

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ

(ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России)



УТВЕРЖДАЮ

Ректор ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
Минздрава России
академик РАН Багненко С.Ф.
10 2023 г.

№ 256-2 от 23.10.2023

**ПРОГРАММА ВСТУПИТЕЛЬНЫХ ИСПЫТАНИЙ в ФГБОУ ВО
ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России для граждан Российской
Федерации, поступающих по программе магистратуры 06.04.01 «Биология»,
профиль: «Медицинские биотехнологии».**

1. Общие положения

1.1. Настоящая Программа вступительных испытаний определяет порядок проведения вступительных испытаний в ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (далее - Университет) для российских граждан, поступающих по программе магистратуры 06.04.01 «Биология», профиль: «Медицинские биотехнологии» (далее - Программа).

1.2. Программа разработана в соответствии с Правилами приёма Университета.

1.3. Программа содержит сведения, касающиеся вступительных испытаний, включая:

а) сведения о вступительном испытании по медицинским биотехнологиям;

б) сведения о критериях оценки ответов поступающих на вступительном испытании.

1.4. Результаты экзамена по медицинским биотехнологиям оцениваются по 100-балльной шкале.

1.5. Программа утверждается приказом ректора Университета и вступает в силу с момента его утверждения ректором Университета. Изменения или дополнения в Программу вносятся в аналогичном порядке.

2. Программа вступительного испытания в виде экзамена по медицинским биотехнологиям

2.1. Вступительное испытание по медицинским биотехнологиям для граждан Российской Федерации, поступающих по программе магистратуры 06.04.01 «Биология», профиль: «Медицинские биотехнологии» проводится в форме устного собеседования. Время, отведенное для подготовки ответов, составляет 60 минут. Общее время экзамена - 90 минут.

2.2. Требования к уровню подготовки по медицинским биотехнологиям.

2.2.1. Поступающие в магистратуру должны владеть знаниями, соответствующие программам бакалавриата по биологии или биотехнологии немедицинских факультетах вузов России или программе специалитета «лечебное дело» медицинских факультетов вузов России.

2.2.2. На вступительном испытании в форме собеседования по медицинским биотехнологиям проверяется объем знаний в области общей генетики, генетике человека, молекулярной биологии, клеточной биологии, основам биоинформатики и геномики.

2.2.3. Система заданий позволяет оценить следующие компетенции, необходимые для обучения по программе магистратуры 06.04.01 «Биология», профиль: «Медицинские биотехнологии»:

Общая генетика

Предмет генетики. Наследственность и изменчивость. Ген, генотип и фенотип. Место генетики среди биологических дисциплин. Значение генетики для решения задач медицины, биотехнологии, экологии и селекции.

Генетическая информация. Локализация генов в хромосомах. Роль цитоплазматических органелл в передаче наследственной информации. Деление клетки. Митоз. Мейоз. Гаметогенез. Синапсис (конъюгация) хромосом. Кариотип.

Нуклеиновые кислоты, их структура, свойства и функции. Генетический код.

Цели и принципы генетического анализа. Наследственный признак. Признаки качественные и количественные, элементарные и комплексные. Принцип анализа единичных признаков.

Методы генетического анализа. Моногибридное и полигибридное скрещивания. Аллели и типы их взаимодействий. Статистический характер расщеплений. Цитологические основы законов наследования. Условия выполнения менделевских закономерностей наследования признаков.

Взаимодействие генов: комплементарность, эпистаз, полимерия (кумулятивная и некумулятивная). Биохимические основы взаимодействия генов. Особенности наследования количественных признаков (полигенное наследование).

Представление о генотипе как сложной системе взаимодействующих генов. Плейотропия.

Типы детерминации пола. Половые хромосомы. Наследование признаков, сцепленных с полом. Наследование при нерасхождении половых хромосом.

Сцепленное наследование признаков. Группы сцепления. Кроссинговер. Множественный кроссинговер. Коинциденция. Интерференция. Линейное расположение генов в хромосомах. Генетические карты. Митотический кроссинговер.

Хромосомная теория наследственности и роль Т. Моргана в ее формировании.

Критерии нехромосомного наследования. Материнский эффект. Пластидная наследственность. Митохондриальная наследственность. Организация геномов хлоропластов и митохондрий. Взаимодействие ядерных и неядерных генов. Инфекционные факторы и неядерная наследственность.

Понятие о наследственной и ненаследственной (модификационной) изменчивости.

Взаимодействие генотипа и окружающей среды. Норма реакции генотипа.

Пенетрантность и экспрессивность.

Комбинативная изменчивость, механизмы ее возникновения и роль в эволюции.

Мутационный процесс. Геномные изменения: полиплоидия (эуплоидия и анеуплоидия). Автополиплоиды. Аллополиплоиды. Межвидовая гибридизация. Хромосомные перестройки. Внутри- и межхромосомные перестройки: делеции, дубликации, инверсии, транслокации, транспозиции. Генные мутации. Классификация генных мутаций.

Генетическая регуляция процессов онтогенеза. Онтогенез как реализация наследственно детерминированной программы развития. Действие генов в раннем эмбриогенезе. Гомеозисные гены. Тканеспецифическая активность генов. Взаимоотношения генов и клеток в морфогенезе.

Генетические процессы в популяциях. Вид и популяция. Частоты фенотипов, генотипов, генов и аллелей. Математические модели в популяционной генетике. Закон Харди-Вайнберга.

Генетическая гетерогенность популяций. Факторы динамики генетического состава популяции: ограничение численности (дрейф генов, эффект «бутылочного горлышка»), мутации, миграции, естественный отбор. Взаимодействие факторов динамики генетической структуры в природных популяциях. Внутрипопуляционный генетический полиморфизм. Генофонд. Генетический груз. Приспособленность. Коэффициент отбора. Роль генетических факторов в эволюции.

Рекомендуемая литература:

Инге-Вечтомов С.Г. Генетика с основами селекции. Санкт-Петербург: Издательство Н-Л, 2015.

Жимулев И.Ф. Общая и молекулярная генетика. Сибирское университетское издательство, 2007 г.

Молекулярная генетика

Структура ДНК. Модель репликации по Уотсону и Крику - полуконсервативный способ репликации ДНК. Взаимодействие генетического подхода с биохимическими и физическими методами в изучение синтеза ДНК у *E.coli*. Роль генетического анализа в исследовании сложных биологических процессов.

Репликационная вилка. Понятие о репликоне. Особенности организации и репликации хромосом про- и эукариот. Основные принципы репликации: матричный процесс, комплементарный, полуконсервативный, однонаправленный (направления роста и полярности цепей ДНК), полунепрерывный - отстающая и лидирующая цепи, необходимость в праймерах. Структура ориджина репликации у *E.coli*. Инициация репликации и расплетание двойной спирали ДНК. Схема событий в вилке репликации. Полигенный контроль процесса репликации. Представление о функциях основных белков, принимающих участие в репликации ДНК. Репликация и метилирование ДНК. Роль метилазы Dam у *E.coli*. Другие типы синтезов ДНК.

Генетическая рекомбинация. Межмолекулярная и внутримолекулярная рекомбинация ДНК. Типы рекомбинации: гомологичная или общая рекомбинация (кроссинговер), сайт-специфическая рекомбинация, транспозиция, незаконная рекомбинация. Общая схема кроссинговера. Эктопическая рекомбинация - частный случай гомологичной рекомбинации. Образование делеций и дубликаций в результате эктопической рекомбинации (межмолекулярная и внутримолекулярная рекомбинация). Биологическое значение гомологичной рекомбинации и эктопической рекомбинации в частности. Молекулярные механизмы рекомбинации. Генетический контроль и энзимология общей рекомбинации у *E.coli*, роль белка RecA. Сайт-специфическая рекомбинация: схема интеграции и исключения ДНК фага лямбда. Структура рекомбинационных сайтов attP и attB.

Генетический анализ у прокариот. Особенности микроорганизмов как объекта генетических исследований. Основные термины: штамм, дикий тип, клон, клонирование как метод генетического анализа в культуре микроорганизмов. Методы, применяемые в генетическом анализе у бактерий и бактериофагов: клональный анализ, метод селективных сред, метод отпечатков и др. Генетические элементы бактериальной клетки: хромосома, плазмиды, профаги, мигрирующие элементы. Организация генетического аппарата у бактерий (топология бактериальных геномов). Общее представление о плазидах и их разнообразии. Строгий и ослабленный контроль репликации. Плазмиды конъюгативные и неконъюгативные. Плазмиды с узким и широким кругом хозяев. Гены устойчивости к антибиотикам. Характеристика плазмид ColE1, F-фактора, RK2, RSF1010.

Процессы передачи генетической информации у бактерий, приводящие к рекомбинации генетического материала, и их особенности. Конъюгация у бактерий. Структура F-фактора. Перенос конъюгативных плазмид на примере F-фактора у *E. coli*. Схема интеграции F-фактора в хромосому. Схема переноса хромосомных генов при конъюгации. Рекомбинация после Hfr-конъюгации. Кольцевая карта хромосомы *E. coli*. Трансдукция у бактерий. Общее представление о бактериофагах. Фаги вирулентные и умеренные, размножение фагов, литический и лизогенный циклы. Профаг, лизогенные клетки. Лизогенная (фаговая) конверсия – пример горизонтального переноса генов. Механизм общей трансдукции. Схема интеграции фага λ в хромосому *E. coli* и образование трансдуцирующего фага. Специфическая трансдукция, опосредованная фагом λ . Трансформация. Компетентность, стадии трансформации. Генетическая рекомбинация при трансформации. Использование трансформации для картирования генов.

Транспозиция. Схема строения подвижных элементов и их инсерции в ДНК-мишень. Роль подвижных элементов в регуляции генного действия и в хромосомных перестройках. Подвижные элементы прокариот: классификация, структурная организация IS-элементов, составных и несоставных (комплексных) транспозонов, генетический контроль и основные механизмы транспозиции (консервативный и репликативный). Роль подвижных элементов и плазмид в горизонтальном переносе генов у прокариот. Подвижные элементы эукариот. Ac и Ds-элементы у кукурузы как представители эукариотических элементов класса II (ДНК-транспозонов). Подвижные элементы эукариот: ретротранспозоны (ретроэлементы). Механизм транспозиции ретротранспозонов. Типы ретроэлементов. Структурная организация LTR-ретротранспозонов. Сравнительная характеристика не-LTR ретротранспозонов SINE и LINE. Геномы и ретротранспозоны. Биологическая роль подвижных элементов в онтогенезе и филогенезе. Использование подвижных элементов.

Генетический контроль мутационного процесса. Проблемы стабильности генетического материала. Основные повреждения ДНК. Эндогенные и экзогенные ДНК-повреждающие факторы. Повреждения ДНК и их основные следствия: возникновение мутаций и гибель клетки. Повреждение ДНК – неотъемлемый аспект жизни в биосфере.

Генетический код и его свойства. Точечные мутации. Замены оснований: транзиции и трансверсии. Точечные мутации в кодирующих участках на молекулярном уровне: молчание мутации, миссенс-мутации нейтральные (неконсервативные) и радикальные (неконсервативные), нонсенс-мутации, мутации со сдвигом рамки считывания (frameshift). Генетический контроль мутационного процесса. Темпы спонтанного мутирования.

Механизмы спонтанного мутагенеза: роль генетических процессов (репликация, репарация, рекомбинация). Гены мутаторы и антимутаторы. Связь мутабельности с

функциями аппарата репликации. Ошибки репликации, приводящие к инсерциям и делециям.

Понятие о мутагенных индуцибельных путях репарации. Мутагенез, опосредованный через процессы рекомбинации. Механизмы спонтанного мутагенеза: химическая модификация оснований ДНК и их утрата, окислительные нарушения ДНК. Механизмы автономной нестабильности генома, роль мобильных генетических элементов. Гипермутабельные гены.

Индукцированный мутагенез. Химические агенты. Механизмы действия аналогов оснований, интеркалирующих агентов, алкилирующих агентов, соединений, реагирующие с ДНК непосредственно или после метаболических превращений. Понятие о мутагенных индуцибельных путях репарации; УФ-мутагенез. Физические агенты: УФ-излучение и ионизирующее излучение. Мутагенность и канцерогенность.

Гены-супрессоры опухолей у человека (ген p53).

Генетический контроль репарационных процессов. Основные ферменты, участвующие в репарации (эндонуклеазы, экзонуклеазы, ДНК-полимеразы, ДНК-лигаза, хеликазы). Репарация ДНК путем прямого восстановления нарушений. Генетический контроль и механизмы эксцизионной и пострепликативной репарации. Вырезание поврежденных оснований. Вырезание нуклеотидов. Репарация неспаренных оснований. Эксцизионная репарация и гены-мутаторы. Пострепликативная рекомбинационная репарация. Понятие о мутагенных индуцибельных путях репарации. SOS-репарация у *E. coli* и её генетический контроль. Роль репарационных систем в поддержании стабильности генетического аппарата в филогенезе и онтогенезе.

Молекулярные механизмы регуляции действия генов. Уровни регуляции экспрессии генов. Хроматин. Эухроматин и гетерохроматин. Динамичная структура хроматина. Изменение экспрессии генов, ассоциированное с ацетилированием гистонов. Метилирование ДНК и его роль в регуляции экспрессии генов. Системы метилирования и наследование паттернов метилирования.

Регуляция на уровне транскрипции. Принципы регуляции действия генов у прокариот. Принципы негативного и позитивного контроля; регуляторные белки, индукторы, корепрессоры и ингибиторы. Схема строения и функционирования прокариотического гена. Оперонные системы регуляции (теория Жакоба и Моно). Принципы негативного и позитивного контроля на примере лактозного оперона *E. coli*. Генетический анализ лактозного оперона. Полярные мутации у прокариот и их связь с оперонной организацией генов и особенностью транскрипции и трансляции. Принципы регуляции действия генов у эукариот. Схема строения и функционирования эукариотического гена, кодирующие и некодирующие гены. Связь между сложностью организмов, размером геномов, размером генов и межгенных участков. Посттранскрипционный процессинг РНК. Альтернативный сплайсинг и его роль.

Регуляторные РНК. Регуляторные РНК у бактерий, которые функционируют посредством спаривания с мРНК (антисмысловые РНК), – посттранскрипционный уровень регуляции. Использование антисмысловых РНК в функциональном анализе у про- и эукариот. Некодирующие РНК у эукариот. РНК-интерференция и РНК-сайленсинг. Малые регуляторные РНК (siRNA и miRNA) у эукариот, их сходства и различия. РНК-интерференция как один из механизмов регуляции действия генов у эукариот с помощью малых РНК. РНК-интерференция: основные свойства и механизм. Источники двуцепочечной РНК и биологическая роль РНК-интерференции. РНК-интерференция как инструмент функциональной геномики. Образование и основная функция miRNA. Связь между генетическим контролем и механизмами функционирования miРНК и siРНК. Механизм действия малых РНК и характер спаривания РНК-мишенью. Основные активности малых регуляторных РНК: пост-

транскрипционное разрезание мРНК-мишени, трансляционная репрессия мРНК, транскрипционный сайленсинг. Гены miРНК и их локализация. Биологическая роль miРНК и их использование в диагностике.

Многообразие механизмов посттрансляционной регуляции генного действия: роль пептидаз, шаперонов и ковалентной модификации белков у про- и эукариотических организмов.

Рекомендуемая литература:

Инге-Вечтомов С.Г. Генетика с основами селекции. Санкт-Петербург: Издательство Н-Л, 2015.

Жимулев И.Ф. Общая и молекулярная генетика. Сибирское университетское издательство, 2007 г.

Клаг У.С., Каммингс М.Р., Спенсер Ш.А., Палладино М. А. Основы генетики. Техносфера, 2016

Кребс Дж., Голдштейн Э., Килпатрик С. Гены по Льюису М.: Лаборатория знаний, 2017.

Молекулярная биология

Транскрипция и посттранскрипционные преобразования РНК.

Транскрипция у прокариот. Особенности структуры РНК-полимеразы. РНК полимеразы *E.coli*: минимальный фермент и холофермент. Транскрипционные факторы. Сборка преинициаторного комплекса, освобождение промотора и элонгация. Стадии транскрипционного цикла. Сверхспирализация и транскрипция. Промоторы и роль сигма-фактора в узнавании промоторов. Сигма 54. "Эукариотические элементы" в регуляции транскрипции. Терминация транскрипции у прокариот. Узнавание ДНК белками в прокариотических системах. Роль структурного мотива "спираль-поворот-спираль" в узнавании белками нуклеотидной последовательности. Репрессор и Сго-белок. Аллостерический контроль связывания белков с ДНК.

Транскрипция у эукариот. Базальная транскрипция, факторы транскрипции. Понятие о *cis*-действующих элементах. Трансактивация транскрипции. Энхансеры и сайленсеры. "Модули" последовательностей ДНК, узнаваемые специфическими белками. Роль "обратной генетики" в развитии представлений о регуляции транскрипции у эукариот. Белковые домены, узнающие специфические последовательности ДНК. Гемеодомен и гены - селекторы. "Лейциновые молнии", "цинковые пальцы". Рецепторы гормонов, типы, особенности узнавания ДНК. Рецепторы-сироты. Ретиноевая кислота. Элементы консерватизма в системах регуляции транскрипции. Внешние сигналы, активирующие транскрипцию генов. Передача сигналов. Семейства протоонкогенов: Jun, Fos. Транскрипционные факторы в развитии многоклеточных организмах, понятие о морфогенах.

Структурная организация нуклеосом. Нуклеосомы и транскрипция. Модификации генов и динамическая структура хроматина. Представление о перемоделировании хроматина. Роль нуклеосомных структур в активации экспрессии генов.

Процессинг РНК. Особенности процессинга, интроны, сплайсинг. Классификация интронов. Интроны группы I; особенности структуры и механизмы сплайсинга. Рибозимы, их специфичность. Интроны группы II; механизм сплайсинга. Сплайсинг пре-мРНК в ядре, роль малых ядерных РНК и белковых факторов, сплайсосома. Особенности процессинга тРНК и рРНК бактерий. РНКазы Р как рибозим. Транс-сплайсинг, его распространение. Альтернативный сплайсинг. Редактирование РНК, молекулярные механизмы.

Компартментализация эукариотического ядра. Ядрышко и другие ядерные компартменты. Транскрипционные и репликационные фабрики. Позиционирование интерфазных хромосом в клеточном ядре.

Биосинтез и посттрансляционная модификация белков. Общая схема биосинтеза белка. Роль РНК. Информационная РНК, ее структура, функциональные участки. Расшифровка и общие свойства генетического кода.

Рибосомы, их локализация в клетке. Прокариотический и эукариотический типы рибосом. Последовательное считывание мРНК рибосомами, полирибосомы. Стадии трансляции. Химические реакции и общий энергетический баланс биосинтеза белка. Морфология рибосом, рибосомные РНК, их виды, структура. Структурные домены и компактная укладка молекул РНК. Значение рибосомной РНК. Рибосомные белки, их разнообразие, белковые комплексы, их взаимодействие с рибосомальной РНК. Четвертичная структура рибосомы. Структурные превращения рибосом. Диссоциация рибосом на субъединицы.

Фолдинг белков. Котрансляционное сворачивание белков. Роль шаперонов. Посттрансляционные модификации белков. Образование дисульфидных связей, йодирование и сульфирование остатков тирозина. Образование остатков карбоксиглутаминовой кислоты. Фосфорилирование белков. Липопротеины. Пренилирование белков. Ограниченный протеолиз. Каскады фосфорилирования и протеолиза в клеточной сигнализации. Белковый сплайсинг, его механизм, Процессы N- O- и N-S - ацильных перестроек, трансэстерификация. Биологическое значение белкового сплайсинга.

N- и O-гликозилирование белков, особенности процессов, гликопротеины. Физиологическое значение углеводного компонента. Углеводные сигналы сортировки белков. Обратимое гликозилирование цитоплазматических белков. Лектины. Строение и классификация лектинов. Лектины бактерий и растений. Функция тканевой адгезии. Бактериальные токсины. Время жизни белковых молекул.

Рекомендуемая литература:

Альбертс Б. и др. «Молекулярная биология клетки» В 3 т. R&D Dynamics, 2013.

Разин С.В., Быстрицкий А.А. «Хроматин: упакованный геном». Бином, 2009.

Спирин А.С. Молекулярная биология. Рибосомы и биосинтез белка. М., Лаборатория знаний, 2019.

Основы генетической и геномной инженерии

Теоретические основы генетической инженерии. Задачи и методология генетической инженерии. Схема типичного эксперимента.

Системы рестрикции и модификации ДНК. Характеристика рестриктаз II типа. Рестрикционные фрагменты.

Синтез и клонирование кДНК. Синтез первой цепи кДНК. Синтез второй цепи кДНК. Праймеры для синтеза первой и второй цепей кДНК. Метилирование кДНК. Клонирование кДНК. Использование синтетических линкеров и адапторов при клонировании кДНК. Библиотеки кДНК.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР). Основы ПЦР. Использование ПЦР для получения и анализа рекомбинантных молекул ДНК. Ассиметричная ПЦР. Амплификация фрагментов ДНК с неизвестной последовательностью нуклеотидов (инверсная ПЦР). Сайт-специфическая ПЦР. Клонирование ПЦР-фрагментов. Векторы для клонирования ПЦР-фрагментов. Использование ПЦР для секвенирования ДНК. Применение ПЦР в генетическом анализе.

Методы отбора и анализа рекомбинантных молекул ДНК. Понятие о векторах. Основные и дополнительные свойства векторов. Векторы на основе плазмид, ДНК фагов и искусственных хромосом. Клонирование в генетической инженерии. Методы отбора, основанные на фенотипическом различии рекомбинантных и нерекомбинантных клонов. Метод прямого отбора рекомбинантных клонов по фенотипической комплементации. Клонирование с инсерционной инактивацией. Ген *lacZ E.coli* как маркер при клонировании. Векторы прямой селекции рекомбинантных клонов.

Методы, основанные на гибридизации нуклеиновых кислот. Принципы гибридизации нуклеиновых кислот. Гибридизация нуклеиновых кислот в смешанных фазах. Способы переноса нуклеиновых кислот на мембранные фильтры: гибридизация в пятнах ("dot-blotting"), гибридизация колоний и фаговых бляшек *in situ*, капиллярный перенос ДНК по Саузерну (Southern-blotting) и РНК (Northern-blotting), другие способы переноса ДНК на мембраны. Способы введения метки в нуклеиновые кислоты. Радиоактивные и нерадиоактивные метки. Методы выявления меченых нуклеиновых кислот.

Методы определения первичной структуры. Автоматическое секвенирование ДНК.

Перенос белков на мембраны (Western-blotting). Иммунологические методы анализа рекомбинантных клонов.

Методы введения рекомбинантных молекул в клетки различных организмов. Трансформация *E.coli* плазмидной ДНК. Основы генетической инженерии растений. Ti-плазмиды *Agrobacterium tumefaciens*: структурно-функциональная организация и использование для трансформации клеток растений. Технология получения трансгенных растений. Основы генетической инженерии животных. Векторы клонирования для животных. Введение генов в зародышевые и соматические клетки животных. Методические подходы получения трансгенных животных. Трансгенные животные как биореакторы.

Значение генетической инженерии для решения задач биотехнологии, сельского хозяйства, медицины и различных отраслей народного хозяйства. Использование методов генетической инженерии для изучения фундаментальных проблем генетики и других биологических наук. Социальные аспекты генетической инженерии. Этические проблемы получения и использования трансгенных животных. Генетически модифицированные продукты питания – проблема ГМО.

Рекомендуемая литература:

Рыбчин В.Н. Основы генетической инженерии. Издательство СПбГТУ, 1999.

Щелкунов С.Н. Генетическая инженерия. Сибирское университетское издательство. 2004.

Журавлева Г.А. Генная инженерия в биотехнологии. Издательство: Эко-Вектор, 2016 г.

Генетика человека

Основные направления исследований в генетике человека. Генетика человека как фундаментальная и прикладная наука. Человек как объект генетических исследований: преимущества и недостатки. Методы генетики человека. Генеалогический метод. Близнецовый метод. Популяционно-генетический метод. Цитогенетический метод. Биохимические методы. Иммуногенетические методы. Молекулярно-генетические методы.

Хромосомы человека. Нормальный кариотип человека. Структура и функции хромосом. Аутосомы и половые хромосомы. Механизмы инактивации X-хромосомы. Аномалии числа хромосом: полиплоидия, анеуплоидия, миксоплоидия. Клиническая картина хромосомных болезней. Структурные аномалии хромосом. Микроделеции

аутосом и X-хромосомы. Делеции концевых сегментов хромосом. Однородительские дисомии человека. Хромосомный импринтинг.

Генетическое картирование у человека. Этапы идентификации генов: генетическое картирование, молекулярное (физическое) картирование, клонирование, секвенирование. Сравнение цитологической, генетической и физической карт генома человека. Анализ генетического сцепления на основе частот рекомбинации. Метод максимального правдоподобия (компьютерные программы LIPED, CRIMAP, LINKAGE). Поиск специфических нуклеотидных последовательностей и продуктов их экспрессии в гибридах соматических клеток человека и грызунов, содержащих одну или несколько хромосом (фрагментов хромосом) человека. Ассоциации заболеваний с определенными хромосомными. Молекулярное картирование. Биоинформатический и молекулярный анализ. Проблемы картирования генов. Картирование генов комплексных признаков. Метод идентичных по происхождению аллелей (IBD), ассоциации в популяциях и семьях, опыты на модельных объектах.

Структурная и функциональная геномика человека. Общая характеристика генома человека. Митохондриальный геном. Ядерный геном. Гены человека: структурно-функциональная организация. Типы генных кластеров и эволюционные механизмы их образования. Мультигенные семейства. Псевдогены. Мобильные элементы в геноме человека. Геномные проекты.

Генетика развития, старения и продолжительности жизни человека. Генетический анализ эмбриогенеза. Критические периоды эмбриогенеза. Врожденные пороки развития и тератогены (лекарственные препараты, никотин, алкоголь, инфекции, радиация). Генетика старения. Болезни раннего старения. Генетика продолжительности жизни. Генетические и эпигенетические механизмы, контролирующие процесс старения.

Мутационный процесс у человека. Мутации и полиморфизмы. Зависимость частоты возникновения мутаций от возраста и пола. Фенотипические эффекты хромосомных и геномных мутаций на разных стадиях онтогенеза. Соматические мутации как фактор развития опухолей. Соматические мутации и процесс старения. Влияние мутаций в различных генах на возраст начала проявления заболевания. Методы идентификации и диагностики мутаций. Разработка молекулярных тестов для идентификации известных мутаций.

Классификация моногенных болезней человека. Гено- и фенкопии болезней. Неполная пенетрантность и варьирующая экспрессивность патологии. Молекулярные основы наиболее частых моногенных заболеваний. Болезни геномного импринтинга. Болезни экспансии микросателлитных повторов. Митохондриальные болезни.

Полигенные и мультифакториальные болезни человека. Вклад факторов среды в развитие болезни. Распространенные мультифакториальные заболевания: сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, бронхолегочные заболевания, язвенная болезнь, онкологические заболевания. Клинический полиморфизм и гетерогенность мультифакториальных заболеваний. Факторы риска развития заболеваний. Молекулярные основы распространенных мультифакториальных болезней.

Популяционно-генетический анализ у человека. Использование закона Харди-Вайнберга в медико-генетических популяционных исследованиях. Генетический полиморфизм в популяциях человека и индивидуальные патологические реакции на факторы среды (экогенетические болезни). Доказательства наличия естественного отбора у человека.

Генетика человека и медицина. Наследственность и биотрансформация (фармакодинамика) лекарственного препарата. Клинически выраженные патологические реакции на лекарства. Механизмы толерантности к лекарствам.

Фармакогенетика – изучение наследственных различий в реакциях организма на лекарства. Фармакогенетика и наследственные заболевания. Предиктивная медицина. Ранняя профилактика, лечение и диагностика, основанные на индивидуальном подходе к каждому больному. Медико-генетическое консультирование: основные этапы. Понятие о первичной и вторичной профилактике наследственных болезней. Просеивающие программы диагностики болезней у новорожденных. Болезни, доступные для генетического тестирования.

Методы коррекции наследственной патологии. Этические и социальные вопросы генетики человека и медицинской генетики. Генотерапия *in vivo* и *ex vivo*. Генотерапия при коррекции различного типа наследственных и ненаследственных патологий. Моногенные заболевания, поддающиеся генотерапии. Успехи генотерапии. Проблемы генотерапии и генетическая безопасность. Оценка генетического риска при генотерапии. Основные этические принципы генетики: доступность медико-генетической помощи, автономия личности, добровольное согласие на проведение обследований и процедур.

Рекомендуемая литература:

Спейчерс М.Р., Антонаракис С.Е., Мотулски А.Г. Генетика человека по Фогелю и Мотулски. Проблемы и подходы. С.-П.: Издательство Н-Л, 2014 г.

Бочков Н.П. Клиническая генетика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

Иванов В.И. Генетика. М.: Академкнига ИКЦ, 2008.

Биоинформатика и основы геномики

Биологические базы данных. Центры биологических баз данных. Реферативные базы данных и поиск научной литературы. Базы данных нуклеотидных последовательностей. Базы данных белковых последовательностей. Базы данных трехмерных структур. Базы данных химических соединений. Геномные базы данных. Базы данных геном-фенотип. Базы данных взаимодействий, сигнальных путей. Базы данных результатов секвенирования. Базы данных заболеваний и медицинской информации. Базы данных по экспрессии генов/гистологии. Таксономические базы данных.

Сравнение последовательностей. Точечная матрица сходства. Матрицы замен (РАМ, *Block*, *DTT* и др.). Динамическое программирование, локальное и глобальное выравнивание, алгоритмы Нидлмана-Вунша и Смита-Уотермана. Множественные выравнивания. Экспресс-методы сравнения последовательностей. Значимость выравнивания. Множественное выравнивание аминокислотных и нуклеотидных последовательностей, динамическое программирование и его недостатки. Визуализация выравниваний: профили. Связь между числом мутаций и числом консервативных позиций в множественном выравнивании. Скрытые марковские модели (СММ). Задачи СММ: задача оценки, задача дешифровки, задача обучения. Алгоритм прямого-обратного хода. Оценка множественного выравнивания. Проблемы множественного выравнивания при большом числе замен.

Филогенетические деревья. Методы кластеризации и филогенетические деревья. Прогрессивное выравнивание. Итеративное выравнивание. Модели эволюции. Филогенетические деревья: переменная скорость эволюции и притяжение длинных ветвей, методы проверки. Скобочная формула.

NGS-методы секвенирования генома. Сравнение технологий секвенирования. Сборка генома. Цели, задачи, подходы. Сборка генома *de-novo*: Основные проблемы, стоящие перед сборщиком: ошибки секвенирования, повторы, естественный полиморфизм, контаминация образца. Влияние длины прочтения и покрытия на качество сборки.

Оценка качества сборки. Источники ошибок в сборках. Картирование прочтений и алгоритмы, лежащие в его основе.

Анализ экспрессии генов из данных NGS. Понятие дифференциальной экспрессии. Особенности подсчета числа прочтений, приходящихся на ген. Статистические методы обнаружения дифференциальной экспрессии. Алгоритм DEseq2. Способы представления результатов: volcano plot, MA plot. Анализ альтернативного сплайсинга. GO категории, обогащение GO категориями.

Проблемы аннотации последовательностей. Методы поиска генов и кодирующие потенциалы. Периодичность кодирующих последовательностей. Применение марковских моделей, нейронных сетей и теории информации для поиска генов. Сайты для аннотации нуклеотидных последовательностей. Проблема аннотации бактериальных генов. Недостатки существующих систем аннотации. Система аннотации бактериальных генов, основанная на филогенетической группировке. Мутации в генах типа «сдвиг рамки считывания» и «склеек» генов. Математические методы и алгоритмические подходы для поиска этих мутаций. Классы триплетной периодичности в генах. Базы данных и web-сайты для поиска склеек и сдвигов рамки считывания.

Объекты и методы структурной биоинформатики. Уровни структурной организации белков и нуклеиновых кислот (НК). Типы вторичной структуры белков и НК. Структура РНК и теория узлов. Разнообразие структур биомолекул. Неупорядоченные белки. Эволюция и консервативность структуры белков, классификация структур белков, поиск белков со схожим типом укладки. Структурная геномика. Предсказание структуры белков. Предсказание вторичной структуры и искусственные нейронные сети. Гидрофобность: энтропийная природа и методы определения. Профили гидрофобности и предсказание топологии белка. Моделирование структуры на основании гомологии. Алгоритмы распознавания пространственной укладки белка (фолда), протягивание. Радиальные функции распределения как способ оценки качества упаковки пространственных структур. Лейциновая застежка и предсказание суперспиралей. Прионные белки.

Рекомендуемая литература:

Леск А. Введение в биоинформатику / М.: БИНОМ. Лаб. знаний, 2017.

Бенхэм К.Дж., Блейсделл Б.Э., Буркс К. и др. Математические методы для анализа последовательностей ДНК / М.: Мир, 1999.

Рапанорт Д.К. Искусство молекулярной динамики. Ижевск: Ин-т компьютер. исслед., 2012.

2.3. Оценка вступительного испытания по медицинским биотехнологиям осуществляется по следующим правилам:

Билеты для вступительного испытания содержат по 4 вопроса по темам: общая генетика, молекулярная биология, молекулярная генетика, основы генетической и геномной инженерии, биоинформатика, основы геномики, генетика человека, эволюционное учение. Ответ на каждый вопрос оценивается величиной 25 баллов. За каждую ошибку в ответе оценка снижается на 1-5 баллов в зависимости от значимости ошибки. Кроме того, оценивается полнота ответа – оценка снижается в случае отсутствия обязательной информации по вопросу с учётом объема и значимости отсутствующей информации (отсутствие ответа или ответ не на вопрос оценивается величиной 0 баллов). Суммарное количество баллов при устном ответе на экзаменационные вопросы составляет 100.

Дополнительно помимо устного ответа оцениваются достижения абитуриента в области науки в баллах по следующим критериям:

- Соавторство в статье (первый автор или автор для связи) - 25 баллов
- Соавторство в статье (не первый автор и не автор для связи) - 15 баллов
- Устный доклад на конференции - 10 баллов
- Постерный доклад - 5 баллов
- Тезисы конференции - 5 баллов
- Стажировки и курсы повышения квалификации - 5 баллов
- участие в грантах (руководитель) - 25 баллов
- участие в грантах (исполнитель) - 10 баллов
- награды, премии, субсидии за последние 5 лет - 5 баллов
- опыт работы в научно-исследовательской, клинической лаборатории - 5 баллов за каждый год работы

Результаты личных достижений предоставляются в виде распечатанных копий с личной подписью испытуемого и прикладываются к протоколу экзамена.

2.4. Оценка ответов на устные экзаменационные вопросы в баллах:

25 баллов: ответ на 1 вопрос полный, логически выстроенный, аргументированный, показано глубокое знание и понимание не только биологических понятий и теорий, но и внутрипредметных и межпредметных связей; интегративный подход к объяснению явлений. Отсутствуют недочёты в изложении материала и в оформлении работы.

24 балла: ответ полный, логически выстроенный, аргументированный, показано глубокое знание и понимание не только биологических понятий и теорий, но и внутрипредметных и межпредметных связей; интегративный подход к объяснению явлений. Присутствует малозначимое замечание к изложению материала.

23 балла: ответ полный, логически выстроенный, аргументированный, показано глубокое знание и понимание не только биологических понятий и теорий, но и внутрипредметных и межпредметных связей; интегративный подход к объяснению явлений. Возможно наличие одной несущественной ошибки.

22 балла: ответ полный, логически выстроенный, аргументированный, показано глубокое знание и понимание не только биологических понятий и теорий, но и внутрипредметных и межпредметных связей; интегративный подход к объяснению явлений. Возможно наличие 2-х недочётов.

21 балл: ответ полный, логически выстроенный, аргументированный, показано глубокое знание и понимание не только биологических понятий и теорий, но и внутрипредметных и межпредметных связей; интегративный подход к объяснению явлений. Возможно наличие 3-х недочётов (несущественных ошибок).

20 баллов: ответ полный, логически выстроенный, аргументированный, показано глубокое знание и понимание не только биологических понятий и теорий, но и внутрипредметных и межпредметных связей; интегративный подход к объяснению явлений. Возможно наличие 4-5 недочётов (не более 5).

19 баллов: ответ полный, логически выстроенный, аргументированный, показано глубокое знание и понимание биологических понятий и теорий. Не прослеживается

знание внутрипредметных связей. Возможно нарушение логики построения ответа, наличие нескольких несущественных недочётов.

18 баллов: ответ полный, аргументированный. Показано знание и понимание биологических понятий и теорий. Возможно нарушение логики построения ответа, наличие нескольких несущественных недочётов или ошибок в биологических терминах.

17 баллов: ответ полный, но недостаточно аргументированный, с нарушением логики. Показано знание биологических понятий и теорий. Возможно наличие 5-6 несущественных ошибок.

16 баллов: ответ полный, но недостаточно аргументированный, с нарушением логики. Показано знание и понимание биологических понятий, теорий, не прослеживаются внутрипредметные связи. Возможно наличие нескольких недочётов. Возможно наличие 1 биологической ошибки, если в ответах на другие вопросы прослеживается владение соответствующими умениями.

15-14 баллов: ответ недостаточно полный (не приведены все положения общей характеристики типа, класса животных, не изложены все функции системы органов, нет всех положений какой-либо теории и т.д.). Возможно наличие нескольких существенных 1-2 ошибок или нескольких недочётов (но не более 3).

13-12 баллов: ответ недостаточно полный (не приведены все положения общей характеристики типа, класса животных, не изложены все функции системы органов, нет всех положений какой-либо теории и т.д.). Возможно наличие нескольких существенных 2-3 ошибок или более 2-х недочётов.

11-10 баллов: задание выполнено менее чем на половину, при этом даны основные понятия и определения. Допустимо нарушение логики ответа. Не приведены все положения какой-либо теории, общая характеристика типа или класса животных изложена не полностью, допущены существенные 3-4 ошибки.

9-8 баллов: задание выполнено менее чем на половину, но при этом даны основные понятия и определения. Допущено нарушение логики ответа. Допущены существенные 3-4 ошибки и более 2-х недочётов.

7-6 баллов: ответ содержит только некоторые сведения по вопросу билета, допущены 4 существенные биологические ошибки, дана неверная трактовка биологических понятий.

5-4 балла: ответ содержит только некоторые, не связанные между собой, сведения по вопросу билета, допущены существенные биологические ошибки, дана неверная трактовка биологических понятий.

3-2 балла: ответ содержит отрывочные сведения по вопросу билета, не приведены требуемые определения, дана неверная трактовка биологических понятий, допущены грубые биологические ошибки. В вопросе по генетике не приведены схемы скрещиваний, неверно написаны генотипы родителей и потомства, гаметы и т.д.

1 балла: Ответ не соответствует вопросу из билета.

0 баллов: к ответу на вопрос поступающий не приступал.

2.5. Примерные типы заданий и дополнительная рекомендуемая литература:

Вариант билета 1

1. Транскрипция у прокариот. Особенности структуры РНК-полимеразы.
2. Примеры моногенных заболеваний, поддающиеся генотерапии.
3. Принципы наследования генетической информации, кроссинговер.
4. Основы сайт-специфической рекомбинации.

Вариант билета 2

1. Место генетики среди биологических дисциплин. Значение генетики для решения задач медицины, биотехнологии, экологии и селекции.
2. Информационная РНК, ее структура, функциональные участки.
3. Модели эволюции. Филогенетические деревья: переменная скорость эволюции и притяжение длинных ветвей, методы проверки.
4. Полигенные и мультифакториальные болезни человека, их клинический полиморфизм и гетерогенность.

Дополнительная литература:

1. Быков В.Л. Цитология и общая гистология. СПб, 2013. 315 с.
2. Ченцов Ю.С. Цитология с элементами цитоплазматической патологии. М.: Издательство «Медицинское информационное агентство», 2010. 368 с.
3. Инге-Вечтомов С.Г. Генетика с основами селекции. Санкт-Петербург: Изд. Н-Л. 2010 – 720 с.
4. Гистология, эмбриология, цитология: учебник / Ю.И. Афанасьев, Н.А. Юрина, Е.Ф. Котовский и др.; под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 800 с.
5. Стволовые клетки: учеб.-метод. пособие / Н.И. Мезен, З.Б. Квачева, Л.М. Сычик. Минск: 6. БГМУ, 2014. 62 с.
7. Спирин, А. С. Молекулярная биология: рибосомы и биосинтез белка. М.: Академия, 2011. 496 с.
9. Молекулярная биология / Коничев, А.С. Москва: Академия, 2012. 400 с.
10. Молекулярная биология клетки: в 3-х томах / Б. Альбертс, А. Джонсон, Д. Льюис и др. Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», Институт компьютерных исследований, 2013. 1028 стр.
11. А.А. Ярилин. Иммунология. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с. Главы 1-3.
12. Иммунология по Ярилину: учебник / под ред. С.А. Недоспасова, Д.В. Купраша. М, 2021, 808. 13. Главы 1-3.
14. Гистология, цитология и эмбриология: Учебник / С.Л. Кузнецов, Н.Н. Мушкамбаров. 3-е изд., испр. и доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. 640 с.
15. Барреси М. Дж. Ф. Биология развития / М. Дж. Ф. Барреси, С. Ф. Гилберт; пер. с англ. под ред. д-ра биол. наук А. В. Васильева. М.: Лаборатория знаний, 2022. 800 с: Раздел «Стволовые клетки: ниши стволовых клеток и их потенциал».

Согласовано:

Декан факультета
фундаментальной медицины

Проректор по учебной работе

Моисеев И.С.

Яременко А.И.