

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)



№ 334 от 24.10.25

**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 виде конкурса портфолио в сочетании с устным собеседованием. Время, отведенное для подготовки ответов при устном собеседовании, составляет 60 минут. Общее время экзамена - 90

минут.

2.2 Требования к портфолио, подаваемого на конкурс

2.2.1. Портфолио включает четыре обязательных раздела: 1) мотивационное письмо, 2) научные достижения, 3) учебные достижения, 4) опыт работы по профессии. Четыре раздела портфолио оцениваются независимо.

2.2.2. Научные достижения включают доклады на конференциях, публикации в рецензируемых изданиях, свидетельства о регистрации интеллектуальной собственности, участие в грантах в качестве исполнителя или руководителя.

2.2.3. Опыт работы учитывается только для опыта работы на должностях, требующих высшего (бакалавриат или специалитет) образования согласно профессиональным стандартам.

2.3. Требования к уровню подготовки по медицинским биотехнологиям для устного собеседования.

2.3.1. 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.

2.3.2. 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.

2.3.3. 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, дупликации, 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 дупликаций 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 плазмидах 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: молчащие 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: посттранскрипционное 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 Сю-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 карбоксиглютаминной кислоты. Фосфорилирование белков. Липопротеины. Пренирование белков. Ограниченный протеолиз. Каскады фосфорилирования и протеолиза в клеточной сигнализации. Белковый сплайсинг, его механизм, Процессы N- O- и N-S - ацильных перестроек, трансэтерификация. 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 меченных 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 фенокпии 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, Blosum, JTT 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 биомакромолекул. 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.

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

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

Суммарная оценка вступительных испытаний формируется на основании следующих компонентов:

2.4.1 Научные достижения портфолио.

Научные достижения оцениваются максимально в 25 баллов.

Достижение	Количество баллов за 1 единицу	Максимальное количество баллов
Доклады на российских или зарубежных конференциях первым докладчиком*	3	15
Доклады на российских или зарубежных конференциях первым со-докладчиком*	2	15
Полнотекстовая статья в журналах Scopus Q1 первым или последним автором**	25	25
Полнотекстовая статья в журналах Scopus Q2-Q4 первым или последним автором**	15	25
Полнотекстовая статья в журналах Scopus Q1 соавтором**	10	20
Полнотекстовая статья в журналах Scopus Q2-Q4 соавтором**	5	20
Полнотекстовая статья в журналах ВАК К1-К2 первым или последним автором**	10	20
Полнотекстовая статья в журналах ВАК	5	15

К1-К2 соавтором**		
Полнотекстовая статья в журналах ВАК К3 или в журналах, не входящих в список ВАК**	3	15
Патенты на базы данных, программы для ИВМ, полезные модели, изобретения***	25	25
Другие результаты интеллектуальной деятельности, такие, как ноу-хау, полезная модель и т.д.***	15	15
Участие в грантах отечественных или зарубежных фондов в качестве исполнителя****	15	15
Участие в грантах отечественных или зарубежных фондов в качестве руководителя****	25	25
Краткое описание до 5000 знаков результатов квалификационной работы	От 1 до 10 баллов*****	10

* требует подтверждения копией программы или копией опубликованных тезисов

** требует подтверждения ссылкой на сайт журнала или копией статьи

*** требует подтверждения копией патента или утверждения другого результата интеллектуальной деятельности

**** требует подтверждения ссылкой на сайт грантодателя или копией договора с грантодателем/отчета грантодателю

***** оценивается экзаменационной комиссией

2.4.2. Учебные достижения.

Учебные достижения оцениваются максимально в 15 баллов.

Достижение	Количество баллов за 1 единицу	Максимальное количество баллов
Диплом призера студенческой олимпиады	5 региональная, 15 всероссийская	15
Сертификат присуждения именной стипендии или субсидии	5	15
Диплом с отличием	15	15
Диплом о повышении квалификации или дополнительном профессиональном образовании	5	10
Диплом о прохождении стажировки	5	5

2.4.3. Опыт работы в клинической или научной лаборатории длительностью не менее 6 месяцев оценивается в 10 баллов. Подтверждается копией трудовой книжки.

2.4.4. Устный ответ на экзаменационные вопросы оценивается экзаменационной комиссией максимально в 50 баллов.

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 10 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).

Оценка ответов на устные экзаменационные вопросы в баллах:

10 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.

9 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 одной несущественной ошибки.

8 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 2-х недочётов.

7 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 3-5 недочётов (не более 5).

6 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.

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

4 балла: 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).

3 балла: 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.

2 балла: 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 недочетов.

1 балл: 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.

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. Подвижные элементы прокариот.

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. Методы введения рекомбинантных молекул в клетки различных организмов.

Дополнительная литература:

1. Быков В.Л. Цитология и общая гистология. СПб, 2013. 315 с.
2. Ченцов Ю.С. Цитология с элементами клеточной 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: 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.