

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

УТВЕРЖДАЮ
Председатель Методического Совета
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова

_____ проф. А.И.Яременко

« _____ » _____ 2022 г.

РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ, БИОИНФОРМАТИКА

Направленность подготовки – научная специальность 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика

Форма обучения – очная 4 года

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; учебным планом по научной специальности 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика; с учетом программы кандидатского экзамена по инфекционным болезням и паспорта научной специальности 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика, разработанного экспертным советом ВАК.

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 № 2 от 12 февраля 2022 г.)

Руководитель, кандидат биологических наук Н.В. Петухова _____

Рабочая программа одобрена
на заседании Ученого совета лечебного факультета
протокол № ____ от _____ 2022г.

Председатель Ученого совета лечебного факультета
проф. Т.Д. Власов _____

Рецензент: Алексеев Н.В., к. ф.-м.н., ведущий научный сотрудник
факультета информационных технологий и программирования, Университет ИТМО

СОГЛАСОВАНО:

Проректор по послевузовскому образованию К.С.Клюковкин _____

Декан факультета послевузовского образования Н.Л.Шапорова _____

СОДЕРЖАНИЕ

стр.

1. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ОСВОЕНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ	3
2. МЕСТО ДИСЦИПЛИНЫ В СТРУКТУРЕ ООП	3
3. СТРУКТУРА И СОДЕРЖАНИЕ ДИСЦИПЛИНЫ	3
3.1 Объем дисциплины и виды учебной работы 3.2. Тематический план дисциплины 3.3 Содержание разделов дисциплины 3.4. Лекции 3.5. Практические занятия (семинары) 3.6. Самостоятельная работа	3
4. ТРЕБОВАНИЯ К РЕЗУЛЬТАТАМ ОСВОЕНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ 4.1. Текущий контроль успеваемости и промежуточная аттестация по результатам освоения дисциплины 4.2. Критерии оценки качества знаний аспирантов	9
5. ИНФОРМАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ОБУЧЕНИЯ Литература для самоподготовки (основная и дополнительная)	11
6. ПРИЛОЖЕНИЯ Оценочные средства	

1. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ОСВОЕНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ

Цель: формирование у аспиранта углубленных знаний в области математической биологии, биоинформатики, необходимых для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, и профессиональной научной и научно-педагогической деятельности.

Задачи:

1. Освоение методов и средств математики и информатики для решения задач фундаментальной и прикладной медицины.
2. Формирование способности корректно интерпретировать результаты работы биоинформатических программ и пайплайнов.
3. Приобретение умений и навыков самостоятельной научно-педагогической деятельности в области фундаментальной медицины.
4. Приобретение умений и навыков критического анализа и оценки современных научных достижений, в том числе в междисциплинарных областях.

2. МЕСТО ДИСЦИПЛИНЫ В СТРУКТУРЕ ООП

Дисциплина «Математическая биология, биоинформатика» относится к обязательным дисциплинам образовательного компонента ООП, в том числе направленной на подготовку к сдаче кандидатского экзамена.

Требования к предварительной подготовке:

Дисциплина базируется на знаниях, умениях и компетенциях, полученных обучающимся в процессе обучения в высшем учебном заведении, в соответствии с федеральными государственными образовательными стандартами высшего образования по программам специалитета лечебное дело, педиатрия.

Знания и навыки, полученные аспирантами при изучении данной дисциплины, необходимы для подготовки и защиты диссертации по специальности 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика; при подготовке к преподавательской деятельности по дисциплине «Математическая биология, биоинформатика»

3. СТРУКТУРА И СОДЕРЖАНИЕ ДИСЦИПЛИНЫ

3.1 Объем дисциплины и виды учебной работы

По учебному плану подготовки аспирантов трудоёмкость учебной нагрузки обучающегося при освоении данной дисциплины составляет:

Всего - 4 зет/144 часа, в том числе:

аудиторная/самостоятельная = 25%/75%

обязательная аудиторная учебная нагрузка аспиранта - 1 зет/36 часов;

самостоятельная работа аспиранта 3 зет/108 часов

<i>Вид учебной работы</i>	<i>Трудоёмкость</i>	
	<i>зет</i>	<i>часов</i>
Аудиторная учебная нагрузка (Ауд) в том числе:	1	36
Лекции (Л)		6
Семинары		30
Внеаудиторная самостоятельная работа (СР)	3	108

Форма контроля - кандидатский экзамен		
--	--	--

3.2. Тематический план дисциплины

<i>Наименование разделов и тем дисциплины</i>	<i>Всего, часов</i>	<i>Аудиторная работа</i>		<i>Внеаудиторная работа СР</i>
		<i>Л</i>	<i>Семинары</i>	
Раздел 1				
Тема 1.1. Базы данных, алгоритмы поиска последовательностей и построения филогенетических деревьев		4	-	20
Тема 1.2. Анализ данных NGS			5	14
Тема 1.3. Филогенетический анализ			10	26
Раздел 2				
Тема 2.1. Структура белка, методы моделирования и молекулярной динамики		2	-	10
Тема 2.2. Молекулярная динамика и моделирование			10	26
Тема 2.3. Докинг. Фармакопоиск			5	12
ИТОГО:	144	6	30	108

3.3 Содержание разделов дисциплины

<i>Наименование раздела дисциплины</i>	<i>Содержание раздела</i>	<i>Формы текущего контроля успеваемости</i>
Раздел 1	Функциональная геномика	
Тема 1.1 Базы данных, алгоритмы поиска последовательностей	Биоинформатика как наука. Оптимизация поиска научной информации с помощью PubMed. Основные биоинформатические базы данных (БД): NCBI (RefSeq, OMIM, Nucleotide, Gene, Protein, UniGene); EMBL, UniProt, PDB, KEGG, STRING. 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. 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	зачет

	<p>выравнивания (Score). Сходство последовательностей (идентичность, консервативность). Матрицы замен (PAM, BLOSUM). Глобальное и локальное выравнивание. Оптимизация выравнивания. BLAST (интерфейс, алгоритм). 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.</p>	
<p>Тема 1.2 Анализ данных NGS</p>	<p>Высокопроизводительное параллельное секвенирование ДНК (полногеномное секвенирование, секвенирование экзона, таргетное секвенирование) как эффективный метод диагностики молекулярных и клеточных нарушений при наследственной патологии. Принципы анализа результатов высокопроизводительного параллельного секвенирования ДНК: аннотация генетических вариантов, геномный браузер Integrative Genomics Viewer (IGV). Экспериментальные методы, основанные на секвенировании нового поколения (RNA-seq, ChIP-seq, микроаррей, single-cell). Метагеномика и основные методы анализа микробиома.</p>	зачет
<p>Тема 1.3 Филогенетический анализ</p>	<p>Филогения и эволюционные деревья. Принципы биологической таксономии эукариот и прокариот. База данных прокариотических геномов Genome Taxonomy Database. Филогенетические модели. Источники изменчивости генетической информации (делеции, дубликации, рекомбинации, транслокации, инверсии, перемещения мобильных генетических элементов, горизонтальный перенос, геномные мутации). Концепция молекулярных часов. Филогенетические деревья. Алгоритмы построения филогенетических деревьев. Топология. Программы для исследования эволюции генов и белков: MEGA, NCBI TreeViewer, FigTree.</p>	зачет
<p>Раздел 2</p>	Структурная биоинформатика	
<p>Тема 2.1. Структура белка, методы моделирования и молекулярной динамики</p>	<p>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. Методы получения трехмерной структуры белка: кристаллография, ЯМР, криоэлектронная</p>	зачет

	микроскопия. PDB. Структура PDB файла. Базы данных трехмерных структур (CATH, Dali, SCOP, FSSP, NCBI Structure, NCBI CDD). Инструменты для интерактивной визуализация белковых структур.	
Тема 2.2. Молекулярная динамика и моделирование	Оценка качества белковых структур, торсионные углы, график Рамачандрана. Отношение структуры и функции. Гомология и схожесть белков, контроль качества моделей гомологии. Молекулярная динамика и докинг, симуляции Монте Карло. Белковый фолдинг и энергия молекулы.	зачет
Тема 2.3. 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. 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.	зачет

3.4. Лекции

<i>Номер раздела и темы</i>	<i>Тема лекции</i>	<i>Объем часов</i>
Раздел 1. Тема 1.1	Биоинформатика как наука. Базы данных в биоинформатике. Форматы файлов.	2
Раздел 1. Тема 1.1	Принципы выравнивания последовательностей, матрицы замен. Алгоритм BLAST.	2
Раздел 2. Тема 2.1	Пространственная организация белков. Методы получения и базы данных трехмерных структур биомолекул.	2
ИТОГО:		6

3.5. Семинары

Тема 1.2 Анализ данных NGS	Современные пайплайны и инструменты для анализа NGS данных	5
-------------------------------	--	---

Тема 1.3. Филогенетический анализ	Филогения: источники изменчивости генетической информации. Концепция молекулярных часов.	5
	Филогенетические деревья: алгоритмы построения, топология, формат nwk.	5
Тема 2.2. Молекулярная динамика и моделирование	Моделирование трёхмерной структуры белка.	5
	Оценка качества белковых структур, подготовка молекулы к молекулярной динамике. Молекулярная динамика.	5
Тема 2.3. Докинг. Фармакопоиск	Методы создания лекарственных препаратов. Молекулярный докинг.	5
всего		30

3.6. Самостоятельная работа

Самостоятельная работа предполагает изучение учебного материала, перенесенного с аудиторных занятий на самостоятельную проработку.

Аспирант занимается конспектированием и реферированием первоисточников и научно-исследовательской литературы по тематическим блокам.

Вопросы для самоподготовки

Тема 1.1.

Структуры и особенности баз данных в биоинформатике.

Форматы данных, их описание.

Классификация выравнивания последовательностей. Матрицы замен PAM, BLOSUM.

Локальное и глобальное парное выравнивание: алгоритмы.

Локальное и глобальное множественное выравнивание: алгоритмы.

Гомология. Определение паралогичности и ортологичности генов.

Алгоритм поиска последовательностей BLAST и его модификации.

Базы данных и программы для определения структурных мотивов и доменов белка.

Тема 1.2.

Методы высокопроизводительного параллельного секвенирования: секвенирование второго, третьего поколения.

Описание подготовки библиотеки, принципы работы секвенаторов различных типов.

Секвенирование единичных клеток (single cell).

Причины ошибок в секвенировании (избыток дубликатов, контаминация) и методы их устранения.

Аннотация генетических вариантов: популяционные базы данных, базы данных мутаций (общие и специфические), классификация вариантов ACMG.

Метагеномика: инструменты для анализа, принципы таксономической классификации.

Тема 1.3.

Принципы биологической таксономии эукариот и прокариот.

Филогенетические модели.

Алгоритмы построения эволюционных деревьев, их топология, варианты отображения.

Тема 2.1.

Вторичная, третичная, четвертичная уровни белковой организации.

Структурные мотивы и фолды.

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

Формат файла PDB. Базы данных моделей биомолекулярных структур.

Инструменты для визуализации.

Тема 2.2.

Оценка качества белковых структур: график Рамачандрана.

Моделирование структур по гомологии.

Моделирование структур только по первичной последовательности.

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

Принцип молекулярной динамики, область применения квантовых законов.

Модели воды в молекулярной динамике.

Оценка стабильности структуры по результатам молекулярной динамики (RMSD, RMSF, радиус гирации, число внутримолекулярных водородных связей).

Тема 2.3.

Виртуальный скрининг: принципы подбора хитов.

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

Молекулярный докинг.

4. ТРЕБОВАНИЯ К РЕЗУЛЬТАТАМ ОСВОЕНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ**4.1. Текущий контроль успеваемости и промежуточная аттестация по результатам освоения дисциплины**

Текущий контроль успеваемости постоянно осуществляет научный руководитель аспиранта. По мере освоения программы дисциплины «Математическая биология, биоинформатика» аспирант должен сдать 3 зачета, после чего получает допуск к сдаче кандидатского экзамена по дисциплине «Математическая биология, биоинформатика».

Зачет 1 состоит из тестового контроля (по 30 тестов) по всем разделам программы (входной уровень знаний), после прохождения тестового контроля аспирант сдает зачет по соответствующему разделу программы в виде собеседования (по определенному перечню вопросов).

Зачеты 2 и 3 включают решение ситуационных задач и собеседование (по определенному перечню вопросов).

Зачеты по освоенным разделам дисциплины входят в содержание промежуточной аттестации по итогам I, II и III семестров, фиксируются в зачетном листе аспиранта.

контроль	Время проведения	Содержание	Оценка
Зачет 1.	1-й семестр	Раздел 1; Раздел 2: избранная тема диссертации (темы 1.2, 1.3, 2.2 или 2.4).	зачет/незачет
Зачет 2.	2-й семестр	Раздел 1 Тема 1.1. Тема 1.2. Тема 1.3.	зачет/незачет
Зачет 3.	3-й семестр	Раздел 2 Тема 2.1. Тема 2.2. Тема 2.3.	зачет/незачет, допуск к кандидатскому экзамену
Кандидатский экзамен (КЭ)	4-й семестр	Программа КЭ, основная Дополнительная программа КЭ	пятибалльная система

По мере совершенствования знаний по дисциплине «Математическая биология, биоинформатика» аспирант должен:

результаты освоения дисциплины	оценка освоения дисциплины
<p>ЗНАТЬ:</p> <ul style="list-style-type: none"> - принципы работы и области применения алгоритмов биоинформатики для решения задач фундаментальной и прикладной медицины - методы критического анализа и оценки современных научных достижений, в том числе в междисциплинарных областях - основные направления повышения эффективности диагностики, лечения и профилактики в клинической медицине на современном этапе - современные информативные методы лабораторной и инструментальной диагностики 	<p>текущий контроль знаний (опрос, обсуждение)</p> <p>зачет 1. – тестовый контроль вопросу к зачету</p>
<p>УМЕТЬ:</p> <ul style="list-style-type: none"> - систематизировать, обобщать методический опыт научных исследований в области математической биология, биоинформатики и смежных специальностях. - критически оценить научную информацию о методах исследования при помощи биоинформатических инструментов, отвечающих поставленным задачам. - применять результаты фундаментальных исследований в области медицины, значимые для понимания этиологии и патогенеза, совершенствования диагностики, лечения и профилактики 	<p>текущий контроль знаний (опрос, обсуждение)</p> <p>зачет 2. – ситуационные задачи</p> <p>зачет 3. – ситуационные задачи</p>

<p>- применять в медицинской и профессиональной практике принципы биоэтики</p> <p>- осуществлять критический анализ и оценку современных научных достижений, в том числе в междисциплинарных областях.</p>	
	Кандидатский экзамен

4.2. Критерии оценки качества знаний аспирантов

Тестовый контроль – зачет при 80% правильных ответов.

Зачет по соответствующему разделу программы включает 2 вопроса:

зачет – знать в полном объеме:

- структуры и назначения основных баз данных в биоинформатике;
- биоинформатический анализ данных высокопроизводительного параллельного секвенирования;
- принципы филогенетической реконструкции и определения клинической значимости вариантов неясного значения;
- принципы организации трёхмерной структуры белка;
- методы моделирования биомолекул, принципы молекулярной динамики и подготовки модели к ней;
- принципы виртуального скрининга и молекулярного докинга.

незачет - фрагментарные знания, нет целостного представления по одному из заданных вопросов.

5. ИНФОРМАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ОБУЧЕНИЯ

Учебная, учебно-методическая и иные библиотечно-информационные ресурсы обеспечивают учебный процесс и гарантируют возможность качественного освоения аспирантом образовательной программы. Кафедры располагают обширной библиотекой, включающей научно-медицинскую литературу по математической биологии, биоинформатике, научные журналы и труды конференций.

Литература, рекомендуемая для самоподготовки.

а). 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. 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.

б). 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> eLibrary – 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.medline.ru/>

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

<http://ebooks.cambridge.org>

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

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