DOI: https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2024.09
УДК 615.1:544.4:004.94

КІНЕТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ БІОХІМІЧНИХ РЕАКЦІЙ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ АНАЛІТИЧНОГО ІНСТРУМЕНТАРІЮ MATHCAD

Чалий К.О. *https://orcid.org/0000-0001-7077-0324*
Кривенко І.П. *https://orcid.org/0000-0001-5539-8632*
Андрійчук М.Д. *https://orcid.org/0000-0003-0112-3830*

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

kirchal@univ.kiev.ua

Актуальність. Дослідження кінетики біохімічних реакцій допомагає краще розуміти, як відбуваються біологічні процеси в живих організмах, а розуміння особливостей перебігу таких реакцій є важливим для розробки нових технологій, зокрема, для виробництва біологічно активних речовин та для синтезу лікарських засобів. Потужним інструментом розв'язання задач кінетики біохімічних реакцій є математичне моделювання, яке може бути проведено за допомогою систем комп'ютерної математики, зокрема, аналітичного інструментарію MATHCAD.

Ціль: обґрунтування доцільності та ефективності застосування аналітичного інструментарію MATHCAD для розв'язання задач кінетичного моделювання біохімічних реакцій у фармацевтичних дослідженнях, та проведення огляду можливостей MATHCAD для комп'ютерного моделювання у фармації.

Матеріали та методи. В контексті вивчення швидкості ферментативних реакцій та розробки моделей, таких як модель Міхаеліса-Ментена, для опису реакцій, де ферменти каталізують перетворення субстратів, розглянуто застосування системи комп'ютерної математики, яка є програмним пакетом та середовищем для виконання математичних обчислювальних завдань, моделювання та візуалізації. Продемонстровано можливості застосування системи MATHCAD для створення математичних моделей біохімічних реакцій на основі рівнянь кінетики, що передбачає створення диференційних рівнянь, які описують зміни концентрацій реагентів з часом, і їх розв'язання за допомогою чисельних методів в MATHCAD та візуалізацію отриманих результатів із використанням 3D-графіки. Визначено етапність застосування аналітичного інструментарію MATHCAD при кінетичному моделюванні біохімічних реакцій.

Результати. Застосування MATHCAD у кінетичному моделюванні біохімічних реакцій є ефективним для дослідження: (1) кінетики ферментативних реакцій, наприклад, реакцій, де фермент каталізує перетворення субстрату в продукт; (2) біохімічних реакцій, які відбуваються в реакційних об'ємах, де реагенти змішуються та взаємодіють; (3) моделювання реакцій у реакційних об'ємах на основі розв'язання диференціальних рівнянь реакційної кінетики; (4) впливу інгібіторів або активаторів на ферментативні реакції; (5) сценаріїв взаємодії реагентів для встановлення змін у кінетиці реакцій, що виникають при введенні різних активних речовин; (6) кінетики біохімічних реакцій, у випадках коли реакції супроводжуються дифузією реагентів через мембрани або інші напівпроникні бар'єри; (7) моделювання впливу процесів дифузії на кінетику біохімічних реакцій; (8) моделей, що описують кінетику розпаду речовин, наприклад, розпад біологічно активних сполук в організмі або середовищі; (9) прогнозування впливу змін в умовах реакційного середовища (температура, pH, концентрація реагентів) на кінетику біохімічних реакцій.

Обґрунтовано, що модельні описи кінетики біохімічних реакцій є важливими для формування розуміння функцій біологічних систем, включаючи метаболізм, ферментативні реакції та інші фізіологічні явища. Застосовано інструменти візуалізації результатів моделювання у форматі тривимірних графіків MATHCAD, що покращує розуміння механізму реакції та дозволяє ґрунтовніше аналізувати її кінетику.

Висновки. MATHCAD забезпечує оптимізоване середовище для кінетичного моделювання біохімічних реакцій завдяки своєму ергономічному інтерфейсу, можливості працювати із символьними виразами, широкому спектру вбудованих функцій та інструментів для дослідження математичних моделей та візуалізації результатів. Отримані результати можуть бути важливими як для подальших наукових фармацевтичних досліджень, так і для впровадження у навчанні майбутніх магістрів фармації з дисципліни «Комп'ютерне моделювання у фармації» у закладах вищої медичної освіти.

Ключові слова: кінетичне моделювання біохімічних реакцій, модель Міхаеліса-Ментен, системи комп'ютерної математики (СКМ), MATHCAD, комп'ютерне моделювання у фармації.

Актуальність. Дослідження кінетики біохімічних реакцій допомагає краще розуміти, як відбуваються біологічні процеси в живих організмах, а розуміння особливостей перебігу таких реакцій є важливим для розробки нових технологій, зокрема, для виробництва біологічно активних речовин та для синтезу лікарських засобів. Потужним інструментом розв'язання задач кінетики біохімічних реакцій є математичне моделювання, яке може бути проведено за допомогою систем комп'ютерної математики. Системи комп'ютерної математики (СКМ) – це програмні пакети або середовища, призначені для виконання математичних обчислювальних завдань, моделювання та візуалізації в галузі науки та інженерії. Прикладами найбільш відомих СКМ є MATHCAD, MATLAB, Mathematica та Maple. Ці системи допомагають розв'язувати різноманітні математичні завдання, проводити аналіз даних, моделювання та вирішувати завдання в різних галузях науки та інженерії.

У дослідженні [1] показано, що MATHCAD полегшує розуміння теоретичних концепцій, пов'язаних із хімічними реакціями, а також зводить до мінімуму складність математичних розрахунків, що дозволяє (а) глибше заглибитися в інші питання, пов'язані з проектуванням хімічних реакторів, і (б) вважати цей інструмент цілком корисним для курсів, які відповідають ступеню хімічної інженерії.

У дослідженні [2] розглядається застосування MATHCAD для визначення впливу технологічних факторів на вміст флавонідів в екстракті. Інструментарій MATHCAD було успішно застосовано в оптимізації складу твердих дисперсій високомолекулярних речовин із вмістом кверцетину, терапевтичне використання яких обмежене низьким ступенем розчинності у водному середовищі [3], розробці ефективного методичного підходу до побудови регресійних моделей при дослідженні технології виготовлення твердих дозованих лікарських форм [4], методах оптимізації багатокритеріальних рішень у фармації [5], виробництві гіалуронової кислоти шляхом бактеріальної ферментації з біологічного агента Streptococcus zooepidemicus [6], виявленні фальсифікатів серед дієтичних добавок [7], вирішенні задач у різних областях хімічної інженерії [8].

Аналіз наукових публікацій, які стосуються питань моделювання у наукових дослідженнях галузі охорони здоров'я, засвідчує перспективність використання MATHCAD та MATLAB в кінетичному моделюванні біохімічних реакцій. Дослідження кінетики біохімічних реакцій допомагає в розробці лікарських засобів, оцінці їх ефективності та безпеки, а також в діагностиці різних захворювань на рівні молекулярних процесів. Кінетичне моделювання дозволяє передбачити, як швидко та ефективно нові лікарські засоби будуть взаємодіяти з біологічними системами. Вирішення задач кінетики реакцій дозволяє підібрати оптимальні дози та форми випуску лікарських препаратів для досягнення потрібного терапевтичного ефекту [9, 10].

Актуальність розгляду цих питань посилюється в контексті заходів щодо реалізації ініціатив Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України. Так, у лютому 2024 р. МОЗ України презентувало Рамку цифрової компетентності працівника охорони здоров'я, яка була створена у співпраці з Міністерством цифрової трансформації, Міністерством освіти і науки і Національною службою охорони здоров'я України за сприяння Агентства США з міжнародного розвитку (USAID) «Підтримка реформи охорони здоров'я» [11]. Система знань і вмінь з цифрових технологій, якою повинні володіти працівники охорони здоров'я, представлена у Рамці цифрової компетентності п'ятьма сферами [11]. Навички з комп'ютерного моделювання у фармації стосуються Сфери 4 Рамки цифрової компетентності. Ця сфера презентована системою знань та вмінь щодо систем підтримки прийняття клінічних рішень на основі інтелектуального аналізу клінічних досліджень, використання розумних мобільних та вбудованих цифрових пристроїв, цифрових засобів охорони здоров'я, інтелектуальних сенсорів, маніпуляторів для пацієнтів, віртуальної та доповненої реальності, інтернетом медичних речей, 3D проектуванням та друком, CAD моделюванням тощо, іннова-

ційною діяльністю із використанням новітніх цифрових технологій.

Розгляд аналітичного інструментарію та особливостей застосування MATHCAD для розв'язання задач кінетичного моделювання біохімічних реакцій у фармацевтичних дослідженнях має перспективи для осучаснення змісту навчання з дисципліни «Комп'ютерне моделювання у фармації» у закладах вищої медичної освіти та підтримці науково-дослідної роботи у фармації [12-14].

Ціль: обґрунтування доцільності та ефективності застосування аналітичного інструментарію MATHCAD для розв'язання задач кінетичного моделювання біохімічних реакцій у фармацевтичних дослідженнях, та проведення огляду можливостей MATHCAD для комп'ютерного моделювання у фармації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В контексті вивчення швидкості ферментативних реакцій та розробки моделей, таких як модель Міхаеліса-Ментена, для опису реакцій, де ферменти каталізують перетворення субстратів, розглянуто застосування системи комп'ютерної математики, яка є програмним пакетом та середовищем для виконання математичних обчислювальних завдань, моделювання та візуалізації. Продемонстровано можливості застосування системи MATHCAD для створення математичних моделей біохімічних реакцій на основі рівнянь кінетики, що передбачає створення диференційних рівнянь, які описують зміни концентрацій реагентів з часом, і їх розв'язання за допомогою чисельних методів в MATHCAD та візуалізацію отриманих результатів із використанням 3D-графіки. Визначено етапність застосування аналітичного інструментарію MATHCAD при кінетичному моделюванні біохімічних реакцій.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Формально MATHCAD – це програмне забезпечення для інженерних розрахунків (Engineering Calculation Software), проте, фактично, це інтерактивне середовище для інженерних та наукових обчислень, яке поєднує в собі текстовий редактор і інструменти для виконання математичних операцій [15]. MATHCAD забезпечує можливість вводити математичні вирази, формули, графіки та текст у одному документі, із реалізацією функцій автоматичного виконання обчислень та візуального адаптивного відображення результатів.

Основні функціональні елементи MATHCAD включають, але не обмежуються, наступним: (1) візуальне середовище для створення документів, які об'єднують текст, математичні формули, графіки та таблиці, що робить їх зрозумілими та добре організованими; (2) велика кількість математичних операцій та функцій для розв'язування рівнянь, інтегрування, диференціювання, роботи з матрицями та векторами тощо; (3) інструменти для побудови графіків, діаграм та візуалізації результатів обчислень із інтегрованою функцією автоматичного оновлення при зміні вхідних даних; (4) інструменти для розв'язання окремих складних рівнянь та систем рівнянь; (5) широка інтеграція та ефективна взаємодія з іншими програмами, такими як, наприклад, MATLAB, MS Excel, AutoCAD, SolidWorks, Creo та іншими, що дозволяє легко обмінюватися даними і використовувати різні додаткові інструменти та функції.

За своїм основним функціоналом MATHCAD є інтерактивною СКМ, яка призначена для виконання символьних та числових обчислень, аналізу даних, моделювання та візуалізації результатів. MATHCAD дозволяє користувачам виконувати обчислення з використанням символьних виразів та числових значень, створювати графіки, аналізувати дані, вирішувати рівняння, проводити символьний аналіз та програмувати власні функції. Ця система допомагає вирішувати складні математичні завдання та моделювати різноманітні процеси, включаючи біохімічні реакції. Завдяки широкому спектру функціональних можливостей MATHCAD активно використовується інженерами, науковцями, математиками та іншими фахівцями для вирішення задач у різних галузях науки. Інструментарій MATHCAD дозволяє ефективно вирішувати різні завдання, пов'язані з аналізом

і моделюванням біохімічних процесів і виявляється корисним при кінетичному моделюванні біохімічних реакцій.

Кінетика біохімічних реакцій – це важлива галузь біохімії та хімії, яка вивчає швидкість та механізми хімічних реакцій, що відбуваються в біологічних системах [16, 17]. Кінетика біохімічних реакцій досліджує, як швидко відбувається перетворення молекул та сполук в біологічних системах під впливом ферментів, інших біохімічних каталізаторів та умов навколишнього середовища. Ключові аспекти кінетики біохімічних реакцій включають: (а) вивчення того, наскільки швидко відбувається реакція, тобто як швидко утворюються продукти реакції або зникають реагенти з часом; (б) визначення молекулярних механізмів, які описують послідовність етапів реакції та взаємодію реагентів; (в) вивчення впливу ферментів та інших каталізаторів на швидкість біохімічних реакцій із врахуванням того, що ферменти відіграють важливу роль в біологічних системах; (г) визначення впливу факторів, таких як температура, водневий показник pH (від лат. pondus Hydrogenii), концентрація реагентів і інші параметри середовища, на характер реакцій.

Розроблення математичних моделей і кінетичних рівнянь, які описують швидкість біохімічних реакцій, дають змогу передбачати певні характеристики реакцій в залежності від умов. Кінетика біохімічних реакцій є важливою для розуміння функцій біологічних систем, включаючи метаболізм, ферментативні реакції, обмінні процеси та інші фізіологічні явища, які відбуваються в організмах. Наявні експериментальні результати досліджень кінетики біохімічних реакцій допомагають вченим моделювати реакції в середовищі комп'ютерних математичних систем, таких як MATHCAD. Дослідження кінетики біохімічних реакцій та результати їх моделювання мають широкий спектр застосувань в біохімії, фармації, медицині та інших галузях науки та допомагають краще розуміти біохімічні процеси, виявляти молекулярні механізми захворювань та розробляти нові методи діагностики та лікування.

Деякими найбільш відомими прикладами досліджень кінетики біохімічних реакцій є: (а) вивчення швидкості ферментативних реакцій та розробка моделей, таких як модель Міхаеліса-Ментена, для опису реакцій, де ферменти каталізують перетворення субстратів; (б) дослідження впливу антибіотиків на пригнічення росту бактерій, а також вплив інгібіторів на ферментативні реакції в організмі; (в) дослідження кінетики апоптозу (програмованої смерті клітин) та сигнальних шляхів, які регулюють різноманітні біологічні процеси; (г) вивчення кінетики реакцій окиснення та фосфорилювання в мітохондріях, що стосується енергетичного обміну в клітинах; (д) дослідження кінетики транспорту молекул через біологічні мембрани та розвиток транспортних моделей; (е) дослідження кінетики розкладання біологічних сполук та забрудників в навколишньому середовищі, зокрема, в ґрунті чи воді; (ж) вивчення кінетики дії фармацевтичних препаратів у організмі, включаючи їх метаболізм та екскрецію.

В цьому контексті, для дослідження кінетики біохімічних реакцій, можна визначити кілька способів практичного використання аналітичного та обчислювального потенціалу системи MATHCAD. Доцільно використовувати MATHCAD для створення математичних моделей біохімічних реакцій на основі рівнянь кінетики, що передбачає створення диференційних рівнянь, які описують зміни концентрацій реагентів з часом, і їх розв'язання за допомогою чисельних методів в MATHCAD. MATHCAD може бути використаний для обробки та аналізу експериментальних даних щодо біохімічних реакцій, зокрема можна побудувати графіки, підрахувати різні кінетичні параметри, такі як швидкість реакції або константи швидкості, і визначити механізм реакції. Система MATHCAD також дозволяє проводити оптимізацію моделі, шукаючи значення параметрів, які найкраще відповідають експериментальним даним, що забезпечує покращення адекватності та точності кінетичної моделі. Можливе використання MATHCAD також для симуляційного моделювання реакцій та прогнозування поведінки біохімічних систем за різних умов, включаючи зміни концентрацій реагентів, температури та інших

факторів. Інструментарій візуалізації результатів у MATHCAD допомагає створювати графіки та діаграми, які демонструють результати кінетичних моделей та аналізу даних, що може сприяти кращому розумінню та інтерпретації результатів досліджень.

Застосування потужних математичних та аналітичних інструментів MATHCAD для вивчення кінетики біохімічних реакцій, дозволяють аналізувати та оптимізувати процеси моделювання, створювати адекватні моделі для дослідження та прогнозування перебігу реакцій в умовах чисельного експерименту.

Аналітичний інструментарій MATHCAD може бути використаний для моделювання різних біохімічних реакцій. Окремі приклади застосування MATHCAD у кінетичному моделюванні біохімічних реакцій із короткими описами мети моделювання наведено у таблиці 1.

Наведені приклади демонструють, як MATHCAD може бути використаний для моделювання та аналізу кінетичних аспектів біохімічних реакцій.

Практичне застосування аналітичного інструментарію MATHCAD при кінетичному моделюванні біохімічних реакцій передбачає декілька основних етапів, опис яких наведено у таблиці 2.

Практичне застосування MATHCAD у кінетичному моделюванні біохімічних реакцій, яке допомагає дослідникам аналізувати експериментальні дані та прогнозувати поведінку системи у різних умовах, можна розглянути на прикладі моделі Міхаеліса-Ментена для опису ферментативної кінетики.

У 1913 році німецько-американським біохіміком Леонором Міхаелісом (англ. Leonor Michaelis) та канадійською біохімінею Мод Ле-

Таблиця 1

Окремі приклади застосування MATHCAD у кінетичному моделюванні біохімічних реакцій із короткими описами мети моделювання

№	Предмет моделювання	Мета моделювання у MATHCAD
1	Моделювання ферментативних реакцій	– дослідити кінетику ферментативних реакцій, наприклад, реакцій, де фермент каталізує перетворення субстрату в продукт; – створити модель Міхаеліса-Ментена для опису ферментативної кінетики та аналізувати її параметри.
2	Моделювання реакцій в реакційному об'ємі	– дослідити кінетику біохімічних реакцій, які відбуваються в реакційних об'ємах, де реагенти змішуються та взаємодіють; – використати математичні опції MATHCAD для моделювання реакцій у реакційних об'ємах і розв'язання диференціальних рівнянь реакційної кінетики.
3	Аналіз інгібіції та активації ферментів	– використати MATHCAD для аналізу впливу інгібіторів або активаторів на ферментативні реакції; – змоделювати різні сценарії взаємодії реагентів та визначити, які зміни в кінетиці реакцій виникають при введенні різних активних речовин.
4	Моделювання реакцій з дифузією	– дослідити кінетику біохімічних реакцій, у випадках коли реакції супроводжуються дифузією реагентів через мембрани або інші напівпроникні бар'єри; – враховувати процеси дифузії і змоделювати їх вплив на кінетику біохімічних реакцій.
5	Моделювання кінетики розпаду речовин	– використати MATHCAD для створення моделей, що описують кінетику розпаду речовин, наприклад, розпад біологічно активних сполук в організмі або середовищі.
6	Прогнозування впливу змінних умов на кінетику реакцій	– використати MATHCAD для прогнозування впливу змін в умовах реакційного середовища (температура, pH, концентрація реагентів) на кінетику біохімічних реакцій.

онорою Ментен (англ. Maud Leonora Menten), в їх спільній статті "Die Kinetik der Invertin wirkung" в журналі Biochemische Zeitschrift (1906-1967) видавництва Springer (Berlin), була представлена математична модель, яка використовується для опису ферментативної кінетики, зокрема кінетики інвертази – ферменту, який каталізує гідроліз сахарози.

Модель Міхаеліса-Ментен є однією з основних та найпоширеніших моделей у біохімічних та фармацевтичних дослідженнях. Вона описує залежність швидкості утворення продукту P ферментативних реакцій, $V=dP/dt$, від концентрацій реагентів, зокрема концентрації субстрату *S*. Модель Міхаеліса-Ментен передбачає опис утворення комплексу між ферментом і субстратом, який є першим кроком у реакції. Модель включає константу K_M, відому як константа Міхаеліса-Ментен, яка визначає афінність (спорідненість) ферменту до субстрату і характеризує, як швидко утворюється субстрат-ферментний комплекс при певних концентраціях субстрату. K_M, як і *S*, має розмірність моль/л. Також модель вклю-

Таблиця 2

Опис основних етапів застосування аналітичного інструментарію MATHCAD при кінетичному моделюванні біохімічних реакцій

№	Етап моделювання	Зміст етапу моделювання
1	Збір та обробка експериментальних даних	– систематизація та введення в MATHCAD необхідних для моделювання експериментальних даних та значень параметрів біохімічних реакцій, таких як, наприклад, параметри зміни концентрації реагентів з часом; – попередня обробка та аналіз наявних даних щодо реакцій, наприклад, шляхом побудови графіків.
2	Вибір кінетичної моделі	– визначення математичної моделі, яка найкраще описує біохімічну реакцію, яка є предметом моделювання; – вибір відповідних рівнянь кінетики реакцій, які, наприклад, відображають зміни концентрацій реагентів з часом.
3	Формулювання математичних рівнянь	– запис математичних рівнянь для обраної кінетичної моделі із використанням синтаксису та програмного коду MATHCAD; – опис параметрів реакції та початкових умов із використанням синтаксису MATHCAD.
4	Розв'язання диференціальних рівнянь	– використання вбудованих функцій інтегрування та чисельних методів MATHCAD для розв'язання диференціальних рівнянь кінетики реакцій; – коректне врахування умов реакцій, таких як, наприклад, температура та концентрації реагентів.
5	Аналіз та оптимізація моделі	– аналіз отриманих результатів для визначення ступеня адекватності моделі та її покращення; – проведення оптимізації структури рівнянь та параметрів моделі для її приведення у відповідність із наявними експериментальними даними щодо кінетики реакцій.
6	Візуалізація результатів	– побудова графіків, щоб візуалізувати результати моделювання та спростити їх порівняння із експериментальними даними; – графічне представлення кінетичних параметрів та окремих характеристик поведінки реакційної системи.
7	Інтерпретація результатів та планування подальших дій	– аналіз результатів моделювання для покращення зрозуміння кінетики змодельованих біохімічних реакцій та формулювання висновків; – використання моделі, яка адекватно описує кінетику біохімічних реакцій, для прогнозування поведінки в різних умовах чисельного експерименту та розповсюдження спостережень та висновків на реальні системи.

чає значення максимальної швидкості реакції Vmax, яка може спостерігатися за умови що фермент повністю насичений субстратом. Математично модель Міхаеліса-Ментен виражається наступним рівнянням:

$$V= (V_{max}\cdot S)/(K_M+S). \quad (1)$$

Якщо побудувати графік залежності швидкості реакції V від концентрації субстрату S, то він матиме гіперболічну форму. На початку, при низьких концентраціях субстрату, швидкість реакції зростає пропорційно концентрації субстрату, але з часом досягає насичення (максимальної швидкості), коли всі ферменти насичені субстратом і не можуть каталізувати реакцію швидше. Гіперболічна залежність швидкості реакції від концентрації субстрату є характерною ознакою кінетики Міхаеліса-Ментен, і вона використовується для опису ферментативних реакцій, де ферменти зв'язані з субстратами в тимчасових комплексах і каталізують їхнє перетворення. Модель Міхаеліса-Ментен допомагає визначити оптимальні умови для реакцій, включаючи визначення оптимальної концентрації субстрату та оцінку ефективності ферментів.

У наступні десятиріччя, після публікації у 1913 році, із низки причин модель Міхаеліса-Ментен стала однією з найвідоміших і широко використовуваних моделей для опису кінетики ферментативних реакцій у біохімії. Модель Міхаеліса-Ментен виявилась достатньо спрощеною і легкою для використання завдяки мінімальній кількості параметрів, що полегшує її застосування при аналізі реальних даних. Математичний вираз моделі є відносно простим для розуміння, та дозволяє прогнозувати швидкість ферментативної реакції при різних концентраціях субстрату та оцінювати параметри моделі на підставі експериментальних даних. Модель Міхаеліса-Ментена підходить для опису багатьох класів ферментів та субстратів та успішно використовується для аналізу кінетики багатьох ферментативних реакцій, які відбуваються в біологічних системах. Адекатність моделі Міхаеліса-Ментен була перевірена та експериментально підтверджена для багатьох ферментативних реакцій, а її застосування допомагає дослідникам розуміти кінетику цих реакцій, зокрема як ферменти регулюють біологічні процеси в організмі та як змінюються швидкості реакцій при змінних концентраціях субстратів.

Модель Міхаеліса-Ментен може бути ефективно реалізована в програмному середовищі СКМ MATHCAD за допомогою символьних обчислень. Варто врахувати основні етапи застосування аналітичного інструментарію MATHCAD при кінетичному моделюванні біохімічних реакцій, опис яких наведено у таблиці 2. Для цього у створеному документі MATHCAD послідовно визначаються змінні, які використовуються у моделі, включаючи концентрацію субстрату *S*, максимальну швидкість реакції V_{max} та константу Міхаеліса-Ментен K_M. Наступним кроком є введення математичного виразу рівняння моделі, використовуючи символьне представлення змінних та параметрів. Далі визначається діапазон та крок варіації значень концентрації субстрату *S* та виконується відповідне обчислення швидкості реакції *V*. Для візуалізації результатів використовуємо вбудовані інструменти графічного відображення MATHCAD та будуємо графік залежності швидкості реакції від концентрації субстрату.

Приклад символьного коду реалізації моделі Міхаеліса-Ментен в MATHCAD наведено на рис. 1.

На рис. 2 представлено візуалізацію результатів обчислень моделі Міхаеліса-Ментен у MATHCAD у вигляді графіку залежності швидкості реакції *V(S)* від концентрації субстрату S для трьох значень константи K_M – 0,5; 2 та 4.

Інструменти візуалізації MATHCAD також дозволяють побудувати поверхню у тривимірному просторі в координатах *V, S,* K_M. На рис. 3 представлена поверхня у 3D, що є графіком функції $V\ (S,K_M)$ відповідно до моделі Міхаеліса-Ментен, і яка ілюструє зміну швидкості реакції *V* в залежності від двох змінних *S* та K_M. У наведеному на рис. 3 прикладі значення констант Міхаеліса-Ментен КМ варіюються в інтервалі від 0,2 до 8.

V(S) - швидкість реакції в залежності від концентрації субстрату.

k – константа Міхаеліса-Ментен.

V_max - максимальна швидкість реакції.

Дані для розрахунку.

$V_max := 10$ Максимальна швидкість реакції.

$k := 2$ Константа Міхаеліса-Ментен

$S := 0, 0.5 .. 10$ Концентрація субстрату, змінюється від 0 до 10 з кроком 0,5

$V(S) := V_max \cdot \left(\frac{S}{k + S}\right)$ Рівняння Міхаеліса-Ментен.

Рис. 1. Приклад символьного коду реалізації моделі Міхаеліса-Ментен в MATHCAD

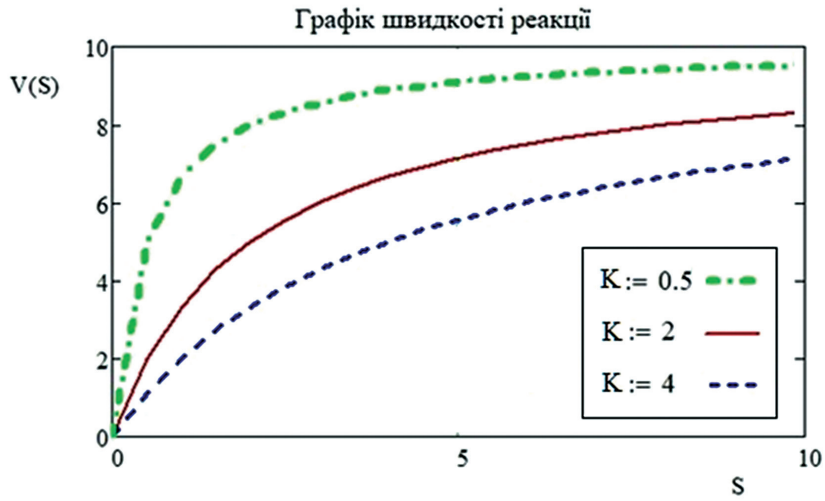

Рис. 2. Візуалізація результатів обчислень моделі Міхаеліса-Ментен у MATHCAD у вигляді графіку залежності швидкості реакції *V(S)* від концентрації субстрату *S* для трьох значень константи K_M – 0,5; 2 та 4

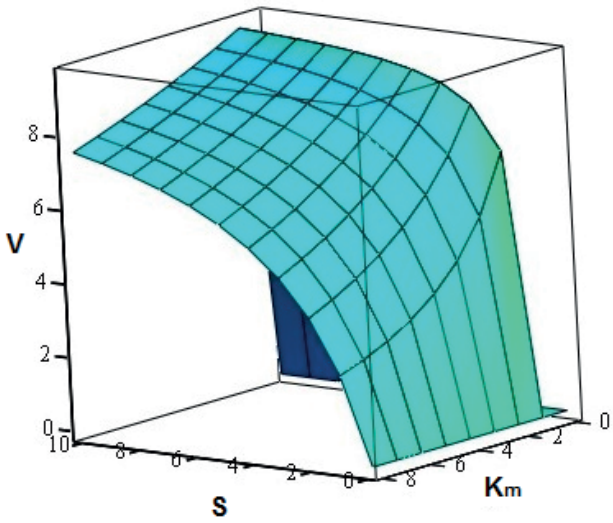

Рис. 3. Візуалізація результатів обчислень моделі Міхаеліса-Ментен у MATHCAD у вигляді 3D-поверхні у, що є графіком функції *V (S, K_M)*, яка ілюструє зміну швидкості реакції V в залежності від двох змінних *S* та K_M. Значення константи K_M варіюються в інтервалі від 1 до 8

У цьому прикладі реалізації моделі Міхаеліса-Ментен в MATHCAD було графічно показано у дво- та тривимірному просторі як реакція починається повільно, прискорюється та переходить в режим насичення при збільшенні концентрації субстрату *S*. При мінімальних значеннях константи Міхаеліса-Ментен K_M, по мірі зростання *S*, можна спостерігати асимптотичне наближення значення $_V$ до максимальної швидкості реакції V_{max}.

ВИСНОВКИ

1. MATHCAD забезпечує оптимізоване середовище для кінетичного моделювання біохімічних реакцій завдяки своєму ергономічному інтерфейсу, можливості працювати із символьними виразами, широкому спектру вбудованих функцій та інструментів для дослідження математичних моделей та візуалізації результатів.
2. Розв'язання математичної моделі Міхаеліса-Ментен у MATHCAD, яка широко застосовується у біохімічних та фармацевтичних дослідженнях, дозволило проаналізувати залежність швидкості утворення продукту від концентрації субстрату та максимальної швидкості реакції (Vmax). Застосовані інструменти візуалізації результатів моделювання у форматі тривимірних графіків MATHCAD покращили розуміння механізму реакції та дозволило ґрунтовніше аналізувати її кінетику.
3. Застосування MATHCAD у кінетичному моделюванні біохімічних реакцій є ефективним для дослідження: (1) кінетики ферментативних реакцій, наприклад, реакцій, де фермент каталізує перетворення субстрату в продукт; (2) біохімічних реакцій, які відбуваються в реакційних об'ємах, де реагенти змішуються та взаємодіють; (3) моделювання реакцій у реакційних об'ємах на основі розв'язання диференціальних рівнянь реакційної кінетики; (4) впливу інгібіторів або активаторів на ферментативні реакції; (5) сценаріїв взаємодії реагентів для встановлення змін у кінетиці реакцій, що виникають при введенні різних активних речовин; (6) кінетики біохімічних реакцій, у випадках коли реакції супроводжуються дифузією реагентів через мембрани або інші напівпроникні бар'єри; (7) моделювання впливу процесів дифузії на кінетику біохімічних реакцій; (8) моделей, що описують кінетику розпаду речовин, наприклад, розпад біологічно активних сполук в організмі або середовищі; (9) прогнозування впливу змін в умовах реакційного середовища (температура, pH, концентрація реагентів) на кінетику біохімічних реакцій.
4. Дослідження модельних описів кінетики біохімічних реакцій за допомогою MATHCAD є сприятливим для формування розуміння функцій біологічних систем, включаючи метаболізм, ферментативні реакції та інші фізіологічні явища.
5. Отримані результати можуть бути важливими як для подальших наукових фармацевтичних досліджень, так і для впровадження у навчанні майбутніх магістрів фармації з дисципліни «Комп'ютерне моделювання у фармації» у закладах вищої медичної освіти.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Подяка. К. Чалий та І. Кривенко висловлюють вдячність за підтримку у підготовці даної статті проєкту Агентства США з міжнародного розвитку (USAID) «Підтримка реформи охорони здоров'я» у межах виконання грантової програми з розвитку цифрових компетентностей працівників охорони здоров'я та здобувачів медичної та фармацевтичної освіти.

REFERENCES

1. Cuadri AA, Martín-Alfonso JE, Urbano J. [Using MATHCAD to facilitate the design of chemical reactors involving multiple reactions]. Computer Applications in Engineering Education. 2020;28(2):293-303. DOI: 10.1002/cae.22192
2. Kutova O, Sahaidak-Nikitiuk R, Kovalevska I, Demchenko N. [Setting the equation of regression to determine the technological

factors influence on the content of flavonoids in the extract]. Pharmaceutical Science. 2022;1(35):52-57. DOI: 10.15587/2519-4852.2022.253547

3. Kovalevska I, Ruban O, Kutova O, Levachkova J. [Optimization of the composition of solid dispersion of quercetin]. Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences. 2021;34(1):1-4. DOI: 10.2478/cipms-2021-0001
4. Kutova OV, Kovalevska IV, Demchenko NV. [Development of a methodological approach to determine regression equations in the study of the technology for manufacturing tablets based on quercetin]. News of Pharmacy. 2022;103(1):66-72. DOI: 10.24959/nphj.22.79
5. Kutova OV, Sahaidak RV. [Optimization methods of multi-criteria decisions in pharmacy]. Social pharmacy in health care. 2023;9(4):3-10. [in Ukrainian]. DOI: 10.24959/sphhcj.23.302
6. Kovalsky IO. [Production of hyaluronic acid]. Master's thesis: 162 “Biotechnology and bioengineering”. Kyiv. 2024. 106 p. [in Ukrainian]. Available on: https://ela.kpi.ua/handle/123456789/64064
7. Mezhov SE. [The use of chemometric methods to detect counterfeits among dietary supplements]. Master's thesis: 226 “Pharmacy”. Kyiv. 2023. 76 p. [in Ukrainian]. Available on: http://ir.librarynmu.com/bitstream/123456789/9095/1/Межов%20Станіслав.pdf
8. Severson KA, Martinez A, Marin M. [PTC Mathcad® for Chemical Engineering]. Introduction to Software for Chemical Engineers. CRC. 2019:153-184.
9. Wendering P, Nikoloski Z. [Model-driven insights into the effects of temperature on metabolism]. Biotechnology Advances. 2023;67:108203. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2023.108203.
10. Finn NA, Raddatz AD, Kemp ML. [Systems Biology Approaches to Enzyme Kinetics]. Methods in Molecular Biology. 2021;2342:419-440. DOI: 10.1007/978-1-0716-1554-6_15
11. Digital competence Framework of the health care worker of Ukraine. Available on: https://www.kmu.gov.ua/news/moz-prezentuvano-ramku-tsyfrovoi-kompetentnosti-pratsivnyka-okhorony-zdorovia. [in Ukrainian].
12. Bulakh IY, Voytenko LP, Kryvenko IP. [Computer modeling in pharmacy]. Study guide. 2nd ed., edition, 2017, 208 p. [in Ukrainian].
13. Chalyi A, Sysoiev O, Chalyy K, Kryvenko I, Kryshtopa A, Koval B. [Synergetic principles of modernization of teaching natural disciplines forms in higher medical education]. The Modern Higher Education Review. 2020;(5):31-38. DOI: 10.28925/2518-7635.2020.5.3
14. Kryvenko I, Hrynzovskyi A, Chalyy K. [The Internet of Medical Things in the Patient-Centered Digital Clinic’s Ecosystem]. Lecture Notes on Data Engineering and Communications Technologies. 2023;178:515-529. DOI: 10.1007/978-3-031-35467-0_31
15. Chidambaram M. [Mathematical Modeling and Simulation in Chemical Engineering]. Cambridge University Press; 1st edition, 2018, 262 p.
16. Kosterin SO, Karakhim SO. [Biochemical kinetics: monograph]. Paladin Institute of Biochemistry, Kyiv: Naukova dumka, 2021. 310 p. [in Ukrainian].
17. Shuaibov OK, Hrytsak RV. [Biomedical engineering. Admission to the specialty]. Educational manual. Uzhgorod: Uzhhorod National University, Publishing House “Hoverla”, 2019. 177 p. [in Ukrainian].

KINETIC MODELLING OF BIOCHEMICAL REACTIONS USING MATHCAD ANALYTICAL TOOLKIT

Chalyy K.O., Kryvenko I.P., Andriychuk M.D.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

kirchal@univ.kiev.ua

Background. The study of the kinetics of biochemical reactions provides a better understanding of how biological processes occur in living organisms. Understanding the peculiarities of such reactions is important for the development of new technologies, in particular for the production of biologically active substances and for the synthesis of drugs. A powerful tool for solving problems in biochemical reaction kinetics is mathematical modelling, which can be carried out using computer mathematical systems, in particular the MATHCAD analytical toolkit.

Aim: to substantiate the feasibility and effectiveness of using the MATHCAD analytical toolkit to solve problems of kinetic modelling of biochemical reactions in pharmaceutical research, and to review the capabilities of MATHCAD for computer modelling in pharmacy.

Materials and methods. In the context of studying the rate of enzymatic reactions and developing models, such as the Michaelis-Menten model, to describe reactions in which enzymes catalyze the transformation of substrates, the use of a computer mathematical system (CMS) is considered. CMS is a software package and environment for performing mathematical computations, modelling and visualization. The possibilities of using the MATHCAD system to create mathematical models of biochemical reactions based on kinetic equations are demonstrated. This involves the creation of differential equations describing changes in reagent concentrations over time. These equations were solved using numerical methods in MATHCAD. In addition, the results obtained are visualized using 3D graphics in MATHCAD. The stages of using the MATHCAD analytical toolkit in the kinetic modelling of biochemical reactions have been determined.

Results. The use of MATHCAD in the kinetic modelling of biochemical reactions is effective for the study of: (1) the kinetics of enzymatic reactions, e.g. reactions in which an enzyme catalyzes the conversion of a substrate into a product; (2) biochemical reactions that take place in reaction vessels in which reagents mix and interact; (3) modelling of reactions in reaction vessels based on the solution of differential equations of reaction kinetics; (4) the effect of inhibitors or activators on enzymatic reactions; (5) scenarios of interaction of reagents to determine changes in the kinetics of reactions that occur when different active substances are introduced; (6) kinetics of biochemical reactions in cases where reactions are accompanied by diffusion of reagents through membranes or other semi-permeable barriers; (7) modelling the effect of diffusion processes on the kinetics of biochemical reactions; (8) models describing the kinetics of decomposition of substances, for example the decomposition of biologically active compounds in the body or in the environment; (9) predicting the effect of changes in the conditions of the reaction medium (temperature, pH, concentration of reagents) on the kinetics of biochemical reactions.

It is substantiated that model descriptions of the kinetics of biochemical reactions are important for forming an understanding of the functions of biological systems, including metabolism, enzymatic reactions, and other physiological phenomena. Tools have been used to visualize the modelling results in the form of three-dimensional MATHCAD graphics, which improves the understanding of the reaction mechanism and allows a more thorough analysis of its kinetics.

Conclusion. MATHCAD provides an optimized environment for kinetic modelling of biochemical reactions through its ergonomic interface. Particular advantages are the ability to work with symbolic expressions and to use a wide range of built-in functions and tools for exploring mathematical models and visualizing results. The obtained results may be important both for further scientific pharmaceutical research and for implementation in the training of future Masters of Pharmacy in the discipline of "Computer Modelling in Pharmacy" in higher medical education institutions.

Key words: kinetic modelling of biochemical reactions, Michaelis-Menten model, computer mathematical systems (CMS), MATHCAD, computer modelling in pharmacy.