

Институт је сагласан.
Славка Јелицић

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ
ВЕЋУ ЗА ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

Поштоване колеге,

ПРИМЉЕНО: 24.10.2017		
Орг. јед.	Број	Пријемник
05	20/28	- -

Одлуком Већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-01-939/13 од 11.10.2017, одређени смо за чланове комисије за оцену подобности теме докторске дисертације под насловом

Вишесkalни рачунарски модел мишића заснован на макромоделу коначних елемената и Хакслијевом микромоделу

кандидата **Марине Свичевић**, дипломираног математичара-информатичара.

На основу поднете документације, сагласно наставном плану Докторских студија информатике на Институту за математику и информатику Природно-математичког факултета у Крагујевцу, Комисија подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

1 Краћа биографија кандидата

Марина Свичевић је рођена 20.5.1985. године у Крагујевцу. Основну школу „Наталија-Нана Недељковић“ завршила је као носилац Вукове дипломе. Прву крагујевачку гимназију, одељење талентованих ученика за математику, завршила је 2004. године. Током школовања била је учесник бројних такмичења из математике и физике. На Природно-математички факултет у Крагујевцу, група математика, смер математика-информатика, уписала се школске 2004/05. године, где је и дипломирала септембра 2009. године, са просечном оценом 9.58. Исте године уписује докторске студије из области рачунарских наука на Природно-математичком факултету у Крагујевцу.

Од 2009. године ради као истраживач-приправник и асистент за ужу научну област Програмирање у Институту за математику и информатику Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу.

До сада је била ангажована на реализацији вежби на неколико студијских програма и на неколико предмета и то:

- На студијском програму за стицање звања Дипломирани математичар-информатичар: Алгебра и логика у рачунарству;
- На предметима студијског програма за стицање стручног/академског звања Дипломирани информатичар: Основи програмирања, Формални језици, аутомати и језички процесори, Структуре података и алгоритми 1, Структуре података и алгоритми 2, Објектно-оријентисано програмирање, Рачунарски системи, Методика програмирања, Методика наставе информатике.

Учествовала је у два научна пројекта Министарства просвете и науке Републике Србије.

Активни је члан Друштва математичара Србије. Од 2009. предавач је у оквиру Математичке радионице младих, која од 1999. године ради са младим талентима у Крагујевцу.

2 Наслов, предмет и хипотезе докторске дисертације

Наслов предложене теме докторске дисертације је “ВИШЕСКАЛНИ РАЧУНАРСКИ МОДЕЛ МИШИЋА ЗАСНОВАН НА МАКРОМОДЕЛУ КОНАЧНИХ ЕЛЕМЕНТА И ХАКСЛИЈЕВОМ МИКРОМОДЕЛУ”.

У области биомеханике и биомедицинског инжењеринга је често неопходно користити симулационе моделе да би се разумеле или објасниле механичке особине и понашања појединих система у живим организмима. У области биомеханике мишића модели се могу поделити у две групе: макроскопске и микроскопске. Прва група моделира мишић из макро перспективе, при чему се мишић посматра као механички систем одређених карактеристика без залажења у физиолошке узроке његовог понашања. Друга група изучава процесе на микро нивоу и базирана је на симулирању биохемијских и биофизичких процеса до нивоа молекула. Макромодели су погодни за симулирање сложених мишићно скелетних система, али нису у могућности да дају објашњења за многе физиолошке појаве. Микромодели пружају слику о физиолошким процесима на молекуларном нивоу. Ни једна од ове две групе модела не представља комплетан модел мишића који има информације о свим скалама. Превазилажење наведеног проблема је могуће њиховим спрезањем, чиме се добијају вишескални модели мишића.

Вишескално моделирање се бави изградњом система који комбинује подмоделе различитих скала циљаног система у циљу добијања супериорнијих резултата моделирања или веће рачунске ефикасности, који се тешко могу постићи код једноскалног моделирања. Иако се неке од основних идеја које се тичу вишескалног моделирања могу пронаћи још у раним данима математичког моделирања, ова област истраживања добила је значај тек у последње две деценије, мотивисана растућим изазовима у подршци развоју нових производа, процеса и уређаја, или разумевању сложених система. Оно што је додатно утицало на развој ове области моделирања јесте велика доступност све моћнијих рачунарских ресурса.

Већина постојећих микро рачунарских модела мишића може се поделити у две групе: (1) биофизички, који испитују способност контрактилних протеина да генеришу силу и кретање на ћелијском нивоу, и (2) феноменолошки, који се ослањају на емпириским путем одређене односе између улазних и излазних параметара модела. Феноменолошки модели користе неколико мерних константи и не узимају у обзир промену напона мањих редова величина. Неосетљивост на фине промене резултира неадекватним балансирањем активних, пасивних и спољашњих сила, па стога дати једноскални модел мишића није погодан за анализу и истраживања о процесима и појавама, али може бити део неког уопштеног вишескалног модела мишића. Сврха биофизичких модела је, пре свега, квалитативна анализа процеса који се одвијају на нивоу молекула. Њихова употреба у одређивању механичког одговора мишића као целине захтева узимање у обзир геометрије, композиције и активације. Симулације таквог типа су велике комплексности и употребљиве су коришћењем неких метода паралелизације прорачуна.

Предмет ове дисертације је развој свеобухватног и ефикасног вишескалног модела скелетних мишића који отклања све недостатке постојећих вишескалних модела. На макро скали би мишић био моделиран методом коначних елемената, при чему би механичке карактеристике материјала у интеграционим тачкама биле одређиване коришћењем Хакслијевог микро модела.

Сврха креирања вишесkalног модела мишића била би боље разумевање веза између функционисања система на ћелијском нивоу и макроскопског функционисања самог органа. Један од резултата ове дисертације био би модел за дефинисање везе између елемената модела са молекуларног нивоа и феноменолошког модела са макро скале.

3 Подобност кандидата

Кандидат Марина Свичевић је дипломирани математичар-информатичар. Узимајући у обзир досадашњи рад и резултате, као и стечено образовање, можемо са сигурношћу констатовати да кандидат влада знањима из области којих се мултидисциплинарна истраживања ове дисертације тичу и да је способан, тј. да поседује више него довољан истраживачки потенцијал, да наведену тему квалитетно обради и постигне постављене циљеве.

Кандидат је аутор 3 научна рада:

1. Mijailovich, S.M. and Nedic, D. and **Svicevic, M.** and Stojanovic, B. and Walklate, J. and Ujfalusi, Z. and Geeves, M.A. (2017) Modeling the Actin.myosin ATPase cross-bridge cycle for skeletal and cardiac muscle myosin isoforms. *Biophysical Journal*. ISSN 0006-3495. E-ISSN 1542-0086, M21.
2. B. Stojanovic, **M. Svicevic**, Dj. Nedic, M. Ivanovic, S. M. Mijailovich. Estimating parameters of a model of thin filament regulation in solution. *Journal of the Serbian Society for Computational Mechanics / Vol. 6 / No. 1, 2012 / pp. 41-55*. ISSN 1820-6530, M53
3. B. Stojanovic, M. Ivanovic, A. Kaplarević-Malisić, V. Simić, M. Milivojević, Dj.Nedic, **M. Svicevic**, N. Milivojević, S. Mijailovich. Multi-modeling and multi-scale modeling as tools for solving complex real world problems. *Journal of the Serbian Society for Computational Mechanics / Vol. 10 / No. 1, 2016/ pp. 34-49*. ISSN 1820-6530, M53

Кандидат има 14 саопштења на конференцијама, од којих наводимо неколико најрелевантнијих за предложену тему дисертације:

1. Stojanovic B., Ivanovic M., Nedic Dj., **Svicevic M.** Thin filament regulation in solution - parallelization of stochastic model. *Proceedings of the 5th International Conference "Science and Higher Education in Function of Sustainable Development" SED 2012, Uzice, Serbia, 4-5 October 2012* (ISBN 978-86-83573-22-6, M33)
2. **Marina Svičević**, Miloš Ivanović. Finite Element Solution of One-Dimensional Stefan Problem. *12th YOUNG RESEARCHERS' CONFERENCE Materials Science and Engineering Belgrade, December 11-13, 2013* (ISBN 978-86-80321-28-8, M33).
3. Djordje Nedić, **Marina Svičević**, Boban Stojanović, Srboljub Mijailović. Computational methods for muscle modeling at the molecular level. *12th YOUNG RESEARCHERS' CONFERENCE Materials Science and Engineering Belgrade, December 11-13, 2013* (ISBN 978-86-80321-28-8, M33).
4. **Marina Svicevic**, Srboljub M. Mijailovich, Miro Janco, Michael A. Geeves. Myosin Binding to Human Cardiac Thin Filaments Containing Tropomyosin Carrying DCM \& HCM Mutations; Fitting of Complex Binding Transients. *Biophysical Society, Volume 106, Issue 2, Supplement 1, p769a, 28 January 2014* (ISSN: 0006-3495, M34)
5. Boban Stojanovic, **Marina Svicevic**, Richard J. Gilbert, Srboljub M. Mijailovich. Nonlinear Elasticity of a Crossbridge in Sarcomere Lattice. *Biophysical Society, Volume 106, Issue 2, Supplement 1, p158a, 28 January 2014* (ISSN: 0006-3495, M34)

6. A. Kaplarevic-Malisic, M. Ivanovic, B. Stojanovic, **M. Svicevic**, D. Antonijevic, Employing Phenomenological Model in Load-balancing Optimization of Parallel Multi-scale Muscle Simulations, 15 th International Conference on Bioinformatics and Bioengineering, Nov 02--04, 2015, Belgrade, Serbia (ISBN 978-1-4673-7983-0, M33)
7. Boban S. Stojanovic, **Marina R. Svicevic**, Ana M. Kaplarevic-Malisic, Milos R. Ivanovic, Djordje M. Nedic, Nenad D. Filipovic and Srboljub M. Mijailovich, Coupling Finite Element and Huxley Models in Multiscale Muscle Modeling, 15 th International Conference on Bioinformatics and Bioengineering, Nov 02-04, 2015, Belgrade, Serbia (ISBN 978-1-4673-7983-0, M33)
8. Srboljub Mijailovich, **Marina Svicevic**, Djordje Nedic, Boban Stojanovic, Jonathan Walklate, Zoltan Ujfalus, Michael Geeves. Modeling the ATPase Cycle of Human Myosin II Isoforms and their Mutations. Biophysical Society, Volume 112, Issue 3, Supplement 1, p256a, 3 February 2017 (ISSN: 0006-3495, M34)

4 Преглед стања у подручју истраживања

Већина биофизичких модела се ослања на теорију попречних мостова коју је првобитно формулисао (A. F. Huxley, 1957). Код таквих модела (Eisenberg, 1980; Daniel, 1998; Razumova, 1999; Chin, 2006) итеракција између актина и миозина генерише силу и релативну брзину између клизајућих филамената. Mijailovich (1996) је преформулисао Хакслијеву теорију клизајућих филамената комбиновањем парцијалних диференцијалних једначина (ПДЈ) за изражавање повлачења између актина и мизина и методе коначних елемната (МКЕ) за процену деформације продужених актина и миозина (MUSICO) (Mijailovich, 2016). Shorten (2007) модел се може описати као спајање ћелијских модела, где свака индивидуална ћелија описује делове физиологије мишићних ћелија. Симулације ових кинетичких процеса, у контексту читавих мишићних модела, су изузетно рачунарско интензивне и захтевају поједностављење геометрије, састава и активације. Чак и са поједностављењима, читав модел мишића је и даље компјутерски захтеван, па због тога недостатка одговарајуће стратегије паралелизације, модели целих мишића углавном користе феноменолошке концепте. Најчешће коришћени феноменолошки модел, Хилов модел (Hill, 1938; Stojanovic, 2007; Mijailovich, 2010). Овај модел искључиво користи макроскопске парадигме, где се мишић сматра механичким системом са дефинисаним карактеристикама материјала. Хилов модел је често неадекватан за симулације моторичких функција. Због тога ово резултира неодговарајућом равнотежом између активних, пасивних и спољашњих сила, посебно када је деформација мишића нестабилна и неједнака.

У последњих десет година, у истраживањима из области биомеханике мишића се интензивније ради на развоју вишесkalних модела мишића. Узимајући у обзир једносkalne моделе мишића, било феноменолошке (Хил) или биофизичке (Хаксли), након идеја које је представио Bestel (2000), Makssoud (2011) је интегрисао понашање мишића од микроскопске до макроскопске скале. Представља квантитативни модел реакције скелетних мишића на електростимулацију. Fernandez (2005) је поставио тродимензиони модел KE, који користи модел неурона за симултано генерисање акционог потенцијала. Изучавањем модела срчаног мишића бавио се и Smith (2006) који је представио програмски оквир за интеграцију електричних, механичких и биохемијских функција срца. Радови (Böl, 2011; Hernández-Gascón, 2013) баве се вишесkalним моделима мишића који се могу категоризовати као електро-механички вишесkalним модели скелетних мишића. Аутори у њима не посматрају основне биофизичке процесе на ћелијском нивоу, већ разматрају феноменолошко

понашање електричног сигнала. До сада, најсвеобухватнији вишескални модел скелетних мишића је развијан и публикован од стране O. Röhle-a (2012, 2014). Сви ови модели су базирани на принципима механике континуума и резултују макроскопским моделима који експлицитно не укључују информације са ћелијског нивоа или неке друге финије скале посматрања система. Они искључују употребу функционалних информација као што су дистрибуција моторних јединица, фреквенција побуде и различити типови мишићних влакана.

5 Значај и циљ истраживања

Циљ дисертације је развој програмског оквира за вишескално моделирање скелетних мишића засновано на макромоделу коначних елемената и Хакслијевом микромоделу. С обзиром на комплексност модела, да би предложени модели постали практично употребљиви и на великим мишићно-скелетним системима, неопходно је користити неки метод паралелизације. Тиме би се омогућило коришћење система у пракси у циљу предвиђања понашања мишића услед неке повреде или болести.

Дисертација би требало да садржи анализу и изградњу једног вишескалног модела, тако да може да послужи као својеврстан водич за вишескално моделирање, не само мишића, већ и других сличних система. Дисертација ће дати и преглед постојећих програмских оквира који се могу користити приликом конструкције модела, као и преглед математичких метода које се користе за рачунарско моделирање.

6 Веза са досадашњим истраживањима

У последње две деценије одређени број истраживача на Универзитету у Крагујевцу се бавио истраживањима из области биоинжењеринга, а једна од под области истраживања је била и биомеханика мишића. У оквиру ових истраживања, највећа пажња је била посвећена феноменолошким макромоделима мишића базираним на Хиловом моделу, где је изучаван механички одзив мишића при различитим условима активације, оптерећења и ограничења (Којић и др., 1998; Tang и др., 2005; Стојановић и др., 2007; Tang и др., 2007; Којић и др. 2008; Којић и др., 2011). У последњих пар година је неколицина истраживача са Природно-математичког факултета у Крагујевцу започела сарадњу са професором Србљубом Мијаиловићем са Tufts универзитета у Бостону на тему развоја молекуларних модела мишића, базираним на досадашњим истраживањима професора Мијаиловића (Smith и Mijailovic., 2008; Smith и др., 2008; Мијаиловић и др., 2010; Мијаиловић и др., 2012; Мијаиловић и др., 2016). Истраживања су подржана експериментима који се обављају на универзитету Tufts и другим партнерским институцијама у Сједињеним Америчким Државама.

Један од следећих корака у оквиру ових истраживања би требало да буде повезивање континуалних макромодела мишића са процесима на молекуларном нивоу, односно са микромоделом који би детаљно описао понашање мишића на молекуларном нивоу. Циљ је отклонити недостатке постојећих вишескалних модела мишића, који контролисано уводе биомеханичке моделе, чиме се балансира однос прецизности и комплексности и тиме само решење држи у границама употребљивости. Из тог разлога већина постојећих вишескалних модела покрива само изометријски случај контракције мишића. Након конструкције вишескалног модела, потребно је извршити верификацију модела серијом различитих експеримената и моделирањем понашања неког реалног мишићног система. Реални систем би био моделиран на основу експеримената обављених на универзитету Tufts. Циљ је што

боље се упознати са посматраним системом и у договору са експертима извршити и моделирање неких поремећаја у функционисању мишићно-скелетног система као последица повреда или неког оболења. То би омогућило коришћење система у клиничкој пракси чиме би се пациенти упозорили на развој одређених поремећаја у функционисању рада мишића, што је и један од основних циљева ове докторске дисертације.

7 Методе истраживања

Од математичких метода за моделирање мишића, посебан нагласак се ставља на метод коначних елемената и метод карактеристика. Користиће се и методе паралелног програмирања у сврху паралелизације прорачуна. Тежиће се објектно-оријентисаној парадигми где год је то могуће.

Валидација модела биће изведена серијом различитих експеримената, којима ће се најпре извршити поређење у односу на вишесkalни модел заснован на феноменолошком микромоделу, а затим поређење и предности у односу на постојеће вишесkalне моделе мишића који се базирају на биофизичком микромоделу.

Главни део резултата биће заснован на поређењу резултата симулације са стварним експериментима. Адекватност реалног модела неког мишићног система на макро нивоу ће бити верификована поређењем са експериментима, док ће за моделе на микро скали бити коришћен експеримент са филаментима у раствору. Експериментална истраживања ће бити вршена на Tufts University School of Medicine.

8 Очекивани резултати

Од кандидата се очекује да у оквиру дисертације да преглед тренутног стања у овој области и да на основу постојећих макро и микро модела мишића и њихових модификација на одговарајући начин, у сарадњи са колегама са Универзитета у Крагујевцу и Сједињених Америчких држава, да предлог спретнутог модела који би на адекватан начин представљао процесе на две скале и њихову узрочно-последичну повезаност. Кандидат би затим самостално требало да обави низ експеримената у циљу верификације предложеног модела. У договору са експертима потребно је да направи модел реалног мишићног система и да добије резултате сагласне са експериментима. Конечно, потребно је имплементирати одговарајуће модификације у циљу моделирања оштећења мишићно скелетног система. Од кандидата се очекује да резултате својих истраживања предочи научној јавности кроз ову дисертацију и научне публикације у међународним часописима.

9 Оквирни садржај дисертације

Увод

- Моделирање и симулације у биоинжењерингу
- Поставка основне хипотезе вишесkalних модела мишића
- Преглед садржаја дисертације

Физиологија мишића

- Структура скелетних мишића
- Механизам генерисања сile у скелетном мишићу

Једноскални модели мишића

- Феноменолошки модели мишића (Хил)
- Биофизички модели мишића (Хаксли)
- Морфолошки модели мишића

Вишескални модели

- Поступак изградње вишескалног модела
- Вишескални модели мишића

Математичке основе рачунарског моделирања

- Метод коначних елемената
- Метод карактеристика

Вишескални модел мишића КЕ-ХАКСЛИ

- Макромодел коначних елемената
- Хакслијев микромодел
- Упаривање микромодела и макромодела

Метод паралелизације вишескалних модела мишића

Резултати и анализа

- Одређивање параметара модела
- Поређење КЕ-ХАКЛИ и КЕ-ХИЛ
- Поређење различитих типова рачунања активног напона у мишићу
- Серија различитих експеримената заснована на мишићима који се састоје од група различитих облика, оријентација и активација
- Студија случаја на моделу деформације језика приликом гутања код здравог мишића и приликом болести или оштећења

Закључна разматрања о побољшању и употребној вредности

10 Име ментора са образложењем

За ментора дисертације предлаже се др Бобан Стојановић, ванредни професор Природно-математичког факултета у Крагујевцу. Професор Стојановића се бави проблематиком развоја метода и софтвера из области моделирања и симулација са применом како у биоинжењерингу тако и у другим подручјима. О квалитету резултата истраживања и продуктивности говори чињеница да је др Бобан Стојановић објавио 18 научних радова из области рачунарском моделирања и симулација, од којих је 6 у категорији најпрестижнијих часописа из области из које је и предложена тема докторске дисертације. Поред тога, др Стојановић је коаутор и једне монографије водећег светског издавача из области рачунарског моделирања у биоинжењерингу.

11 Научна област дисертације

Предложена тема дисертације спада у ширу област рачунарских наука, али поседује

интердисциплинарни карактер. Основна област којој припада тема је нумеричко моделирање, а примењена је у области биоинжењеринга. Тема захтева познавање области примењене математике, софтверског инжењеринга, а користи резултате добијене биофизичким и биохемијским методама.

12 Научна област чланова комисије

Чланови комисије су бирани за различите области рачунарских наука и то др Александар Цветковић за област математике и рачунарства, др Бобан Стојановић за област програмирања, а др Милош Ивановић за област рачунарских комуникација.

ЗАКЉУЧАК КОМИСИЈЕ

Комисија констатује да је наведена тема садржајно квалитетна и да може дати конкретне научне резултате, те стога предлажемо Наставно-научном већу Природно-математичког факултета у Крагујевцу да кандидату Марини Свичевић одобри израду докторске дисертације под називом:

Вишескални рачунарски модел мишића заснован на макромоделу коначних елемената и Хакслијевом микромоделу

Комисија предлаже да ментор дисертације буде ванредни професор др Бобан Стојановић.

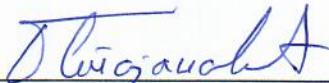
Комисија у саставу:

1.



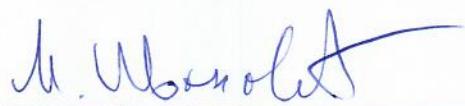
др Александар Цветковић
редовни професор Машинског факултета у Београду
Ужа научна област: Математика и рачунарство

2.



др Бобан Стојановић – предложени ментор
ванредни професор Природно-математичког факултета у Крагујевцу
Ужа научна област: Програмирање

3.



др Милош Ивановић – председник комисије
ванредни професор Природно-математичког факултета у Крагујевцу
Ужа научна област: Рачунарске комуникације