

**Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение
Высшего
Образования "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова" Министерства здравоохранения
Российской Федерации**

УТВЕРЖДАЮ
Председатель Ученого Совета ФПО
профессор _____ К.С. Клюковкин
Протокол № ____ от _____ 202__ г.

**ПРОГРАММА ВСТУПИТЕЛЬНОГО ЭКЗАМЕНА
В АСПИРАНТУРУ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ
1.5.8. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ, БИОИНФОРМАТИКА**

Санкт-Петербург
2022

Программа вступительного испытания в аспирантуру по специальности 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика составлена Научно-исследовательским центром Биоинформатики Научно-образовательного института Биомедицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России в соответствии с федеральным государственным образовательным стандартом высшего образования по направлению подготовки 31.05.01. Лечебное дело (уровень специалитета)

Составители: к.б.н. Петухова Н.В., к.ф.-м.н. доцент Тишков А.В., Буг Д.С.

Рабочая программа обсуждена и одобрена на заседании НИЦ Биоинформатики НОИ Биомедицины (протокол № 1 от 21 января 2022 г.)

Руководитель, кандидат биологических наук Н.В. Петухова _____

СОГЛАСОВАНО:

Проректор по учебной работе _____ А.И. Яременко

Декан факультета
послевузовского образования _____ Н.Л. Шапорова

1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Программа составлена на основе требований к обязательному минимуму содержания и уровню подготовки по дисциплине «Математическая биология,

биоинформатика» выпускников, освоивших программу специалитета по специальности 31.05.01. Лечебное дело в соответствии с ФГОС ВО.

Экзамен проводится в устной форме, на русском языке, по вопросам билета. Экзаменационные билеты включают:

1. Вопрос из общей части
2. Вопрос из специальной части
3. Вопрос из специальной части

Критерии оценки. Уровень знаний поступающего оценивается экзаменационной комиссией по пятибалльной системе.

- полный и правильный ответ – 5 баллов,
- правильный, но неполный – 4 балла,
- неполный с искажением сути отдельных положений – 3 балла,
- отказ от ответа, полное искажение сути ответа на вопрос – 2 балла.

2. СОДЕРЖАНИЕ ЭКЗАМЕНА

2.1 Молекулярная биология.

2.1.1 Геномика

Базовые понятия и концепции молекулярной генетики. Основная догма молекулярной генетики. Процессы репликации, транскрипции, трансляции. Генетический код. Структура генов и геномов. Организация геномов про- и эукариот. Экзон-интронная структура генов. Транскрипция и её регуляция. Типы регуляторных районов транскрипции. Транскрипционные факторы. Структура и функция промотора. Эnhансер, сайленсеры и инсуляторы. Понятие о конформационных и физико-химических свойствах двойной спирали ДНК. Структура хроматина. Хромосомы. Эпигенетическая регуляция. Модификации ДНК и гистоновых белков. Репарация ДНК – механизм исправления повреждений в ней. Типы повреждений ДНК (точковые мутации, структурные нарушения) и их последствия. Некоторые типы спонтанных и индуцируемых повреждений ДНК. Структура и функция РНК. Экзон-интронное строение кодирующей области предшественника мРНК эукариот. Сплайсинг экзонов. Пересмотр понятия «один ген – один белок». Современное определение гена. Процессинг мРНК эукариот. Строение зрелой мРНК: значение нетранслируемых областей мРНК. Биогенез микроРНК. МикроРНК и их участие в деградировании РНК. Длинные некодирующие РНК. Трансляция РНК. Современная классификация (по происхождению, механизму возникновения) и номенклатура мутаций. Механизмы мутагенеза и геномной нестабильности. Онкогенез: понятие онкогенов, протоонкогенов, антионкогенов. Базы данных мутаций. Молекулярные основы

патогенности мутаций и их реализации в патологию на примерах частой моногенной патологии с различными типами наследования.

2.1.2 Протеомика

Генетический код. Различия между «универсальным» и митохондриальными генетическими кодами. Рамка считывания. Понятие трансляции. Аминокислотные остатки – мономеры белковых цепей. Аминокислоты, входящие в состав белков, общее строение полипептидной цепи и пептидной связи. Иерархические уровни организации белка. Структурные особенности, определяющие формирование регулярной вторичной структуры. Третичная структура белков. Природа сил, стабилизирующих трехмерную структуру белка. Стабильность пространственной структуры белка. Функциональное значение четвертичной структуры белка. Экспериментальные методы исследования пространственной структуры белка. Понятия мотива, фолда, домена белков. Посттрансляционная модификация белков. Пространственное сворачивание или фолдинг белков. Система контроля качества белков в клетке. Механизмы деградации белков. Базы данных белков.

2.2 Математические основы доказательной медицины.

Событие, классификация событий, определение вероятности. Теоремы сложения и умножения вероятностей, формула полной вероятности, теорема Байеса. Комбинаторика: перестановки, размещения, сочетания. Понятие случайной величины, распределение случайной величины. Математическое ожидание, дисперсия, среднее квадратичное отклонение случайной величины. Основные распределения: равномерное, нормальное, Стюдента, Пуассона, биномиальное. Основные понятия математической статистики. Генеральная и выборочная совокупность. Описательная статистика. Проверка статистических гипотез. Критерии поиска различий для зависимых и независимых выборок. Проверка нормальности распределения. Проверка однородности дисперсий. Однофакторный дисперсионный анализ и критерий Краскела-Уоллиса. Корреляционный и регрессионный анализ. Коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена.

2.3 Биоинформатика в медицине.

Оптимизация поиска научной информации с помощью PubMed. Базы данных NCBI, EMBL, DDBJ, структура базы данных. Форматы представления данных (Fasta, VCF и др.). Основные биоинформатические базы данных: UniProt, PDB, KEGG, STRING. Базы данных патологий и популяционной вариации: OMIM, ClinVar, COSMIC, LOVD, GnomAD, 1000 Genomes. Геномные браузеры (NCBI Map Viewer, UCSC, IGV). Принципы выравнивания последовательностей. Парное и множественное выравнивание. BLAST (Basic Local Alignment Search Tool). Понятие гомологии, ортологи и паралоги. Базы данных белковых семейств и мотивов на примере PROSITE, PFAM или InterPro. Филогенетика и эволюционные деревья: концепция молекулярных

часов. Принцип секвенирования нуклеиновых кислот, классификация методов. Принципы анализа результатов высокопроизводительного параллельного секвенирования ДНК: аннотация генетических вариантов. Экспериментальные методы, основанные на секвенировании нового поколения (RNA-seq, ChIP-seq, Single-Cell, 3C). Метагеномика и основные методы анализа микробиома. Моделирование пространственных структур белков: построение структуры по гомологии, *ab initio*. Инструменты для интерактивной визуализации белковых структур. Фолдинг белков и энергия системы. Принципы молекулярной динамики. Понятие фармакофора, основные принципы виртуального скрининга и докинга.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОПРОСОВ ДЛЯ ВСТУПИТЕЛЬНЫХ ЭКЗАМЕНОВ:

Раздел 2.1. Молекулярная биология.

1. Базовые понятия и концепции молекулярной генетики. Основная догма молекулярной генетики.
2. Процессы репликации, транскрипции, трансляции. Генетический код.
3. Структура генов и геномов. Организация геномов про- и эукариот. Экзон-интронная структура генов.
4. Транскрипция и её регуляция. Типы регуляторных районов транскрипции.
5. Транскрипционные факторы. Структура и функция промотора. Энхансер, сайленсеры и инсуляторы.
6. Понятие о конформационных и физико-химических свойствах двойной спирали ДНК. Структура хроматина. Хромосомы.
7. Эпигенетическая регуляция. Модификации ДНК и гистоновых белков.
8. Репарация ДНК – механизм исправления повреждений в ней. Типы повреждений ДНК (точковые мутации, структурные нарушения) и их последствия. Некоторые типы спонтанных и индуцируемых повреждений ДНК.
9. Структура и функция РНК.
10. Экзон-интронное строение кодирующей области предшественника мРНК эукариот. Сплайсинг экзонов.
11. Пересмотр понятия «один ген – один белок». Современное определение гена.
12. Процессинг мРНК эукариот. Строение зрелой мРНК: значение нетранслируемых областей мРНК.
13. Виды некодирующих РНК. Биогенез микроРНК. МикроРНК и их участие в деградировании РНК. Длинные некодирующие РНК.
14. Трансляция РНК.
15. Современная классификация (по происхождению, механизму возникновения) и номенклатура мутаций.

16. Механизмы мутагенеза и геномной нестабильности. Онкогенез: понятие онкогенов, протоонкогенов, антионкогенов.
17. Базы данных мутаций. Молекулярные основы патогенности мутаций и их реализации в патологию на примерах частой моногенной патологии с различными типами наследования.
18. Генетический код. Различия между «универсальным» и митохондриальными генетическими кодами.
19. Рамка считывания. Понятие трансляции. Аминокислотные остатки – мономеры белковых цепей. Аминокислоты, входящие в состав белков, общее строение полипептидной цепи и пептидной связи.
20. Иерархические уровни организации белка. Структурные особенности, определяющие формирование регулярной вторичной структуры.
21. Третичная структура белков. Природа сил, стабилизирующих трехмерную структуру белка. Стабильность пространственной структуры белка. Функциональное значение четвертичной структуры белка.
22. Экспериментальные методы исследования пространственной структуры белка.
23. Понятия мотива, фолда, домена белков.
24. Посттрансляционная модификация белков.
25. Пространственное сворачивание или фолдинг белков.
26. Система контроля качества белков в клетке.
27. Механизмы деградации белков.
28. Базы данных белков.

Раздел 2.2. Информационные технологии.

1. Событие, классификация событий, определение вероятности.
2. Теоремы сложения и умножения вероятностей.
3. Формула полной вероятности, теорема Байеса.
4. Комбинаторика: перестановки, размещения, сочетания.
5. Понятие случайной величины, распределение случайной величины.
6. Математическое ожидание, дисперсия, среднеквадратичное отклонение случайной величины.
7. Основные распределения: равномерное, нормальное, Стьюдента, Пуассона, биномиальное.
8. Основные понятия математической статистики. Генеральная и выборочная совокупность.
9. Описательная статистика.
10. Алгоритм проверки статистических гипотез.
11. Критерии поиска различий для зависимых и независимых выборок.
12. Проверка нормальности распределения.
13. Проверка однородности дисперсий.

14. Однофакторный дисперсионный анализ и критерий Краскела-Уоллиса.
15. Корреляционный и регрессионный анализ. Коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена.

Раздел 2.3. Биоинформатика в медицине.

1. Оптимизация поиска научной информации с помощью PubMed. Базы данных NCBI, EMBL, DDBJ, структура базы данных.
2. Форматы представления данных (Fasta, VCF и др.).
3. Основные биоинформатические базы данных: UniProt, PDB, KEGG, STRING. Базы данных патологий и популяционной вариации: OMIM, ClinVar, COSMIC, LOVD, GnomAD, 1000 Genomes.
4. Геномные браузеры (NCBI Map Viewer, UCSC, IGV).
5. Принципы выравнивания последовательностей. Парное и множественное выравнивание. BLAST (Basic Local Alignment Search Tool).
6. Понятие гомологии, ортологи и паралоги. Принципы выравнивания последовательностей.
7. Базы данных белковых семейств и мотивов на примере PROSITE, PFAM или InterPro.
8. Филогенетика и эволюционные деревья: концепция молекулярных часов.
9. Принципы анализа результатов высокопроизводительного параллельного секвенирования ДНК: аннотация генетических вариантов.
10. Экспериментальные методы, основанные на секвенировании нового поколения (RNA-seq, ChIP-seq, Single-Cell, 3C).
11. Метагеномика и основные методы анализа микробиома.
12. Моделирование пространственных структур белков: построение структуры по гомологии, *ab initio*. Инструменты для интерактивной визуализации белковых структур.
13. Фолдинг белков и энергия системы. Принципы молекулярной динамики.
14. Понятие фармакофора, основные принципы виртуального скрининга и докинга.

Образец билета для сдачи вступительного экзамена

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации» НИЦ Биоинформатики НОИ Биомедицины	
вступительный экзамен (аспирантура)	Дисциплина « Математическая биология, биоинформатика »
Экзаменационный билет № 4	

1. Базовые понятия и концепции молекулярной генетики. Основная догма молекулярной генетики.
2. Событие, классификация событий, определение вероятности.
3. Оптимизация поиска научной информации с помощью PubMed. Базы данных NCBI, EMBL, DDBJ, структура базы данных.
Утверждено на заседании НИЦ Биоинформатики «21» января 2022 года, протокол № 1 Руководитель _____ Петухова Н.В.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная:

1. Финкельштейн, А. А. Физика белка : курс лекций с цветными стереоскопическими иллюстрациями и задачами с решениями: учеб. пособие / А. А. Финкельштейн, О. Б. Птицын. - 3-е изд. - М.: КДУ, 2012. - 456 с. - ISBN 5-98227-065-2.
2. Коничев, А. С. Молекулярная биология : учебник для вузов / А. С. Коничев, Г. А. Севастьянова, И. Л. Цветков. - 5-е изд. - М.: Юрайт, 2021. - 422 с. - ISBN 978-5-7695-4986-1.
3. Сингер, М. Гены и геномы / М. Сингер, П. Берг : В 2-х томах. Том 1, 2. Пер. с англ. — М.: Мир, 1998. — 391 с. — ISBN 5-03-002850-1.
4. Леск, А. Введение в биоинформатику. / А. Леск, Н. Аникин - 2-е изд.- М.: БИНОМ, Лаборатория знаний. 2017. - 318 с. - ISBN 978-5-9963-1614-4.
5. Финкельштейн, А. В. Физика белковых молекул. [учеб. пособие] / А. В. Финкельштейн. - М.: Институт компьютерных исследований. - 2014 г. - 426 с. - ISBN: 978-5-4344-0193-7.
6. Мушкамбаров, Н.Н. Молекулярная биология. Учебное пособие для студентов медицинских вузов. / Н. Н. Мушкамбаров, С. Л. Кузнецов - М.: МИА. - 2007 г. - 536 с. - ISBN 5-89481-618-1.
7. Ланг, Т.А. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов. / Т. А. Ланг, М. Сесик, В. П. Леонов - М.: Практическая Медицина. - 2016 г.- 480 с. - ISBN 978-5-98811-325-6.

Дополнительная:

1. Часовских, Н.Ю.: Биоинформатика. Учебник. / Н. Ю. Часовских Н., Е. В. Панченко - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 г. - 352 с. ISBN: 978-5-9704-5542-5.

2. Стефанов, В. Е. Биоинформатика : учебник для академического бакалавриата / В. Е. Стефанов, А. А. Тулуб, Г. Р. Мавропуло-Столяренко.- М.: Юрайт. - 2021 г. - 252 с. - ISBN 978-5-9916-6986-3, 978-5-534-00860-9.