

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
профессионального образования  
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова  
*Факультет биоинженерии и биоинформатики*

**УТВЕРЖДАЮ**

Декан  
факультета биоинженерии  
и биоинформатики,  
академик

\_\_\_\_\_/В.П. Скулачев /

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

## **РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ**

### **Наименование дисциплины:**

Моделирование в системной биологии и его применение в  
биотехнологии и биомедицине

### **Уровень высшего образования:**

**специалитет**

### **Направление подготовки (специальность):**

**06.05.01 Биоинженерия и биоинформатика**

### **Форма обучения:**

**очная**

Рабочая программа рассмотрена и одобрена

*Ученым советом факультета*

(протокол № \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_)

Москва 20\_\_

Рабочая программа дисциплины разработана в соответствии с самостоятельно установленным МГУ образовательным стандартом (ОС МГУ) для реализуемых основных профессиональных образовательных программ высшего образования по специальности 06.05.01 «Биоинженерия и биоинформатика» (программы специалитета) в редакции приказа МГУ от 30 декабря 2016 г.

Год (годы) приема на обучение – 2016, 2017, 2018, 2019.

© Факультет биоинженерии и биоинформатики МГУ имени М.В. Ломоносова

*Программа не может быть использована другими подразделениями университета и другими вузами без разрешения факультета.*

## Цель и задачи дисциплины

### Цель курса

Дать представление о современных методах моделирования и их использования в разработке новых лекарственных препаратов

### Задачи курса:

Обучить построению системно-биологических и системно-фармакологических моделей. Освоить пакет DBSolve Optimum и научиться анализировать построенные модели, используя возможности этого пакета.

1. Место дисциплины в структуре ОПОП ВО: вариативная часть, профессиональный цикл, курс по выбору, курс IV – семестр 7.

2. Входные требования для освоения дисциплины, предварительные условия: знание таких дисциплин, как: «Биохимия», «Клеточная биология», «Основы математического анализа», «Линейная алгебра», «Дифференциальные уравнения».

3. Планируемые результаты обучения по дисциплине:

**Знать:** методы и этапы построения математических моделей, основанных на ОДУ аппарате, практические примеры применения мат моделирования в разработке новых лекарственных препаратов.

**Уметь:** Строить математические модели биологических систем в пакете DBSolve Optimum, производить расчеты модели для ответа на конкретные вопросы, приближенные к практическим.

**Владеть:** Навыками вывода уравнений скорости и идентификации параметров математических моделей.

**Иметь опыт:** Решения учебных задач по математическому моделированию в области системной биологии и системной фармакологии.

4. Формат обучения – лекционные занятия.

5. Объем дисциплины составляет 1 з.е., в том числе 28 академических часов, отведенных на контактную работу обучающихся с преподавателем, 8 академических часа на самостоятельную работу обучающихся.

### 6. Краткое содержание дисциплины (аннотация):

В рамках курса будут кратко изложены основные принципы построения и верификации математических моделей

(1) биологических систем: ферментативные реакции, метаболические и сигнальные пути, пути клеточной динамики

(2) распределения лекарства по организму (фармакокинетика) и его взаимодействия с белком – мишенью.

Курс построен на примерах использования различных методов моделирования для решения задач биомедицины и фармакологии. Предполагается проведение практических занятий с использованием специализированного программного обеспечения (DBSolve Optimum).

Наименование и краткое содержание разделов и тем дисциплины,  Форма промежуточной аттестации по дисциплине	Всего (часы)	В том числе		
		Контактная работа (работа во взаимодействии с преподавателем) Виды контактной работы, часы		Самостоятельная работа обучающегося, часы
		Занятия лекционного типа	Занятия семинарского типа	

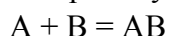
КИНЕТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ СИСТЕМ	2,5	2	0	2	0,5
Основные принципы построения и верификации кинетических моделей	5	4	0	4	1
Введение в DBSolve и моделирование в рамках этого пакета	2,5	2	0	2	0,5
Вывод уравнений скорости: ферментативная кинетика и примеры из текущих проектов	5	4	0	4	1
Моделирование метаболических, сигнальных и ген регуляторных путей	2,5	2	0	2	0,5
Моделирование многокомпарментных систем					
МОДЕЛИРОВАНИЕ КЛЕТОЧНОЙ ДИНАМИКИ	4,5	4	0	4	0,5
Основные принципы построения моделей клеточной динамики	5	4	0	4	1
Применение пакета DBSolve для построения и верификации моделей клеточной динамики					
ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ /ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЕ (ФК/ФД) МОДЕЛИРОВАНИЕ	2,5	2	0	2	0,5
Основные принципы построения ФК/ФД моделей	4,5	4	0	4	0,5
Применение пакета DBSolve для построения и верификации ФК/ФД моделей	2,5	2	0	2	0,5
Промежуточная аттестация – зачет					2
Итого	36	28		8	

7. Фонд оценочных средств (ФОС) для оценивания результатов обучения по дисциплине

7.1. Типовые контрольные задания или иные материалы для проведения текущего контроля успеваемости.

Задачи для промежуточного контроля

1. Рассмотрим обратимую реакцию:



Равновесные концентрации субстратов и продуктов задаются константой равновесия

$$K_{eq} = A_{eq} * B_{eq} / AB_{eq}$$

и полными концентрациями метаболитов А и В. Полная концентрация метаболита А во всех его состояниях равна  $a_0$ , полная концентрация метаболита В во всех его состояниях равна  $b_0$ .

Вывести функцию, описывающую зависимость  $AB_{eq}$  от  $a_0$ ,  $b_0$  и  $K_{eq}$ .

2. Рассмотрим необратимую реакцию:



Скорость протекания реакции задается константой скорости  $k$   
Начальные концентрации субстратов и продуктов равны

$$A(0) = a_0, B(0) = 0,$$

Вывести функцию, описывающую зависимость  $A$  от времени.

3. Рассмотрим необратимую реакцию:



Скорость протекания реакции задается константой скорости  $k$   
Начальные концентрации субстратов и продуктов равны

$$A(0) = a_0, B(0) = 0,$$

Вывести функцию, описывающую зависимость  $B$  от времени.

4. Рассмотрим необратимую реакцию:



Скорость протекания реакции задается константой скорости  $k$   
Начальные концентрации субстратов и продуктов равны

$$A(0) = a_0, B(0) = 0,$$

Вывести функцию, описывающую зависимость  $B$  от времени.

5. Рассмотрим необратимую реакцию:



Скорость протекания реакции задается константой скорости  $k$   
Начальные концентрации субстратов и продуктов равны

$$A(0) = a_0, B(0) = 0,$$

Вывести функцию, описывающую зависимость  $A$  от времени.

6. Клетки  $A$  производят вещество  $B$ . Клетки могут делиться и умирать. Написать простейшую систему ODE, которая бы описывала изменение концентрации  $B$ .

Построение и исследование моделей DBSolve

1. Как описать многократную дозировку лекарства в DBSolve? Показать на примере.

2. Написать формулу, описывающую функцию невязки.

3. Как веса экспериментальных точек учитываются в функции невязки?

7.2. Типовые контрольные задания или иные материалы для проведения промежуточной аттестации.

Ферментативная кинетика

1. Что такое закон действующих масс? Привести пример.

2. Что такое каталитический цикл фермента? Как его можно описать математически?

3. Что такое уравнение скорости фермента?

4. Какие методы вывода уравнений скорости ферментов Вы знаете?

5. Написать уравнение Михаэлиса-Ментен и объяснить физический смысл  $K_m$  и  $V_{max}$

6. Написать уравнение Хилла и объяснить физический смысл  $K_m$  и  $V_{max}$

7. Что такое классификация Келланда? Объяснить смысл термина «Ordered Bi Uni»

8. Объяснить смысл термина «Rando Bi Bi»

9. Как описывается действие ингибитора на фермент в ферментативной кинетике?

10. Какие типы данных можно использовать для идентификации параметров уравнения скорости?

11. Что такое параметры каталитического каталитического цикла? Привести примеры. Как эти параметры связаны с кинетическими параметрами уравнений, такими как  $K_m$ ,  $k_{cat}$ ?

Моделирование внутриклеточных путей

1. Что такое стехиометрическая матрица метаболического пути? Физический смысл ее элементов.

2. Что такое закон сохранения? Его физический смысл.

3. Что такое стационарное состояние модели? Чем оно отличается от равновесия?
4. Может ли модель иметь несколько стационарных состояний? Если да, то как можно перейти из одного стационарного состояния в другое?
5. Какие стационарные режимы, отличные от стационарных состояний, Вы знаете?
6. Какие типы внутриклеточных путей Вы знаете? Чем они отличаются с точки зрения построения моделей?
7. Моделирование сигнальных и метаболических путей: где аппарат ферментативной кинетики используется наиболее полно?
8. Какие типы данных используются для идентификации параметров моделей метаболических путей?
9. Какие типы данных используются для идентификации параметров моделей сигнальных путей?

10. Что такое отрицательная обратная связь? Как она описывается в модели?

11. Что такое положительная обратная связь? Как она описывается в модели?

Фармакокинетика/Фармакодинамика

1. Что такое EC50? В чем ее смысл? Как она измеряется?

2. Что такое ED50? IC50? В чем их смысл? Как они измеряются?

3. Что такое клиренс препарата? В чем измеряется? Как соотносится параметр клиренса (CL) со скоростью элиминации ( $k_{el}$ )?

4. Что такое объем распределения ( $V_d$ )? Как он измеряется?

5. Изобразить схему однокомpartmentной модели с приемом лекарства перорально. Какие уравнения описывают динамику этой системы?

6. Чем фармакокинетика отличается от фармакодинамики?

7. В чем специфика популяционного подхода в описании PK/PD? Для чего это нужно?

8. Что такое AUC и для чего может быть использовано?

Биология

1. Назовите 3 известных Вам реально существующих фермента

2. Что такое MAP киназный каскад?

3. Что такое гликолиз?

4. Может ли один фермент катализировать несколько реакций, то есть быть неспецифичным по отношению к субстрату?

5. Что такое адапторный белок и какова его роль в путях передачи сигнала?

6. Что такое рецепторы? Зачем они нужны?

7. Для чего нужны пути передачи сигналов? Как они устроены?

8. Что такое экспрессия генов? Как она регулируется?

9. Что такое цитокины? Для чего они нужны? Как они действуют?

10. Что такое клеточный цикл? Какие его основные фазы?

11. Что такое пролиферация клеток? Что такое дифференцировка клеток?

Медицина

1. Что такое болезнь? В каких терминах можно описать отличия функционирования «больного» и «здорового» организма?

2. Что такое хроническое заболевание?

3. Что такое ремиссия?

4. Что такое терапия? В каких терминах можно описать ее влияние на болезнь?

5. Что такое «респондеры» и «нореспондеры» по отношению к данному заболеванию и применяемой терапии?

6. Что такое побочное действие лекарства?

7. Как разрабатываются новые лекарственные препараты? Какие основные этапы разработки?

8. Что такое клинические испытания?  
 9. Что такое мишень действия препарата (drug target)? Как их ищут?  
 10. Что такое биомаркер? Как их ищут? Каковы критерии выбора биомаркеров?  
 11. Что такое clinically measured endpoint? Что он характеризует?

**Шкала и критерии оценивания результатов обучения по дисциплине.**

Результаты обучения	«Неудовлетворительно»	«Удовлетворительно»	«Хорошо»	«Отлично»
<b>Знания</b> методов и этапов построения математических моделей, основанных на ОДУ аппарате, практические примеры применения мат моделирования в разработке новых лекарственных препаратов	Знания отсутствуют	Фрагментарные знания	Общие, но не структурированные знания	Сформированные систематические знания
<b>Умение</b> строить математические модели биологических систем в пакете DBSolve Optimum, производить расчеты модели для ответа на конкретные вопросы, приближенные к практическим	Умения отсутствуют	В целом успешное, но не систематическое умение	В целом успешное, но содержащее отдельные пробелы умение (допускает неточности непринципиального характера)	Успешное и систематическое умение
<b>Владение</b> навыками вывода уравнений скорости и идентификации параметров математических моделей	Навыки владения отсутствуют	Наличие отдельных навыков (наличие фрагментарного опыта)	В целом, сформированные навыки (владения), но используемые не в активной форме	Сформированные навыки (владения), применяемые при решении задач

8. Ресурсное обеспечение:

- Перечень основной и дополнительной литературы

А. Основная литература:

1. Demin O., Goryanin I. Kinetic Modelling in Systems Biology. - т. p360, CRC Press, 2010
2. Agoram BM, Demin O.. Integration not isolation: arguing the case for quantitative and systems pharmacology in drug discovery and development.. - Drug Discov Today, т. 16(23-24):1031-6., 2011
3. Mogilevskaya E, Bagrova N, Plyusnina T., Kinetic modeling as a tool to integrate multilevel dynamic experimental data. Methods in molecular biology. - т. 563:197-218, N.J: Clifton, 2009

4. Goryanin II, Lebedeva GV, Mogilevskaya EA, Metelkin EA, Demin OV.. Cellular kinetic modeling of the microbial metabolism. Methods of biochemical analysis.. - т. 49:437-88., 2006

- Перечень лицензионного программного обеспечения (при необходимости)

DBSolve Optimum. - 2000, [www.insysbio.ru](http://www.insysbio.ru)

- Перечень профессиональных баз данных и информационных справочных систем
- Перечень ресурсов информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» (при необходимости)
- Описание материально-технического обеспечения:  
Лекционная аудитория, компьютер, проектор, экран, доска.