



# Прикладне моделювання біомедичних систем і процесів

## Робоча програма навчальної дисципліни (Силабус)

### Реквізити навчальної дисципліни

Рівень вищої освіти	<i>Третій (доктор філософії)</i>
Галузь знань	<i>16 – Хімічна інженерія та біоінженерія</i>
Спеціальність	<i>162 – Біотехнології та біоінженерія</i>
Освітня програма	<i>Біотехнології</i>
Статус дисципліни	<i>Вибіркова</i>
Форма навчання	<i>Очна (денна)</i>
Рік підготовки, семестр	<i>2 курс, осінній семестр</i>
Обсяг дисципліни	<i>5 кредитів (150 годин): лекції – 18 год; практичні – 18 год.; СРС – 114 год</i>
Семестровий контроль/ контрольні заходи	<i>Екзамен, МКР</i>
Розклад занять	<i><a href="https://schedule.kpi.ua/">https://schedule.kpi.ua/</a></i>
Мова викладання	<i>Українська</i>
Інформація про керівника курсу / викладачів	<i>Лектор: доктор фармацевтичних наук, старший дослідник, доцент Соловйов Сергій Олександрович, e-mail: solovyov.ntape@gmail.com Практичні: доктор фармацевтичних наук, старший дослідник, доцент Соловйов Сергій Олександрович, e-mail: solovyov.ntape@gmail.com</i>
Розміщення курсу	<i>Платформа дистанційного навчання «Сікорський»</i>

### Програма навчальної дисципліни

#### 1. Опис навчальної дисципліни, її мета, предмет вивчення та результати навчання

*Метою навчальної дисципліни є формування у аспірантів сучасного наукового світогляду в області математичного моделювання процесів, які спостерігаються в природничих, зокрема, біологічних та медичних системах, ознайомлення із наявними методами розв'язування різноманітних задач з області оптимального керування в таких системах.*

*Предмет навчальної дисципліни* – математичні методи та моделі для формалізації різноманітних явищ та процесів, що спостерігаються у біологічних та медичних системах.

*Під час вивчення даної дисципліни аспіранти набудуть такі компетентності:*

- досліджувати функціональні моделі біомедичних систем, що відтворюють певну залежність між відомими і невідомими величинами;
- створювати моделі оптимізаційного типу, представлені системами рівнянь або нерівностей щодо невідомих параметрів моделі, мета яких полягає у пошуках такого рішення, яке б давало мінімальне значення відхилення між спостережними даними та результатами моделювання;
- створювати та досліджувати моделі, представлені системою рівнянь з багатьма невідомими, що вимагає для їх дослідження використання потужних ЕОМ та наявності відповідних програмних засобів;

- реалізовувати імітаційні моделі, що використовуються для аналізу складних біологічних та медичних систем і процесів, що характеризуються точним відтворенням природнього процесу або явища, потребують спеціальних розрахунків на ЕОМ;
- досліджувати складніші системи і комплекси взаємозалежних моделей перерахованих типів.

В результаті вивчення навчальної дисципліни здобувачі вищої освіти набудуть таких загальних програмних результатів навчання:

- розв'язувати складні задачі, пов'язані з математичним моделюванням, в галузі біології та медицини;
- проводити статистичну обробку, аналіз та узагальнення експериментальних даних із використанням програмних засобів та сучасних інформаційних технологій;
- використовувати інноваційні підходи для розв'язання складних задач біології та медицини за невизначених умов.

## **2. Пререквізити та постреквізити дисципліни (місце в структурно-логічній схемі навчання за відповідною освітньою програмою)**

Навчальна дисципліна має міждисциплінарний характер та інтегрує відповідно до свого предмету спеціальні знання з інших освітніх і наукових галузей. Вона ґрунтується на знаннях, одержаних аспірантами при вивченні дисциплін: «Методи оптимізації», «Математична статистика», «Математичне моделювання».

## **3. Зміст навчальної дисципліни**

Тема 1. Основи моделювання хімічної кінетики біологічних процесів різного рівня.

Тема 2. Математичне моделювання ферментативного каталізу

Тема 3. Математичні моделі молекулярної рецепції

Тема 4. Основи фармакокінетики та фармакокінетична оптимізація лікування

Тема 5. Математичні моделі клітинного росту

## **4. Навчальні матеріали та ресурси**

Базова література, яку треба використовувати для опанування дисципліни, опрацьовується самостійно для підготовки до практичних занять і в умовах дистанційного навчання. Для виконання модульних контрольних робіт, підготовки доповідей, презентацій, написання есе за результатами самостійної роботи пропонується використовувати також додаткову літературу та інтернет-ресурси.

### *Базова література:*

1. Марценюк В.П., Сверстюк А.С. Математичні моделі та методи компартментного моделювання кіберфізичних систем медико-біологічних процесів / В.П. Марценюк, А.С. Сверстюк– Львів: Видавництво «Магнолія - 2006», 2020. – 400 с. <http://elartu.tntu.edu.ua/handle/lib/34864>

### *Додаткова література:*

2. Ingalls, B. P. (2013). *Mathematical modeling in systems biology: an introduction*. MIT press.
3. Bernhard Ø. Palsson. *Systems Biology: Simulation of Dynamic Network States*. Cambridge University Press, 2011. doi:10.1017/CBO9780511736179.

### *Інформаційні ресурси*

4. MASSpy: Modeling Dynamic Biological Processes in Python URL: <https://masspy.readthedocs.io/en/latest/index.html>

## **5. Методика опанування навчальної дисципліни (освітнього компонента)**

### **5.1. Лекції**

**Лекція 1.** Основи моделювання хімічної кінетики біологічних процесів

*Заплановано:* Кінетичний експеримент. Визначення константи швидкості і порядку кінетичної реакції. Кінетика складних реакцій. Реєстрація, помилки та первинна обробка даних в кінетичному експерименті.

Література: 1, 2

**Лекція 2.** Основи моделювання ферментативного каталізу

*Заплановано:* Кінетичні схеми та механізм ферментативної реакції. Багатосубстратні реакції. Нестационарна та релаксаційна кінетика ферментативних реакцій

Література: 1, 2

**Лекція 3.** Дослідження факторів впливу в моделях ферментативного каталізу

*Заплановано:* Вплив температури та рН. Інгібітори ферментативних реакцій. Інактивація ферментів. Поліферментні системи

Література: 2, 3

**Лекція 4.** Принципи моделювання молекулярної рецепції

*Заплановано:* Основні поняття. Молекулярні механізми рецепторних сигналів. Визначення параметрів молекулярного зв'язування

Література: 2, 3

**Лекція 5.** Моделювання взаємодії лігандів та рецепторів

*Заплановано:* Взаємодія декількох лігандів з одним центром. Вплив різних факторів на зв'язування лігандів та рецепторів. Імітаційне моделювання при визначенні концентрації рецепторів та їх афінності.

Література: 2, 3

**Лекція 6.** Фармакокінетичні моделі

*Заплановано:* Математичні моделі фармакокінетики. Фармакокінетична оптимізація лікування.

Література: 1

**Лекція 7.** Кінетичні особливості клітинного росту

*Заплановано:* Експоненційна фаза росту клітинної культури. Інтегральна форма рівняння росту клітинної популяції.

Література: 1, 2

**Лекція 8.** Моделювання факторів впливу на клітинний рост

*Заплановано:* Інгібування росту клітинної популяції. Періоди індукції на кінетичних кривих росту. Зупинення росту, апоптоз та загибель клітин.

Література: 1, 2

**Лекція 9.** Моделювання масштабованих процесів культивування клітинних популяцій

*Заплановано:* Моделювання процесу культивування генно-інженерних штамів мікроорганізмів. Кінетика реплікації плазмід. Культивування клітин в режимі хемостату. Комп'ютерне моделювання кінетики росту клітинних популяцій.

Література: 1, 2

**Модульна контрольна робота.** Теми лекцій 1-9

Література: 1, 2, 3

## 5.2. Практичні роботи

**Практична робота 1.** Демонстрація процедури динамічного моделювання біологічних процесів із застосуванням мови програмування Python.

Література: 4

**Практична робота 2.** Дослідження кінетики біохімічних реакцій із застосуванням мови програмування Python.

Література: 4

**Практична робота 3.** Моделювання кінетики ферментативних реакцій у закритих та відкритих системах із застосуванням мови програмування Python.

Література: 4

**Практична робота 4.** Стехіометричне моделювання біологічних процесів із застосуванням мови програмування Python.

Література: 4

**Практична робота 5.** Моделювання процесів регуляції живого організму із застосуванням мови програмування Python.

Література: 4

**Практична робота 6.** Моделювання метаболічного шляху гліколізу із застосуванням мови програмування Python.

Література: 4

**Практична робота 7.** Моделювання спряжених метаболічних шляхів із застосуванням мови програмування Python.

Література: 4

**Практична робота 8.** Моделювання метаболічної мережі із застосуванням мови програмування Python. Моделювання метаболізму гемоглобіну із застосуванням мови програмування Python.

Література: 4

### Практична робота 9. Модульна контрольна робота

## 6. Самостійна робота аспіранта

1	<b>Теми для самостійного опрацювання</b>	
	Основи динамічного моделювання біологічних процесів.	5 год.
	Основи системної біології	5 год.
	Ферментативна кінетика у відкритих системах	5 год.
	Рівні представлення міжклітинної взаємодії та їх моделювання	5 год.
	Стехіометричне моделювання біологічних процесів.	5 год.
	Принципи регуляції живого організму	5 год.
	Модель метаболічного шляху гліколізу	5 год.
	Модель спряжених метаболічних шляхів	5 год.
	Моделювання метаболічної мережі.	5 год.
2	<b>Виконання практичних робіт</b>	36 год.
3	<b>Підготовка до лекцій</b>	18 год.
3	<b>Підготовка до модульної контрольної роботи</b>	5 год.

4	<b>Підготовка до екзамену</b>	10 год.
	<b>Всього</b>	114 год.

#### **Питання, які виносяться на модульну контрольну роботу:**

1. Основи кінетичного експерименту
2. Визначення константи швидкості хімічної реакції
3. Методи визначення порядку кінетичної реакції
4. Кінетика складних реакцій
5. Реєстрація даних у кінетичному експерименті
6. Помилки в кінетичних експериментах та їх виправлення
7. Первинна обробка даних у кінетичному експерименті
8. Кінетичні схеми ферментативної реакції
9. Механізм ферментативної реакції
10. Моделювання багатосубстратних реакцій
11. Нестаціонарна кінетика ферментативних реакцій
12. Релаксаційна кінетика ферментативних реакцій
13. Вплив температури на ферментативні реакції
14. Вплив рН на ферментативні реакції
15. Інгібітори ферментативних реакцій
16. Інактивація ферментів
17. Поліферментні системи
18. Основні поняття молекулярної рецепції
19. Молекулярні механізми рецепторних сигналів
20. Визначення параметрів молекулярного зв'язування
21. Взаємодія декількох лігандів з одним центром
22. Вплив різних факторів на зв'язування лігандів та рецепторів
23. Імітаційне моделювання при визначенні концентрації рецепторів
24. Математичні моделі фармакокінетики
25. Фармакокінетична оптимізація лікування

#### **Питання, які виносяться на екзамен:**

1. Визначення константи швидкості реакції в складних кінетичних схемах
2. Методи визначення порядку реакції за допомогою експериментальних даних
3. Помилки при реєстрації даних в кінетичному експерименті та їх виправлення
4. Вплив концентрації субстрату на швидкість ферментативної реакції
5. Кінетична схема багатоетапної ферментативної реакції
6. Принципи моделювання нестаціонарної кінетики ферментативних реакцій
7. Визначення оптимальної температури для ферментативної реакції
8. Вплив зміни рН середовища на активність ферментів
9. Механізм дії інгібіторів на ферментативні реакції
10. Основні параметри молекулярного зв'язування при моделюванні
11. Зміна активності рецепторів під впливом різних лігандів
12. Методи визначення афінності рецепторів до лігандів
13. Фактори, що впливають на зв'язування лігандів до рецепторів
14. Моделювання впливу концентрації лігандів на зв'язування рецепторів
15. Імітаційне моделювання для визначення параметрів зв'язування лігандів
16. Методи визначення фармакокінетичних параметрів ліків
17. Математичні моделі в оптимізації фармакокінетики лікування
18. Принципи моделювання абсорбції та розподілу ліків в організмі

19. Параметри, що визначають експоненційну фазу росту клітинної культури
20. Моделювання різних фаз росту клітинної популяції
21. Інтегральна форма рівняння росту клітинної популяції
22. Вплив інгібіторів на кінетику росту клітинної популяції
23. Процеси під час індукції на кінетичних кривих росту
24. Механізми апоптозу та загибелі клітин
25. Моделювання процесу культивування генно-інженерних штамів мікроорганізмів
26. Фактори, що впливають на кінетику реплікації плазмід
27. Культивування клітин в режимі хемостату
28. Комп'ютерне моделювання кінетики росту клітинних популяцій
29. Масштабування процесу культивування для промислових застосувань
30. Параметри, що враховуються при моделюванні культивування клітинних популяцій

## Політика та контроль

### 7. Політика навчальної дисципліни (освітнього компонента)

Система вимог, поставлених перед аспірантом, складається з:

– обов'язкового відвідування лекцій і практичних занять. Відсутність і присутність на них не оцінюється в балах, але оскільки на них викладається теоретичний матеріал, надаються методичні рекомендації та розвиваються навички, необхідні для виконання контрольних завдань, то відвідування впливає на результати аудиторної і самостійної роботи, підготовку до контрольних заходів;

- оцінювання роботи на практичних заняттях;
- виконання МКР згідно з вимогами та критеріями оцінювання.

Слід дотримуватися правил відвідування занять.

На заняттях передбачається активність аспірантів, дозволяється групова форма роботи.

Вагома частина рейтингу аспіранта формується за рахунок активної участі в роботі на практичних заняттях. Система оцінювання орієнтована на отримання балів за підготовку до аудиторних занять, доповідь і активність аспіранта в обговоренні питань теми. Тому пропуск практичного заняття не дає аспіранту можливість отримати бали у семестровий рейтинг.

У разі виявлення академічної недобросовісності під час виконання модульної контрольної роботи – результати контрольного заходу не враховуються.

Повторне написання модульної контрольної роботи не допускається.

### Пропущені контрольні заходи

Якщо контрольні заходи пропущені з поважних причин (хвороба або вагомі життєві обставини), аспіранту надається можливість виконати ці контрольні заходи протягом найближчого тижня.

Аспіранти, які без поважної причини були відсутні на МКР, надається можливість виконання МКР на не запланованому занятті, але в такому разі до результату будуть застосовані штрафні бали.

### Академічна доброчесність

Політика та принципи академічної доброчесності визначені у розділі 3 Кодексу честі Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського». Детальніше: <https://kpi.ua/code>. У разі виявлення проявів академічної доброчесності при виконанні завдань оцінка не виставляється, а пропонується переробити роботу в двотижневий термін, у разі іспиту студент відправляється на перездачу.

## Норми етичної поведінки

Норми етичної поведінки аспірантів і працівників визначені у розділі 2 Кодексу честі Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського». Детальніше: <https://kpi.ua/code>.

## 8. Види контролю та рейтингова система оцінювання результатів навчання (PCO)

Рейтинг аспіранта з кредитного модуля складається з:

- 1) балів за виконання та захист практичних робіт;
- 2) балів за виконання модульної контрольної роботи (МКР);
- 3) за відповідь на екзамені;
- 4) додаткових балів за активну роботу лекціях чи оригінальне виконання практичних робіт.

### СИСТЕМА РЕЙТИНГОВИХ БАЛІВ

#### 8.1. Бали за виконання та захист практичних робіт

Протягом семестру аспіранти виконують 9 практичних робіт.

Максимальна кількість балів за практичну роботу – 4 бали.

4 бали — робота виконана якісно, в повному обсязі;

3 бали — робота виконана в повному обсязі, але містить незначні помилки;

2-1 бал — робота виконана не повністю або має суттєві помилки;

0 балів — робота виконана невірно.

Максимальна кількість балів за виконання та захист практичних робіт:

4 бали × 9 лаб. роб. = 36 балів.

#### 8.2. Бали за модульну контрольну роботу

Модульна контрольна робота складається із 2 запитань по 7 балів:

Критерії оцінювання відповіді на запитання:

- «максимальна кількість балів» — відповідь повна і правильна;
- «максимальна кількість балів - 1 бал» — відповідь правильна, але неповна або містить незначні неточності;
- «максимальна кількість балів – 3 бали» — відповідь неповна і неточна;
- 0 балів — відповідь неправильна або відсутня.

Максимальна кількість балів за модульний контроль:

7 балів × 2 запитання = 14 балів.

#### 8.3. Відповідь на екзамені

Ваговий бал – 50.

Форма проведення екзамену залежить від того – буде він відбуватися у традиційному (очному) режимі чи у дистанційному:

Очна форма	Дистанційна форма
На екзамені аспірант отримує білет з двома теоретичними та двома практичними завданнями.	На екзамені аспірант отримує білет з одним теоретичним та двома практичними завданнями.
За відповіді на кожне з теоретичних чи практичних завдань нараховується максимум 10 балів. На вказані завдання аспірант надає письмову відповідь, яку викладач перевіряє у день проведення екзамену.	
За відповідь на кожне запитання білету аспірант отримує:	

- 8-10 балів, якщо він надав повну та правильну відповідь або припустився незначних похибок, які істотно не вплинули на саму відповідь,
- 5-7 балів, якщо відповідь правильна лише частково або не є повною (наприклад, наведена лише недетальна схема необхідного алгоритму або під час розв'язання прикладу не перевірена можливість застосування відповідного методу),
- 2-4 бали, якщо відповідь частково правильна, але містить значні прогалини (наприклад, відсутнє під час розв'язання прикладу враховані не всі можливі випадки),
- 0-1 бали, якщо відповідь на запитання взагалі не була надана або містить грубі помилки.

Для встановлення степені знання аспірантом матеріалу дисципліни після перевірки письмової відповіді викладач додатково задає аспіранту одне чи декілька нових запитань – на уточнення наданої відповіді або, взагалі, на іншу тему з матеріалу, що перевіряється.

Відповіді на сукупність додаткових запитань оцінюються загалом від 0 до 10 балів в залежності від їх точності та повноти за тим же принципом, що і відповіді на письмові завдання.

Відповіді на сукупність додаткових запитань оцінюються загалом від 0 до 20 балів в залежності від їх точності та повноти за тим же принципом, що і відповіді на письмові завдання.

Викладач має право заохотити аспіранта певною кількістю балів (максимально – 3 бали) за надання оригінального рішення чи відповіді на екзамені.

#### 8.4. Заохочувальні та штрафні бали

##### Заохочувальні бали

Написання тез, статті, участь у міжнародних, всеукраїнських та/або інших заходах або конкурсах за тематикою навчальної дисципліни + 10 балів

##### Штрафні бали

Невчасне виконання МКР (на не запланованому занятті) – 5 балів

#### 8.5. Визнання результатів навчання, отриманих у неформальній освіті, тощо

За проходження певного елемента неформальної освіти (наприклад, онлайн-курсів Coursera або аналогічних), за перемогу або участь в тематичних хакатонах або інших змаганнях, аспіранту можуть бути нараховані додаткові бали, зараховано виконання практичних робіт за всю дисципліну з максимально можливою оцінкою, або, взагалі, виставлено 100 балів.

Конкретний розмір заохочення аспіранта визначається викладачем, що читає лекції, виходячи із повноти, важливості та результатів проходження цим аспірантом відповідних елементів неформальної освіти.

#### 8.6. Розрахунок шкали (R) рейтингу

Сума вагових балів контрольних заходів протягом семестру складає:

$$RC = 30 \text{ балів} + 20 \text{ балів} = 50 \text{ балів.}$$

#### 8.7. Умова допуску до заліку та визначення оцінки

Із цієї суми за семестр аспірант може набрати певну кількість балів rC.

Екзаменаційна складова (RE) шкали дорівнює 50 балам, тобто складає 50% від R.

За відповідь на екзамені аспірант може набрати певну кількість балів rE.

Рейтингова шкала з дисципліни складає  $R = RC + RE = 100$  балів.

Сумарна кількість заохочувальних балів (rS) за роботу аспіранта з дисципліни під час семестру (див. п. 4) не повинна перевищувати  $0,1 \times RC$ , тобто  $0,1 \times 50$  балів = 5 балів.



Необхідною умовою допуску до екзамену є відсутність заборгованості по практичних роботах та написання модульної контрольної роботи.

Аспіранти, які допущені до екзамену, отримують свою попередню оцінку з дисципліни (RD) автоматично, якщо вона дорівнює або перевищує 70 балів.

Вона повідомляється аспірантам на консультації перед екзаменом і розраховується таким чином:

$$RD = 2 * (rC + rS).$$

Якщо навчання відбувалося у дистанційному режимі й аспірант погоджується із попередньою оцінкою, то вона стає остаточною та виставляється у екзаменаційну відомість.

Якщо навчання відбувалося у дистанційному режимі й аспірант не згоден із попередньою оцінкою, яку він отримав «автоматом», то він здає екзамен за наведеними раніше правилами, а його остаточною рейтинговою оцінкою RD розраховується за формулою:  $RD = rC + rS + rE$ .

Якщо навчання відбувалося у очному режимі, то оцінка за екзамен автоматично не виставляється, а аспіранти здають екзамен у традиційному форматі за наведеними раніше правилами, при цьому остаточною рейтинговою оцінкою RD аспіранта розраховується за формулою:

$$RD = rC + rS + rE.$$

Для отримання аспірантом відповідних оцінок його рейтингова оцінка RD переводиться згідно з такою таблицею:

Рейтингові бали, RD	Оцінка
95–100	відмінно
85–94	дуже добре
75–84	добре
65–74	задовільно
60–64	достатньо
Сума балів < 60	незадовільно
Рейтинг за семестр < 40	не допущено

## 9. Додаткова інформація з дисципліни (освітнього компонента)

В умовах дистанційного режиму організація освітнього процесу здійснюється з використанням технологій дистанційного навчання: Slack, Telegram та «Електронний кампус». Навчальний процес у дистанційному режимі здійснюється відповідно до затвердженого розкладу навчальних занять. Заняття проходять з використанням сучасних ресурсів проведення онлайн-зустрічей (організація відеоконференцій в Zoom).

### Робочу програму навчальної дисципліни (силабус):

**Складено:** професором кафедри промислової біотехнології та біофармації, доктором фармацевтичних наук, старшим дослідником, доцентом С.О. Соловйовим

**Ухвалено** кафедрою промислової біотехнології та біофармації (протокол № 16 від 23.06.2023 року)

**Погоджено** Методичною комісією ФБТ (протокол № 11 від 26.06.2023 року)