие листьев (современных состояний эволюционирующих элементов). Реконструируются наиболее вероятный и субоптимальные эволюционные сценарии.
20. Фиксируется набор типов элементарных эволюционных событий, из которых составляется сценарий. Сам сценарий представляется деревом событий или как случайный процесс на графе. Модель включает вычисление цены сценария с помощью функционала, зависящего от цен элементарных событий. Цена согласования определяется как минимальное значение функционала по всем возможным сценариям. Модель применяется для построения эволюционных сценариев на основе обширных биологических данных (десятки тысяч деревьев).
21. Модель согласования большого набора эволюционных деревьев генов, белков, факторов, принадлежащих видам. Результатом модели является построение «супердерева», т.е. эволюционного дерева видов, которое оптимально (в смысле суммарной цены согласования из п. 19) согласуется с исходным набором деревьев. Задача является NP-сложной, и уже для нескольких десятков видов существующими средствами решается только эвристически.
22. С помощью предложенной в п. 19 модели согласованной эволюции и биологически обоснованного изменения исходной постановки, доказываемая, что модель из п. 21 решает задачу за кубическое время. Модель реализована параллельным быстрым алгоритмом построения супердерева, который при оптимизации функционала не использует никаких эвристик. Алгоритм применен на модельных и реальных биологических данных; результаты сравнения показали, что он практически применим для задач представляющей интерес размерности; а по-



- строенные супердеревья даже без ручной коррекции существенно лучше согласуются с биологическими представлениями, чем построенные известными методами.
23. Простые модели эволюции последовательностей со стандартной эволюционной динамикой, в рамках которой изменения в каждой позиции происходят согласно фиксированной переходной матрице вне связи с изменениями в других позициях (или, в некоторых моделях, лишь с учётом состояния соседних или близко расположенных позиций); тем самым, динамика описывает эволюцию только первичной структуры последовательности.
  24. Модель эволюции нуклеотидных последовательностей вместе с их вторичной структурой. В ней помимо стандартной динамики первичной структуры наложено требование консервативности вторичной структуры последовательности. Динамика задана сложным нелокальным потенциалом взаимодействия и основана на гиббсовской форме апостериорного распределения. Задача сводится к глобальной минимизации функционала типа энергии с помощью итеративной схемы аннилинга, основанной на стохастической динамике Метрополиса–Хастингса.
  25. Для модели из п. 24 предложены различные функционалы, характеризующие эволюцию вторичной структуры. Модель применена к вторичным структурам, характерным для классической и неклассической аттенуаторной регуляции. В результате моделирования алгоритм предсказывает в предковых вершинах филогенетического дерева разумные регуляторные системы того же типа, который по экспериментальным данным присутствует в листьях (современных видах), и при этом первичные и вторичные структуры в листьях и предковых вершинах допускают хорошие множественные выравнивания. Такое свойство найденных минимальных конфигураций не достигается при использовании существующих методов реконструкции предковых последовательностей.
  26. Модель п. 13 показала функциональность найденных с помощью модели из п. 25 предковых аттенуаторных сигналов, хотя иногда и худшего качества, чем у современных видов, так что качество регуляции по мере приближения к современному состоянию улучшается (позитивная эволюция).
  27. Моделирование и анализ систем метаболических реакций у бактерий. Для описания целостной системы химических реакций, посредством которых протекает метаболизм бактерий (так, у кишечной палочки их известно около 1000) использована модель равновесного баланса потоков по каждой реакции, основанная на принципе сохранения массы. Она описывается системой алгебраических уравнений относительно  $x$  –  $n$ -мерного вектора суммарного количества в данный момент времени каждого из  $n$  веществ (метаболитов), участвующих в системе;  $S$  – стехиометрической матрицы размерности  $n \times m$ , в которой элемент  $s_{ij}$  равен количеству  $i$ -го метаболита, приходящегося на единицу потока по  $j$ -й реакции;  $r$  –  $m$ -мерный вектор всех потоков («интенсивностей») метаболических реакций, а  $b$  –  $n$ -мерный вектор известных потребностей клетки во всех метаболитах.
  28. Характерные времена метаболических переходных процессов значительно меньше характерных времён, характеризующих процессы динамики клетки в целом, в частности, характеризующих её рост, поэтому баланс масс в переходных процессах можно упростить до баланса установившегося равновесного состояния потоков, т.е.  $S \cdot r = b$ . Эта задача линейного программирования решается специализированным симплекс-методом. Реализованы различные функционалы, описывающие, например, максимизацию выхода биомассы, выработки кофакторов и биосинтетических прекурсоров, а также – различного вида квадратичные ограничения, позволяющие ставить и решать конкретные задачи анализа.
  29. С помощью программы п. 28 проведено компьютерное изучение реакции метаболизма кишечной палочки на добавление чистых аминокислот к бедной среде или к среде, лишённой углерода и/или азота, и т.д.



30. Модель построения дерева эволюции гена по множественному выравниванию современных состояний гена.

*Часть II. Задания для самостоятельной работы*

31. Ознакомление с существующими информационными ресурсами предметной области. Базы геномных и белковых последовательностей.
32. Основная и расширенная номенклатуры нуклеотидного и аминокислотного алфавитов. Генетический код. Типовые форматы данных и программное обеспечение для работы с последовательностями.
33. Методы поиска регуляторных сигналов в обширном наборе последовательностей. Прямой поиск мотивов с помощью существующего программного обеспечения.
34. Параллельный алгоритм поиска одно- и двух-боксовых сайтов регуляции (программа TwoBox) и его эффективное применение.
35. Ознакомление с видами и примерами множественных выравниваний. Программы для построения выравниваний, их особенности и области применения. Связь выравнивания с эволюционным деревом.
36. Практическое построение множественного локального выравнивания для регуляторных и кодирующих областей группы ортологичных генов с помощью программ BLAST и CLUSTAL. Приемы ручной коррекции построенного выравнивания.
37. Быстрый алгоритм множественного выравнивания последовательностей на основе заданного дерева видов. Программа TreeAl: область применения, параметры, методы эффективной работы. Сравнение с результатами п. 4
38. Моделирование аттенуаторной регуляции с помощью программы RNAmodel. Локальная и интернет-версия программы. Основные параметры программы. Методика получения регуляторных зависимостей и оценки характеристик регуляции. Планирование массового счета.
39. Моделирование классической и неклассической аттенуаторных регуляций у бактерий. Управление параметрами допустимых вторичных структур РНК в программе RNAmodel и сравнение полученных зависимостей.
40. Изучение модели взаимодействия и конкуренции РНК-полимераз в процессе транскрипции. Два варианта программы Rivals: алгоритмические принципы, особенности реализации, назначение. Исходные данные и параметры.
41. Подготовка исходных данных для моделирования взаимодействия РНК-полимераз с помощью графического интерфейса Rivals и данных Genbank.
42. Решение типичной обратной задачи: нахождение с помощью модели неизвестной интенсивности связывания одного промотора по данным эксперимента с нокаутом Sig3-субъединицы РНК-полимеразы (для короткого локуса в пластиде арабидопсиса).
43. Рассмотрение более сложных задач моделирования взаимодействия полимераз. Изучение колебательных процессов и бифуркаций уровня транскрипции на примере кольцевой последовательности митохондрии человека.
44. Правила и планирование работ на суперкомпьютерах. Высокопроизводительные вычисления с параллельным вариантом модели (cpRivals). Подготовительные расчеты и способы повышения эффективности вычислений (сужение области оптимизации, отсекающие эвристики, комбинированное представление неспецифичных промоторов и др.).
45. Ознакомление с существующими базами эволюционных (филогенетических) данных и таксономической информации. Виды деревьев, типовые форматы и базовое программное обеспечение для работы с деревьями.
46. Изучение программы согласования деревьев Embed3GL на искусственных и биологических примерах филогенетических деревьев. Работа с набором элементарных эволюционных событий. Сравнение первого и второго эволюционных сценариев.



47. Изучение программы построения супердерева Super3GL для большого набора исходных филогенетических деревьев. Построение и анализ базисного множества деревьев. Сборка супердерева с помощью базисного множества. Использование стандартных метрик и цены из п. 14.
48. Моделирование динамики совместной эволюции первичной и вторичной структуры последовательностей с помощью программы Anneal. Выбор функционала энергии и режима аннилинга. Подготовка исходных данных и запуск продолжительного параллельного счета для биологического примера (с заданным филогенетическим деревом).
49. Рассмотрение предковых последовательностей, полученных в результате моделирования. Определение функциональности и параметров регуляции у далеких предков с помощью программы RNAmode (п. 38).
50. Рассмотрение свойств множественного выравнивания, индуцированного моделью эволюции последовательностей вместе с вторичной структурой, и сравнение его с независимо полученными локальными выравниваниями (пп. 36, 37).
51. Моделирование равновесного баланса потоков в большой целостной системе химических реакций метаболизма у бактерий. Изучение компонент программного комплекса METABOL и технологии работы с ним.
52. Изучение в модели METABOL характера изменения метаболизма бактерии в различных экстремальных ситуациях (бедная среда, недостаток кислорода, среда без углерода или азота и т.д.) при питании чистыми аминокислотами.
53. Выдача индивидуальных зачетных заданий для самостоятельного выполнения и консультации по ним.
54. Сообщения о ходе выполнения индивидуальных заданий с общим обсуждением.

## 6. Образовательные технологии

В качестве образовательных технологий применяются активные образовательные технологии (лекции), а также самостоятельная работа аспирантов под контролем научного руководителя.

## 7. Учебно-методическое обеспечение самостоятельной работы аспирантов. Оценочные средства для текущего контроля успеваемости, промежуточной аттестации по итогам освоения дисциплины

Самостоятельная работа подкрепляется учебно-методическим и информационным обеспечением, включающим учебники, учебно-методические пособия, конспекты лекций. Основные виды самостоятельной работы: в читальном зале библиотеки, в домашних условиях с доступом к ресурсам Интернет.

Контроль знаний осуществляется в процессе индивидуальной работы с научным руководителем, а также в процессе участия в аудиторных занятиях (доклады, обсуждения).

## 8. Учебно-методическое и информационное обеспечение дисциплины

1. Б.Альбертс и др. Молекулярная биология клетки (4 тома). М.: Мир, 2013.
2. Хаубольд Б., Вие Т. Введение в вычислительную биологию. Эволюционный подход. Ижевск: ИКИ, 2013.
3. Бородовский М., Екишева С. Задачи и решения по анализу биологических последовательностей. Ижевск: РХД, 2008.
4. И.Ф.Жимулев. Общая и молекулярная генетика. Новосибирск: Сибирское университетское изд., 2007.
5. Игнасимуту С. Основы биоинформатики. Ижевск: РХД, 2007.





6. Сетубал Ж., Мейданис Ж. Введение в вычислительную молекулярную биологию. Ижевск: РХД, 2007.
7. Дурбин Р., Эдди Ш., Крэг А., Митчисон Г. Анализ биологических последовательностей. Вероятностные модели белков и нуклеиновых кислот. Ижевск: РХД, 2006.
8. Гасфилд Д. Строки, деревья и последовательности в алгоритмах. Информатика и вычислительная биология. СПб.: Невский Диалект, 2003.
9. М.Сингер, П.Берг. Гены и геномы (2 тома). М.: Мир, 1998.
10. Вентцель Е.С. Теория вероятностей. «Высшая школа», Москва, 1998, 560 с.
11. Gershgorin RA, Gorbunov KY, Zverkov OA, Rubanov LI, Seliverstov AV, Lyubetsky VA. Highly Conserved Elements and Chromosome Structure Evolution in Mitochondrial Genomes in Ciliates. *Life (Basel)*. 2017;7(1). pii: E9. doi: 10.3390/life7010009.
12. Rubanov LI, Seliverstov AV, Zverkov OA, Lyubetsky VA. A method for identification of highly conserved elements and evolutionary analysis of superphylum Alveolata. *BMC Bioinformatics*. 2016;17:385. doi: 10.1186/s12859-016-1257-5.
13. Korolev SA, Zverkov OA, Seliverstov AV, Lyubetsky VA. Ribosome reinitiation at leader peptides increases translation of bacterial proteins. *Biol Direct*. 2016;11(1):20. doi: 10.1186/s13062-016-0123-8.
14. Zverkov OA, Seliverstov AV, Lyubetsky VA. Regulation of Expression and Evolution of Genes in Plastids of Rhodophytic Branch. *Life (Basel)*. 2016;6(1). pii: E7. doi: 10.3390/life6010007.
15. Rusin LY, Lyubetskaya EV, Gorbunov KY, Lyubetsky VA. Reconciliation of gene and species trees. *Biomed Res Int*. 2014;2014:642089. doi: 10.1155/2014/642089.
16. Lyubetsky VA, Zverkov OA, Rubanov LI, Seliverstov AV. Modeling RNA polymerase competition: the effect of  $\sigma$ -subunit knockout and heat shock on gene transcription level. *Biol Direct*. 2011 Jan 21;6:3. doi: 10.1186/1745-6150-6-3.

**9. Материально-техническое обеспечение дисциплины:**

- доступ к лабораторному Web-сайту с изучаемыми программами, руководствами, примерами;
- доступ к 64-процессорному серверу для проведения расчетов;
- доступ к суперкомпьютерам МВС-100К (МСЦ РАН) и НРС2 (НИЦ «Курчатовский институт») для выполнения особо трудоемких вычислений.

**Авторы**

Д.ф.-м.н. В. А. Любецкий



Институт проблем передачи информации им. А.А.Харкевича РАН  
Программа дисциплины ОД.А.05 «Основы теории молекулярной эволюции»  
для специальности 03..01.09 –Математическая биология, биоинформатика  
аспирантура

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича  
Российской академии наук  
ИППИ РАН**

**Рабочая программа дисциплины**

ОД.А.05 «Основы теории молекулярной эволюции» (дисциплина по выбору)  
для специальности 03..01.09 –Математическая биология, биоинформатика  
подготовки аспирантура

Разработчик программы:  
К.б.н. Г.А.Базыкин

Одобрена на заседании УС  
«01» июня 2016 г.

Председатель УС  
В.И.Венец



Москва, 2016 г.



## 1 Область применения и нормативные ссылки

Настоящая программа учебной дисциплины устанавливает требования к образовательным результатам и результатам обучения аспиранта и определяет содержание и виды учебных занятий и отчетности.  
 Программа ОД.А.05 «Основы теории молекулярной эволюции» предназначена для преподавателей, ведущих дисциплину, аспирантов для специальности 03.01.09 –Математическая биология, биоинформатика.

Программа учебной дисциплины разработана в соответствии с:

- ФГОС ВО по направлению 06.06.01 «Биологические науки» для специальности 03.01.09 – Математическая биология, биоинформатика;
- Учебным планом института по образовательной программе для специальности 03.01.09 – «Математическая биология, биоинформатика».

## 2 Цели и задачи освоения дисциплины

Курс предназначен для углубленного введения в область эволюционной биологии. Рассматривается три аспекта происхождения и развития современного биоразнообразия на Земле: история Земли и жизни на ней; микроэволюция; макроэволюция. Акцент делается на аспектах эволюции, связанных с изменениями нуклеотидных последовательностей.

## 3 Структура и содержание дисциплины

Общая трудоемкость дисциплины составляет 5 зачетных единицы (180 час.).

### 4 2.1. Структура дисциплины

№ п/п	Наименование дисциплины	Объем учебной работы (в часах)						Сам. работа	Вид итогового контроля
		Всего	Всего аудит.	Из аудиторных					
				Лекц.	Лаб.	Прак.	КС Р		
1.	Основы теории молекулярной эволюции	180	72	72				108	экзамен

### 5 2.2. Содержание дисциплины

#### 1. Основные понятия.

Эволюция, анагенез, кладогенез, фазовое пространство генотипов, уровни организации, фенотип, признак, приспособленность, адаптация, мутация, популяция, отбор, аллельное замещение, эволюция по Ламарку и по Дарвину, адаптивный ландшафт, сходство, родство, совместимость, связность, клада, вид, сложность, оптимальность, способность к эволюции, эволюционная достижимость, стохастичность, воспроизводимость, случайный дрейф, микроэволюция, макроэволюция.

#### 2. Эволюция в прошлом.

##### 2.1. Непрямые доказательства эволюции.

Неоптимальные фенотипы, гоиологии, иерархические распределения признаков, закономерности пространственного распределения видов, доказательства, основанные на простых сценариях и теориях.



2.2. Построение филогенетических деревьев. Определение дерева и количество возможных филогенетических деревьев. Дивергенция и гомоплазия. Реконструкция дивергентской эволюции методом максимальной экономии. Реконструкции анцестральных состояний. Реконструкция эволюции, происшедшей с постоянной скоростью, методами кластерного анализа. Методы максимального правдоподобия и Байесовские методы. Филогении, которые не являются деревьями. Примеры использования филогенетических реконструкций.

2.3. Закономерности эволюции в прошлом. Закономерности, относящиеся к различным уровням организации. Закономерности, относящиеся к происхождению разнообразия живых организмов. Закономерности, относящиеся к происхождению сложных адаптаций.

2.4. Непосредственные наблюдения за эволюцией. Быстрая эволюция в природе. Одомашнивание. Эволюционные эксперименты над контролируемыми популяциями. Эволюция патогенов и раковых клеток.

### 3. Макроэволюция.

3.1. Макроэволюция геномов. Эволюционные расстояния. Формула Джукса-Кантора. Гомологии сайтов сегментов последовательностей. Динамика транспозонов. Дегенерация нерекombинирующих хромосом. Эволюция семейств паралогических генов.

3.2. Макроэволюция сложных фенотипов. Адаптивные ландшафты на больших масштабах. Начала теории эволюции сложных адаптаций. Модели происхождения жизни. Возможные эволюционные механизмы возникновения сложности, модулярности и грубости.

3.3. Макроэволюция простых фенотипов. Модификаторы, генетические конфликты и частотно-зависимые адаптивные ландшафты. Эволюция невозаимодействующих особей: фенотипическая пластичность, неинтерактивное поведение, жизненные стратегии, стадии покоя, размер кладки, старение. Эволюция передачи генетического материала: мутабельность, поддержание полового размножения. Эволюция взаимодействий между особями: предупреждающая окраска, агрессия, кооперация и альтруизм. Сложные явления: эволюция адаптивных ландшафтов, происхождения многоклеточности и колониальности, анизогамия и распределение ресурсов между полами, выбор партнеров при размножении, коэволюция предпочтений самок и фенотипов самцов, конфликты между гаметам и полами, конфликты родителей и потомков, эусоциальность.

3.4. Макроэволюция экосистем. Генетика коэволюции. Стазис и динамика Черной Королевы. Локальные адаптации. Эволюция трофических цепей и сетей.

### 3. Образовательные технологии

В качестве образовательных технологий применяются активные образовательные технологии (лекции), а также самостоятельная работа аспирантов под контролем научного руководителя.



#### **4. Учебно-методическое обеспечение самостоятельной работы аспирантов. Оценочные средства для текущего контроля успеваемости, промежуточной аттестации по итогам освоения дисциплины**

Самостоятельная работа подкрепляется учебно-методическим и информационным обеспечением, включающим учебники, учебно-методические пособия, конспекты лекций. Основные виды самостоятельной работы: в читальном зале библиотеки, в домашних условиях с доступом к ресурсам Интернет.

Контроль знаний осуществляется в процессе индивидуальной работы с научным руководителем, а также в процессе участия в аудиторных занятиях (доклады, обсуждения).

#### **5. Учебно-методическое и информационное обеспечение дисциплины**

##### *Основная литература*

1. Дарвин Ч. Происхождение видов (любое издание).
2. Хаубольд Б., Вие Т. Введение в вычислительную биологию. Эволюционный подход. Ижевск: ИКИ, 2013.
3. Maynard Smith, J. Theory of Evolution. 1996 (Canto).
4. Кимура М. Молекулярная эволюция: теория нейтральности. Москва, «Мир», 1985/
5. Payne JL, Wagner A. The causes of evolvability and their evolution. *Nat Rev Genet.* 2019;20(1):24-38. doi: 10.1038/s41576-018-0069-z.
6. Bartha I, di Iulio J, Venter JC, Telenti A. Human gene essentiality. *Nat Rev Genet.* 2018;19(1):51-62. doi: 10.1038/nrg.2017.75.
7. Petrova VN, Russell CA. The evolution of seasonal influenza viruses. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(1):47-60. doi: 10.1038/nrmicro.2017.118.
8. Rancati G, Moffat J, Typas A, Pavelka N. Emerging and evolving concepts in gene essentiality. *Nat Rev Genet.* 2018;19(1):34-49. doi: 10.1038/nrg.2017.74.
9. Koch L. Pathogen genetics: Evolutionary dynamics driving drug resistance. *Nat Rev Genet.* 2017;18(10):578-579. doi: 10.1038/nrg.2017.68.
10. Koch L. Cancer genomics: The driving force of cancer evolution. *Nat Rev Genet.* 2017 Dec;18(12):703. doi: 10.1038/nrg.2017.95.
11. Eme L, Spang A, Lombard J, Stairs CW, Ettema TJG. Archaea and the origin of eukaryotes. *Nat Rev Microbiol.* 2017;15(12):711-723. doi: 10.1038/nrmicro.2017.133.
12. Sommer MOA, Munck C, Toft-Kehler RV, Andersson DI. Prediction of antibiotic resistance: time for a new preclinical paradigm? *Nat Rev Microbiol.* 2017;15(11):689-696. doi: 10.1038/nrmicro.2017.75.
13. Maley CC, Aktipis A, Graham TA, Sottoriva A, Boddy AM, Janiszewska M, Silva AS, Gerlinger M, Yuan Y, Pienta KJ, Anderson KS, Gatenby R, Swanton C, Posada D, Wu CI, Schiffman JD, Hwang ES, Polyak K, Anderson ARA, Brown JS, Greaves M, Shibata D. Classifying the evolutionary and ecological features of neoplasms. *Nat Rev Cancer.* 2017;17(10):605-619. doi: 10.1038/nrc.2017.69.
14. Turajlic S, Swanton C. Implications of cancer evolution for drug development. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(7):441-442. doi: 10.1038/nrd.2017.78.
15. Perdigoto C. Cancer genomics: Tracking cancer evolution. *Nat Rev Genet.* 2017;18(7):391. doi: 10.1038/nrg.2017.43.
16. Heinz E, Domman D. Reshaping the tree of life. *Nat Rev Microbiol.* 2017;15(6):322. doi: 10.1038/nrmicro.2017.51.