

**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 КАНДИДАТСКОГО ЭКЗАМЕНА**

по дисциплине **МАТЕМАТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ, БИОИНФОРМАТИКА**

специальность **1.5.8. Математическая биология, биоинформатика**

Санкт-Петербург  
2022

Рабочая программа составлена в соответствии с федеральными государственными требованиями (ФГТ) к структуре программ подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре (адъюнктуре), условиям их реализации, срокам освоения этих программ с учетом различных форм обучения, образовательных технологий и особенностей отдельных категорий аспирантов (адъюнктов) (утв. Пр. Минобрнауки России от 20.10.2021 г. № 951), номенклатурой научных специальностей (утв. Пр. Минобрнауки России от 24.02.2021 г. № 118), с учетом паспорта научной специальности 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика, учебным планом подготовки по специальности 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика, рабочей программой по дисциплине «Математическая биология, биоинформатика»

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 13 февраля 2022 г.)

Руководитель, кандидат биологических наук Н.В. Петухова \_\_\_\_\_

Рабочая программа одобрена  
на заседании Ученого совета факультета послевузовского образования  
протокол № \_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 2022г.

Председатель Ученого совета факультета послевузовского образования  
К.С. Клюковкин \_\_\_\_\_

СОГЛАСОВАНО:

Проректор по научной работе	_____	Ю.С.Полушин
Декан факультета послевузовского образования	_____	Н.Л. Шапорова
Руководитель отдела диссертационных исследований	_____	А.А Максимова

## 1. ЦЕЛЬ КАНДИДАТСКОГО ЭКЗАМЕНА

**Цель** кандидатского экзамена по дисциплине «Математическая биология, биоинформатика» – оценка уровня фундаментальной подготовки по современным направлениям клинической медицины, углубленной подготовки по выбранной научной специальности, знаний, необходимых для эффективной профессиональной деятельности научных и научно-педагогических кадров высшей квалификации по специальности 1.5.8 Математическая биология, биоинформатика.

## 2. МЕСТО ЭКЗАМЕНА В СТРУКТУРЕ ООП

Кандидатский экзамен «Математическая биология, биоинформатика» является формой промежуточной аттестации при освоении обязательной вариативной дисциплины «Математическая биология, биоинформатика»

## 3. СТРУКТУРА И ФОРМА ПРОВЕДЕНИЯ КАНДИДАТСКОГО ЭКЗАМЕНА

### 3.1. Объем учебной нагрузки

По учебному плану подготовки аспирантов трудоёмкость учебной нагрузки обучающегося при прохождении промежуточной аттестации (сдаче кандидатского экзамена) составляет 36 часов.

### Условия допуска к сдаче кандидатского экзамена

Для допуска к сдаче кандидатского экзамена аспирант должен сдать зачеты по дисциплине «Математическая биология, биоинформатика».

### 3.2. Форма проведения кандидатского экзамена

Кандидатский экзамен по специальности 1.5.8 Математическая биология, биоинформатика состоит из двух частей: 1-я часть – основная программа, 2-я часть – по дополнительной программе.

1-я часть экзамена проводится в форме беседы по вопросам билета, который включает:

1. Вопрос из Раздела 1 программы
2. Вопрос из Раздела 1 программы
3. Вопрос из Раздела 2 программы

**2-я часть кандидатского экзамена** по специальности 1.5.8 Математическая биология, биоинформатика проводится в форме беседы по темам программы (2 вопроса) и теме кандидатской диссертации.

## 4. СОДЕРЖАНИЕ КАНДИДАТСКОГО ЭКЗАМЕНА

### 4.1. Основная программа

<i>Наименование раздела</i>	<i>Содержание раздела</i>
<i>Раздел 1 Функциональная геномика</i>	
Базы данных, алгоритмы поиска последовательностей	Биоинформатика как наука. Модель данных NCBI, основа формирования данных, типы данных для описания объектов (статей, последовательностей ДНК, белков, данные изменения

	генной экспрессии) в БД, структура записей в файлах (ключевые слова, сокращения и т.п.), форматы представления данных (Fasta, и др.), особенности представления данных в БД. Сходство последовательностей (идентичность, консервативность). Матрицы замен (PAM, BLOSUM). Глобальное и локальное выравнивание. Оптимизация выравнивания. BLAST (интерфейс, алгоритм).
Анализ данных NGS	Высокопроизводительное параллельное секвенирование ДНК (полногеномное секвенирование, секвенирование экзома, таргетное секвенирование) как эффективный метод диагностики молекулярных и клеточных нарушений при наследственной патологии. Экспериментальные методы, основанные на секвенировании нового поколения (RNA-seq, ChIP-seq, микроаррей, single-cell).
Филогенетический анализ	Филогения и эволюционные деревья. Принципы биологической таксономии эукариот и прокариот. Концепция молекулярных часов. Филогенетические деревья. Алгоритмы построения филогенетических деревьев. Топология.
<b>Раздел 2 Структурная биоинформатика</b>	
Структура белка, методы моделирования и молекулярной динамики	Определение структурной биоинформатики. Базовые понятия макромолекулярной организации и структуры: иерархические уровни белковой организации (вторичная, третичная и четвертичная), структурные мотивы и фолды, пространственная организация доменов, классификация фолдинга.
Молекулярная динамика и моделирование	Оценка качества белковых структур, торсионные углы, график Рамачандрана. Отношение структуры и функции. Гомология и схожесть белков, контроль качества моделей гомологии.
Докинг. Фармакопоиск	Методы создания лекарственных препаратов: виртуальный и реальный скрининг. Свойства лекарственных препаратов с точки зрения безопасности и возможности производства. Компьютерная оценка фармакологических и побочных эффектов и взаимодействия с лекарственными мишенями на основе структуры лекарственного вещества.

## 4.2. Перечень вопросов (примерный) по основной программе

### Раздел 1

1. Основные биоинформатические базы данных.
2. Форматы представления данных в биоинформатике.
3. Выравнивания последовательностей: классификация, инструменты. Матрицы замен.
4. Глобальное и локальное парное выравнивание: алгоритмы.
5. Глобальное и локальное множественное выравнивание: алгоритмы.

6. Гомология, определения паралогов и ортологов.
7. Алгоритм BLAST: E-value, score.
8. Модификации алгоритма BLAST.
9. Базы данных и программы для определения структурных мотивов и доменов белков.
10. Высокопроизводительное параллельное секвенирование: области применения, биоинформатический анализ результатов.
11. Секвенирование третьего поколения: принцип, примеры, отличие от методов секвенирования второго поколения.
12. Подготовка библиотеки, принципы работы секвенаторов различных типов.
13. Препроцессинг: контроль качества, выравнивание. Проблема дубликатов.
14. Интерпретация результатов геномного секвенирования: классификация ACMG.
15. Особенности препроцессинга при анализе экспрессии генов. Интерпретация результатов.
16. Single cell секвенирование: используемые библиотеки, описание пайплайна, анализ результатов.
17. Метагеномика и основные методы анализа микробиома.
18. Принципы биологической таксономии эукариот и прокариот.
19. Филогенетические модели, алгоритмы построения филогенетических деревьев.

## Раздел 2

20. Базовые понятия макромолекулярной организации и структуры. Структурные мотивы и фолды.
21. Методы получения трёхмерной структуры белка.
22. Базы данных трёхмерных структур, формат PDB.
23. Валидация белковых структур.
24. Моделирование белков по гомологии и первичной последовательности.
25. Подготовка белка к молекулярной динамике: протонирование, релаксация, подбор ротамеров.
26. Основы молекулярной динамики.
27. Области применения квантовых законов.
28. Молекулы воды.
29. Силовые поля.
30. Оценка стабильности структуры по результатам молекулярной динамики (RMSD, RMSF, радиус гирации, число внутримолекулярных водородных связей).
31. Фармакопоиск. Виртуальный и реальный скрининг.
32. Оценка фармакологических и побочных эффектов лекарственных препаратов *in silico*.
33. Молекулярный докинг.

*Образец билета для сдачи кандидатского экзамена по основной программе*

**ФГБОУ ВО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова" Минздрава России**

Специальность 1.5.8 Математическая биология, биоинформатика

**ЭКЗАМЕНАЦИОННЫЙ БИЛЕТ № X** (1 часть кандидатского экзамена)

1. Гомология, определения паралогов и ортологов.
2. Метагеномика и основные методы анализа микробиома.
3. Молекулярный докинг.

**4.3. Дополнительная программа кандидатского экзамена по специальности  
1.5.8. Математическая биология, биоинформатика**

<i>Наименование раздела</i>	<i>Содержание раздела</i>
<b>Раздел 1 Функциональная геномика</b>	
Базы данных, алгоритмы поиска последовательностей	Оптимизация поиска научной информации с помощью PubMed. Основные биоинформатические базы данных (БД): NCBI (RefSeq, OMIM, Nucleotide, Gene, Protein, UniGene); EMBL, UniProt, PDB, KEGG, STRING. Геномные браузеры (NCBI Map Viewer, UCSC). Выравнивания последовательностей. Цели и типы выравниваний. Парное выравнивание. Fasta, BLAST (Basic Local Alignment Search Tool). Принципы выравнивания последовательностей. Понятие гомологии. Ортологи и паралоги. Расчёт оценки выравнивания (Score). Инструмент для поиска удаленных эволюционных взаимоотношений PSI-BLAST. Программы для проведения множественного выравнивания (ClustalW, MUSCLE, Toffee, Mafft). Домены и профили. Регулярные выражения. БД для поиска мотивов в белках PROSITE. БД по анализу белковых семейств PFAM.
Анализ данных NGS	Принципы анализа результатов высокопроизводительного параллельного секвенирования ДНК: аннотация генетических вариантов, геномный браузер Integrative Genomics Viewer (IGV). Метагеномика и основные методы анализа микробиома.
Филогенетический анализ	База данных прокариотических геномов Genome Taxonomy Database. Филогенетические модели. Источники изменчивости генетической информации (делеции, дупликации, рекомбинации, транслокации, инверсии, перемещения мобильных генетических элементов, горизонтальный перенос, геномные мутации). Программы для исследования эволюции генов и белков: MEGA, NCBI TreeViewer, FigTree.
<b>Раздел 2 Структурная биоинформатика</b>	

Структура белка, методы моделирования и молекулярной динамики	Методы получения трехмерной структуры белка: кристаллография, ЯМР, криоэлектронная микроскопия. PDB. Структура PDB файла. Базы данных трехмерных структур (CATH, Dali, SCOP, FSSP, NCBI Structure, NCBI CDD). Инструменты для интерактивной визуализации белковых структур.
Молекулярная динамика и моделирование	Молекулярная динамика и докинг, симуляции Монте Карло. Белковый фолдинг и энергия молекулы.
Докинг. Фармакопоиск	Компьютерная оценка всасывания биотранспорта, распределения, метаболизма и выведения в зависимости от структуры лекарственного вещества. Компьютерная оценка межлекарственного взаимодействия. Правило Липинского. Молекулярный докинг. Генетический алгоритм, алгоритм Монте Карло. Выбор фармакофора.

#### 4.4. Перечень вопросов (примерный) по дополнительной программе

Структуры и особенности баз данных в биоинформатике.

Форматы данных, их описание.

Классификация выравнивания последовательностей. Матрицы замен PAM, BLOSUM.

Локальное и глобальное парное выравнивание: алгоритмы.

Методы высокопроизводительного параллельного секвенирования: секвенирование второго, третьего поколения.

Описание подготовки библиотеки, принципы работы секвенаторов различных типов.

Секвенирование единичных клеток (single cell).

Филогенетические модели.

Алгоритмы построения эволюционных деревьев, их топология, варианты отображения.

Методы получения трёхмерной структуры белка: кристаллография, ядерно-магнитный резонанс, криоэлектронная микроскопия.

Формат файла PDB. Базы данных моделей биомолекулярных структур.

Моделирование структур только по первичной последовательности.

Подготовка белка к молекулярной динамике: протонирование, релаксация, подбор ротамеров.

Принцип молекулярной динамики, область применения квантовых законов.

Компьютерная оценка фармакологических свойств и побочных эффектов на основе химической структуры вещества. Правило Липинского.

Молекулярный докинг.

#### 5. КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТОВ КАНДИДАТСКОГО ЭКЗАМЕНА

Уровень знаний оценивается экзаменационной комиссией по пятибалльной системе.

Ответ оценивается на «отлично», если аспирант (соискатель):

1. дает полные, исчерпывающие и аргументированные ответы на все основные и дополнительные экзаменационные вопросы;

2. ответы на вопросы отличаются логической последовательностью, четкостью в выражении мыслей и обоснованностью выводов;
3. демонстрирует знание источников (нормативно-правовых актов, литературы, понятийного аппарата) и умение ими пользоваться при ответе.

Ответ оценивается на **«хорошо»**, если аспирант (соискатель):

1. дает полные, исчерпывающие и аргументированные ответы на все основные и дополнительные экзаменационные вопросы;
2. ответы на вопросы отличаются логичностью, четкостью, знанием понятийного аппарата и литературы по теме вопроса при незначительных упущениях при ответах.

Ответ оценивается на **«удовлетворительно»**, если аспирант (соискатель):  
дает неполные и слабо аргументированные ответы на вопросы, демонстрирующие общее представление и элементарное понимание существа поставленных вопросов, понятийного аппарата и обязательной литературы.

Ответ оценивается **«неудовлетворительно»**, если аспирант (соискатель):  
при незнании и непонимании аспирантом (соискателем) существа экзаменационных вопросов.

## 6. РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

### Основная литература:

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. Коницев, А. С. Молекулярная биология : учебник для вузов / А. С. Коницев, 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 литература:

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.

#### **Интернет-ресурсы:**

1. ЭБС «Консультант студента»
2. «Консультант врача. Электронная медицинская библиотека»
3. База данных рефератов и цитирования SCOPUS
4. Электронный информационный ресурс ClinicalKey
5. <http://elibrary.ru>Library – Научная электронная библиотека
6. <http://library.lspbgmu.ru> – Фундаментальная библиотека ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова
7. <https://ddbj.nig.ac.jp> - база данных ДНК Японии
8. <https://ncbi.nlm.nih.gov> - Национальный центр биотехнологической информации США
9. <https://ebi.ac.uk> - Европейский биоинформатический институт

#### **Периодические издания:**

1. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины
2. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова
3. Биомедицинская химия
4. Биомедицинская химия
5. Русский медицинский журнал.
6. Вопросы онкологии
7. Вестник Российской академии медицинских наук
8. Успехи современной биологии
9. Lancet
10. Лечащий врач
11. Военно-медицинский журнал
12. Терапевтический архив
13. Врач
14. Клиническая медицина
15. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости
16. Клиническая лабораторная диагностика
17. Клиническая фармакология и терапия

#### **Интернет сайты**

- <http://search.ebscohost.com>  
<http://ovidsp.ovid.com/>  
<http://www.nrcresearchpress.com/>  
[www.uptodate.com/online](http://www.uptodate.com/online)  
<http://www.medline.ru/>  
<http://www.clinicalkey.com/>  
<http://ebooks.cambridge.org>

<http://www.elsevier.ru/>

<http://www.pubmed.com/>