**Univerzita Karlova v Praze**

**1. lékařská fakulta**

Autoreferát disertační práce



Integratívna fyziológia v Modelice

Marek Mateják

2015

**Doktorské studijní programy v biomedicíně**

*Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky*

Obor: Fyziologie a Patofyziologie Člověka

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.

Školicí pracoviště: Ústav patologické fyziologie 1. LF UK

Školitel: doc. Mudr. Jiří Kofránek, CSc.

Obsah

[1 Úvod 4](#_Toc420546199)

[2 Hypotézy a ciele práce 8](#_Toc420546200)

[3 Materiály a metodika 10](#_Toc420546201)

[4 Výsledky 11](#_Toc420546202)

[5 Diskusia 12](#_Toc420546203)

[6 Závery 12](#_Toc420546204)

[7 Použitá literatúra 12](#_Toc420546205)

*Obsah*

*Abstrakt (jednostránkový souhrn) v češtině*

*Abstract (jednostránkový souhrn) v angličtině*

# Úvod

Integratívna fyziológia je relatívne mladé odvetvie fyziológie, ktoré by malo slúžiť na komplexné uchopenie širokých znalostí o jednom organizme. A keďže všetky fyziologické znalosti pochádzajú zo skúmania a pozorovania funkčnosti živých organizmov a prírody, tak i základom integratívnej fyziológie by mali byť experimenty a dáta, nad ktorými je možné zovšeobecňovať vzorce funkčnosti. Práca preto v 5-tej sekcii formálne definuje reprodukovateľný experiment, ktorý je možné popisovať fyziologickým modelom (str. 54-55). Tento model je považovaný za tým lepší, čím viac reálnych experimentov dokáže popísať. Práca teda teoreticky i prakticky ukazuje, že modely je možné integrovať tak aby výsledný model bol aspoň tak dobrý ako pôvodné modely pred integráciou. Obvykle táto integrácia predstavuje nájdenie novej teórie, ktorá popisuje všetky požadované javy. Jej identifikovaním s konkrétnymi experimentami v konkrétnych nastaveniach je potom možné túto novú teóriu považovať za model, ktorý popisuje dané experimenty v danej presnosti.

Nemalým takýmto výstupom tejto práce je integratívny model hemo-globínu, ktorý integruje viazanie kyslíku (O2), oxidu uhličitého (CO2), Bohrových protónov a hemoglobínu A[[1]](#footnote-1). I napriek tomu, že saturácia každého tohto ligandu pri fixných podmienkach ostatných ligandov bola dobre známa, tak až náš integratívny prístup dokázal vysvetliť akým spôsobom je možné zrátať koncentráciu ľubovoľne zvolenej formy tetraméru hemoglobínu A s vybranými lidagandmi na každej so štyroch podjednotiek pri ľubovoľných fyziologických hodnotách O2, CO2, kyslosti (pH) a teploty (T). Výstupom tak je nielen posun saturačnej krivky O2, ale aj posuny saturačnej krivky CO2, zmeny pH pri viazaní O2 a CO2, či dokonca prenosy tepla v chemických väzbách tak ako sú tieto separátne experimenty popísané a namerané v mnohých vedeckých prácach (Matthew, et al., 1977; Reeves, 1980; Severinghaus, 1979; Siggaard-Andersen, 1971; Weber, et al., 2014).

Model viazania kyslíku na hemoglobín sa dá dnes matematicky popísať minimálne piatimi rozdielnymi spôsobmi : allosterickým modelom (Eaton, et al., 2007; Monod, et al., 1965); Adairovým modelom (Adair, 1925); Hillovým modelom (Hill, 1913); aproximáciou hyperbolickým tangensom (Siggaard-Andersen and Siggaard-Andersen, 1990); alebo aproximáciou výrazom sO2 = (23400\*(pO23 + 150 pO2)-1 + 1)-1 (Severinghaus, 1979). Krivka každého modelu pritom dobre popisuje saturáciu kyslíku (sO2) v závislosti na parciálnom tlaku kyslíku (pO2) za pevne daných normálnych podmienok teploty, pH, CO2, DPG, a iných faktorov. Bohužiaľ len allosterický a Adairov prístup je založený na fyzikálnom popise chemických procesov. Ostatné tri modely sú len matematickými aproximáciami dát, čo nevadí do tej doby, než sa model začne rozširovať o ďalšie ligandy. Tieto komplikované rozšírenia daných aproximácií o vplyv CO2 a pH posunom saturačnej krivky vľavo a vpravo (Dash and Bassingthwaighte, 2010; Rees and Andreassen, 2005; Severinghaus, 1979; Siggaard-Andersen and Siggaard-Andersen, 1990) zlyhávajú ak sa naraz vychýli z normálu hodnota CO2 i hodnota pH. Procesy sú totiž natoľko previazané, že vplyv CO2 na sO2 je silne závislý na tom aké je zrovna pH a naopak (Siggaard-Andersen, 1971). Navyše žiadna z daných aproximácií nedokáže reflektovať zároveň stav saturácie hemoglobínu s CO2 alebo titračnú[[2]](#footnote-2) zmenu náboja. Preto sa domnievame, že model je omnoho lepšie popisovať fyzikálnymi a chemickými teóriami, ktoré je možné jednoduchšie rozširovať a integrovať pretože reflektujú omnoho komplexnejšie stav daného systému.

Takýto fyzikálne založený integratívny prístup zďaleka nie je úplnou novinkou. Dokonca i myšlienka, že komplexnú fyziológiu človeka je možné integrovať do jedného komplexného modelu, je v samotnej podstate ukrytá vo vývoji integratívnych modelov alebo lepšie povedané jedného komplexného integratívneho modelu tzv. Guytonovej školy na Mississippskej Univerzite. Jedným z prvých modelov, ktoré odštartovali tento integratívny vývoj na danom pracovisku bol model prezentovaný A.C.Guytonom a jeho spolupracovníkmi v roku 1972. Kardiovaskulárna časť modelu bola podložená dátami veľmi zjednodušenej funkcie srdca; perfúzie pľúc, ľadvín a svalov; nervovej a hormonálnej regulácie; a objemovej rovnováhy. Dokonca sám Guyton navrhol ďalšie experimenty založené na nefroktómii u psov, ktoré dokazovali predpokladané správanie modelu. Model bol ďalej rozširovaný a spresňovaný o ďalšie a ďalšie dáta a experimenty, ktoré dokáže popísať. Vznikli tak verzie s názvom „Human“ , „Quantitative Circulation Physiology (QCP)“, „Digital Human“, „Quantitative Human Physiology (QHP)“ a nakoniec model „HumMod“. Dnes už sa pracovisko integratívnej fyziológie v Guyton Research Centre na University of Mississippy Medical Centre zmenilo takmer na výlučne teoretické pracovisko, kde integráciou dostupných fyziologických znalostí vytvárajú ľudia so širokým matematicko-chemicko-fyziologickým vzdelaním komplexný integratívny model fyziológie človeka. A ako je na akademickej pôde dobrým zvykom, tak HumMod 1.6 je voľne prístupný pre ďalší akademický vývoj pod GPL[[3]](#footnote-3) licenciou i mimo Mississipskú univerzitu. Nanešťastie autor tohto modelu Dr. Tom G. Coleman zvolil na jeho reprezentáciu neštandardný vlastný XML[[4]](#footnote-4) jazyk, ktorý nie je možné na prvý pohľad uchopiť a intuitívne s ním pracovať bez pomerne zložitej expertnej znalosti. Na zviditeľnenie vzťahov v danom modeli sme vyvinuli špeciálny skript, ktorý transformuje tento XML jazyk do čitateľnejšej podoby webového prehliadača. Tak bolo možné tisíce vzťahov rozanalyzovať a roztriediť. To umožnilo identifikovať len zopár fyzikálnych zákonov, z ktorých je možné pri model schematicky opäť v dekomponovanej hierarchii, ktorá sa typicky vyskytuje vo fyziologických knihách pri rozdelení na kapitoly, podkapitoly a ich sekcie.

Už to, že je možné vytvoriť akýsi exaktný formalizovaný zápis takto komplexného modelu je obrovskou výhodou, pretože to umožňuje vysvetliť mnohé synergické fenomény in vivo, ktoré takmer nebolo možné sledovať in vitro. Dnešná doba však poskytuje nástroje, ktoré už pomerne robustne s podobne komplexnými modelmi pracujú. Ukazuje sa, že počítačová simulácia v technike má obrovské uplatnenie a to nielen v základnom vývoji ale i vo vývoji konkrétnych produktov a aplikácií. Obrovský rozvoj v informatike dovolil vyvinúť nástroje, v ktorých nielenže je možné zapisovať priamo matematické rovnice bez nutnosti ich manuálneho algebraického[[5]](#footnote-5) riešenia ale aj umožňujú tieto rovnice generovať priamo z hierarchických grafických schém. Napríklad užívateľ tak môže naklikať vo veľmi krátkom čase i pomerne zložitý elektrický obvod v podobe jeho prirodzenej schémy a po zadaní jednotlivých parametrov priamo sledovať zmeny jeho premenných v čase. Naklikaním sa myslí pretiahnutie komponenty z knižnice komponent do diagramu pomocou počítačovej myši, kde stlačením ľavého tlačítka sa komponent uchopí, pohybom myši sa premiestni a pustením tlačítka nad diagramom modelu sa komponent umiestni ako jeho ďalšie použitie v modeli pod novým názvom. Podobný princípom sa tak pospájajú i konektory daných komponent v diagrame. A to ešte raz podotýkam, že bez algebraického riešenia daných hybridných obyčajných diferenciálnych rovníc. Znie to takmer neuveriteľne avšak algebraické riešenia určitej skupiny rovníc sú plne automatizovateľné, takže užívateľ dokonca takmer nemusí byť zbehlý v matematike aby mohol navrhovať a pracovať s takýmito predpripravenými stavebnými komponentami komplexných modelov. Počítačový jazyk, ktorý umožňuje užívateľovi takýmto spôsobom definovať zložitejšie komponenty rôznym prepájaním komponent jednoduchších a dokonca i priamo textovo definovať tie úplne základné komponenty reprezentujúce elementárne fyzikálne zákony, je Modelica. Tento jazyk je navrhnutý tak všeobecne, že bolo možné do neho implementovať všetky základné fyzikálne zákony s HumModu, obecnú komponentu chemickej speciácie (pre modely allosterisckých effektov ako je náš model equilibria[[6]](#footnote-6) viacerých ligandov na hemoglobíne) i vzťahy z fyzikálnej chémie. Vzhľadom k tomu, že tieto základné komponenty sa ukázali byť naozaj veľmi široko použiteľné, tak ako jedným s hlavných integračných výstupov tejto práce sú i knižnice týchto komponent, ktoré boli použité na finálny komplexný model zvaný Physiomodel, ktorý integruje HumMod s novým modelom acidobázy a prenosu krvných plynov. A práve vďaka tomu, že naša knižnica Physiolibrary dokázala integrovať základné vzťahy z komplexného modelu HumMod do veľmi malého počtu komponent, získala v roku 2014 hlavnú cenu v súťaži voľných Modelicových knižníc, čím sa stala súčasťou mnohých software-ových nástrojov pracujúcich s jazykom Modelica, napr. OpenModelica, Simulation X, a iné. Veríme, že podobné úspechy ak nie väčšie bude mať i naša knižnica Chemical, pomocou ktorej sme vyriešili mnohé nedostatky predchádzajúcich teórií. Tá pôvodne vznikala za účelom popísania osmotických, Donnanových a Nernstových rovnováh na membráne erytrocytu. Avšak použité vzťahy z fyzikálnej chémie, ktoré vyrovnávajú elektrochemické potenciály, sa ukázali byť univerzálne použiteľné i pre ostatné chemické, či elektrochemické procesy. Je tak možné z pomerne malého počtu komponent (napr. homogénny chemický roztok, chemická substancia, chemická reakcia, či pasívny membránový kanálik) poskladať i komplexné viac-kompartmentové (elektro)chemické dráhy. A to dokonca takým spôsobom, že jednotlivé substancie si užívateľ vyberie len podľa názvu z preddefinovanej sady dát a všetky equilibračné[[7]](#footnote-7) koeficienty a zmeny enthalpie[[8]](#footnote-8) sú odvodené už priamo z týchto dát. Vytváranie chemických a elektrochemických modelov sa tak môže natoľko zjednodušiť, že na plné definovanie simulačného experimentu postačuje po naklikaní a prepojení základných komponent už len nastavenie skupenstva, chemického názvu a inicálneho množsta každej použitej chemickej substancie.

# Hypotézy a ciele práce

Hypotéza 1 (formalizačná):

*Modelica, ako jazyk pre formalizovanie komplexných systémov v technických odvetviach, je vhodným jazykom na formalizáciu integratívnej fyziológie.*

Hypotéza 2 (integračná):

*Všetky reálne fyziologické experimenty nad jedným pacientom je možné integrovať do jedného komplexného modelu, ktorý bude vždy aspoň tak dobrý ako všetky samostatné modely popisujúce jednotlivé experimenty*

Prvá hypotéza pochádza z pozorovania, že Modelica dokáže popisovať i veľmi komplexné modely v technických vedách*.* Jazyk Modelica je pritom určený tak všeobecne, že je v ňom možné definovať fyzikálne jednotky, fyzikálne veličiny, fyzikálne vzťahy, komponenty fyzikálnych schém aj ich vzájomné prepojenia. Tým je možné na úrovni počítačového jazyku vytvoriť podporu vo forme relatívne malého množstva komponent reprezentujúcich všeobecne uznávané matematické vzťahy pre elementárne fyzikálne zákony. To, že je táto podpora vhodná i na formalizáciu integratívnej fyziológie, by malo byť preukázané formulovaním, analyzovaním a implementovaním práve základných fyziologických princípov komplexného modelu HumMod 1.6, ktorý je považovaný za jeden z najväčších modelov integratívnej fyziológie. Takmer výlučne by tak pomocou týchto grafických komponent pre elementárne fyziologické procesy malo byť možné nielen spätne implementovať nielen samotný HumMod 1.6, ale umožniť i jeho rozširovanie či dokonca implementovanie iných fyziologických modelov.

Cieľom práce je tak vytvoriť kompaktnú softwarovú knižnicu takýchto generalizovaných fyziologických komponent, ktoré budú slúžiť na implementovanie modelu HumMod 1.6 a iných fyziologických modelov pomocou diagramov v jazyku Modelica.

I napriek tisícom integrovaných vzťahov však HumMod 1.6 stále nedokáže popísať exaktne množstvo fyziologických procesov, na ktorých integráciu je nutné vynakladať ďalšie a ďalšie úsilie. Jedným s cieľov práce je tak tento pôvodný model vylepšiť o exaktnejšie počítanie acido-bázy a prenosu krvných plynov, pretože práve tu sme pozorovali významné nedostatky simulačných výsledkov modelu v porovnaní s experimentmi a popisom daných vlastností krvi do Siggaard-Andersena. Pôvodné riešenie acidobáze v modeli HumMod 1.6 napríklad berie v úvahu pri výpočte kyslosti krvi (pH) len rozdiel silných iónov (SID) a parciálny tlak oxidu uhličitého. Siggaard však v reálnych experimentoch ukazuje, že pH by malo byť závislé i na hematokrite a dokonca významne závislé i na tom, či je krv saturovaná kyslíkom plne (arteriálna krv) alebo len čiastočne (venózna krv).

Ďalším cieľom je preto integrovanie experimentov, ktoré sledujú acidobazický a kyslíkový status krvi, s implementovaným modelom HumMod v jazyku Modelica.

Výsledný model integrácie ako aj samotný predchádzajúci vývoj modelu však implicitne predpokladajú, že integrovaný model bude aspoň tak dobrý ako modely, z ktorých vychádza. To je predpoklad, ktorý bol zvolený ako druhou veľmi významnou hypotézou pre vytváranie a využitie veľkých komplexných modelov fyziológie. Integrácia modelov nie je samozrejmosťou a stále existuje debata o tom, či je lepší malý alebo veľký model. Preto odpoveď na druhú hypotézu by mala nielen teoretické avšak i praktické dopady. Ak je naozaj možné vždy vytvoriť novú teóriu (model), ktorá bude popisovať všetky reálne experimenty zvolených predchádzajúcich teórií, tak by mala práca poukázať i ukážky pravidiel a postupov, ktoré je treba dodržať aby bol výsledný integrovaný model aspoň tak dobrý ako jeho predchodcovia (t.j. separátne modely, ktoré popisujú navzájom rôzne typy experimentov).

Hlavným teoretickým cieľom práce tak bude poukázať na to, že všetky modely je možné integrovať a vytvoriť tak nový model, ktorý bude popisovať všetky reálne merania popisované danými integrovanými separátnymi modelmi.

# Materiály a metodika

Práca si zakladá hodne na exaktnosti definícií, ktoré nesmú viesť k nejednoznačnostiam. Pretože jedine tak je možné matematicky definovať teóriu fyziológie človeka formalizovateľnú v počítačovom jazyku určenú na počítačovú simuláciu. Exaktnosťou definícií sa tu rozumie to, že každý jeden parameter[[9]](#footnote-9) a každá jedna premenná musia mať pevne daný význam; to že každý jeden komponent je fyzikálne i matematicky dobre definovaný; to že každý jeden typ spojenia musí generovať pevne dané vzťahy medzi prepájanými premennými v pozadí.

Význam premenných je možné exaktne definovať pomocou ***fyzikálnych veličín*** a ***fyzikálnych jednotiek***. Fyzikálne veličiny ako tlak, teplota, objem, hmotnosť, .. sú celosvetovo uznávané pojmy, ktoré sa veľmi presne viažu na popis jak vstupných parametrov tak i výstupných premenných modelu. Obvykle sa fyzikálne veličiny viažu na konkrétne objekty alebo oblasti, čo býva nutné ďalej anatomicky a fyziologicky špecifikovať – napr. tlak krvi v ľavej srdečnej komore, objem celkovej krvnej plazmy, atď. Bohužiaľ i pri presnej definícii fyzikálnej veličiny jej hodnota v konkrétnom prípade nie je daná jednoznačne. Dôvodom sú rôzne fyzikálne jednotky. Fyzika tento problém vyriešila elegantne – zavedením medzinárodnej sústavy fyzikálnych veličín (SI). A kvôli jednoznačnosti hodnôt premenných práca tento systém plne rešpektuje i napriek tomu, že niektoré hodnoty sú extrémne malé (napr. 1 ml = 10-6 m3) a niektoré hodnoty sú z pohľadu fyziológie a medicíny veľmi nezvyklé (napr. Kelvin pre teplotu alebo náboj elektrolytov v Coloumb-och).

***Fyzikálne definície a vzťahy***medzi premennými sú formulované vždy pre hodnoty, ktoré sú SI. Z matematických princípov vyplýva, že pre jednoznačné riešenie množiny rovníc je nutné aby počet nezávislých[[10]](#footnote-10) rovníc bol rovnaký ako počet neznámych premenných. S toho priamo vyplýva, že je teoreticky možné každej neznámej priradiť jednu rovnicu. Bohužiaľ nie pre každú premennú je za každých okolností možné vždy disjunktne[[11]](#footnote-11) vybrať práve jeden vzťah ako jej definíciu (daná premenná sa v danom vzťahu musí vyskytovať). Matematické vzťahy sú navyše tak spletené, že bez ďalšieho algebrického alebo numerického riešenia nie je možné dostať riešenie len čistým dosadením parametrov. Algebrické riešenie mnohých obyčajných diferenciálnych[[12]](#footnote-12) rovníc dokonca ani nemusí byť známe. V našom prípade definovania fyzikálnych vzťahov pomocou hybridných[[13]](#footnote-13) obyčajných diferenciálnych rovníc však nie je nutné určovať, ktorý vzťah je definíciou ktorej premennej ani algebraické riešenie sústavy rovníc. Je však nutné dobre porozumieť matematickým a fyzikálnym princípom zápisu daných vzťahov.

Časovo náročné fázy vývoja, ktoré sa týkali matematického riešenia už formalizovaných vzťahov, je dnes už možné takmer úplne preskočiť práve vďaka počítačovým jazykom ako je ***Modelica*** (Tummescheit, 2002). Komplexný systém zapísaný týmto jazykom je vstupom pre kompilátor, ktorý je vyvíjaný nezávislým tímom matematikov a informatikov tak aby dokázal automaticky vyriešiť čo najväčšiu triedu úloh (Engelson, et al., 1999; Mattson, et al., 1997). Preto je možné vývoj v integratívnej fyziológii obmedziť hlavne na formalizovanie jednotlivých zákonitostí vo fyziológii.

Modelica umožňuje definovať ***fyzikálny konektor***, ktorý obsahuje dvojicu premenných – úsilie a tok. Pri spojení komponent pomocou takéhoto konektoru sú vždy na pozadí vygenerované rovnosti pre všetky navzájom prepojené úsilia a jedna rovnica toku pre každý uzol[[14]](#footnote-14) prepojení. Táto všeobecná rovnica toku vraví, že súčet tokov v danom uzle je nula. To znamená, že žiaden tok sa nám v danej schéme nesmie stratiť a to čo z nejakých komponent vytečie musí vtiecť do iných komponent spojených konektormi v jednom uzle. Takýto prístup je natoľko všeobecný, že sa už v Modelica bežne používa napríklad pre elektrické komponenty ako je odpor, cievka, kondenzátor (Mattsson, et al., 1998); pre tepelné komponenty ako je tepelný vodič a tepelný kondenzátor (Elmqvist, et al., 2003); alebo mechanické komponenty ako je pružina, tlmič a zotrvačník (Engelson, et al., 1999).

V našom prípade je jedným s cieľov implementovať model HumMod 1.6 a rozšíriť ho o presnejší ***model acidobázy a prenosu krvných plynov***. Pôvodné veľmi zjednodušené počítanie statusu krvi je tak nutné nahradiť presnejším modelom kyslosti (pH), kyslíku (O2) a oxidu uhličitého (CO2). Tento model by mal popisovať i experimenty a dáta, na ktorých pôvodný HumMod 1.6 zlyháva. Pôvodný model totiž vôbec neviaže CO2 na hemoglobín; neuvoľňuje žiadne Bohrove[[15]](#footnote-15) protóny (Bohr, et al., 1904) a nepočíta žiadne pufračné vlastnosti nebikarbonátových pufrov. Požadovaný nový model statusu krvi by mal reagovať takým spôsobom aby popisoval aspoň nasledujúce vybrané experimenty nad hemoglobínom A (HbA):

1. Disociačná krivka HbA pre O2.

Tento experiment ako jediný je pôvodným modelom HumMod popisovaný pre štandardné fyziologické hodnoty. V experimente sa udržiava konštantná teplota a pH a postupne sa mení parciálny tlak O2. Meria sa množstvo naviazaného O2 na HbA. Meranie je založené na sledovaní zmien vo farebnom spektre hemu, ktorý mení tvar a farbu s naviazaním O2. Vzhľadom na jednoduchosť a účelnosť tohto experimentu je možné nachádzať množstvo nameraných dát, napr. kolekcia dát s referenciami v (Severinghaus, 1979). Iné experimenty dokonca zároveň sledujú dynamiku viazania O2 na HbA (Anstey, 2003; Eaton, et al., 2007; Henry, et al., 2002).

1. Naviazanosť CO2 na oxy-HbA[[16]](#footnote-16) a deoxy-HbA pre rôzne pH.

Matthew a spol. (Matthew, et al., 1977) preukázal, že CO2 sa karboxyluje amino konce všetkých štyroch podjednotiek HbA. Rozdielna afinita pre oxy-HbA a deoxy-HbA formy tetraméru spôsobuje jeho na prvý pohľad kompetitívne vlastnosti s viazaním O2 avšak v skutočnosti sa o kompetitívnu väzbu nejedná, pretože O2 i CO2 môžu byť naviazané na každej podjednotke naraz. Vďaka hemoglobínu je krv schopná prenášať takmer o 25% CO2 viac. Z toho asi 10-11% je spôsobených priamo väzbou na hemoglobín v podobe karboxilácie amino-terminálov bielkovín (Bauer and Schröder, 1972) a ostatných približne 13% je výsledkom zmeny pH Bohrovými protónmi (tj. formou bikarbonátu). Na zisťovanie množstva karboxylových amino-koncov podjednotiek existujú minimálne dva typy experimentov jeden sledovaním parciálneho tlaku CO2 (Bauer and Schröder, 1972) a druhý priamo sledovaní naviazaných izotopov 13CO2 na konkrétnu podjednotku pomocou NMR[[17]](#footnote-17)(Matthew, et al., 1977; Morrow, et al., 1976).

1. Uvoľňovanie H+ pri zmene deoxy-HbA na oxy-HbA

Hemoglobín dokáže veľmi elegantne udržiavať acidobázickú homeostázu medzi arteriálnou a venóznou krvou. V tkanivách, kde hrozí zníženie pH zvýšením koncentrácie CO2, totiž s uvoľňovaním kyslíku reguluje i pH tým, že deoxy-HbA má na viacerých miestach väčšiu afinitu na viazanie protónov (H+) než forma oxy-HbA (Bohr, et al., 1904; Siggaard-Andersen, 1971). Týchto miest, ktoré menia afinitu pre H+ pri zmene tvaru HbA spôsobenej naviazaním alebo uvoľnením O2 bolo identifikovaných viac ako 10, kde väčšina z nich sú postranné reťazce aminokyselín umiestnené medzi beta-podjednotkami (Perutz, et al., 1980; Zheng, et al., 2013). Avšak ukazuje sa, že pre zjednodušenie je ich možné v bežných fyziologických podmienkach nahradiť dvoma fiktívnymi miestami (Antonini, et al., 1965).

1. Zmeny viazania O2,CO2 a H+ na HbA pri rôznych teplotách

Dnes existuje množstvo experimentov ukazujúce posun disociačnej krivky HbA pre O2 spôsobený zmenou teploty (Reeves, 1980; Weber and Campbell, 2011; Weber, et al., 2014). Avšak nielen priamo väzba kyslíku je závislá na konkrétnej teplote, sú to i väzby Bohrových protónov i väzba CO2. Preto prišli (Atha and Ackers, 1974) s návrhom ako eliminovať vplyv Bohrovho effektu na určenie enthalpie chemickej väzby s kyslíkom nezávisle od týchto efektov. Enthalpiu viazania CO2 je možné vyjadriť jednoduchšie, pretože experiment (2.) už nie je závislý na Bohrových protónoch a stačilo tak určiť disociačné konštanty v dvoch rozdielnych teplotách (Chipperfield, et al., 1967; Weber and Campbell, 2011; Weber, et al., 2014).

# Výsledky

Výsledky práce možno rozdeliť na tri skupiny: formalizovanú teóriu vývoju modelu; komplexný model, ktorý rozširuje HumMod 1.6 o novú acidobázu a prenos krvných plynov; a v neposlednej rade knižnice na podporu vývoja integratívnych fyziologických modelov v jazyku Modelica.

Práve návrh nových univerzálnych Modelicových knižníc umožňuje veľmi elegantne a jednoducho modifikovať, rozširovať i veľmi komplexné fyziologické modely. Na zovšeobecnenie fyzikálnych zákonov boli definované (Tabuľka 1) tri nové fyzikálne konektory: chemický, hydraulický a populačný (Mateják, 2014a).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Konektor | | Úsilie | Tok[[18]](#footnote-18) |
|  | Elektrický | elektrický potenciál | elektrický prúd |
|  | Termálny | Teplota | tok tepelnej energie |
| C:\Users\marek\AppData\Local\Microsoft\Windows\INetCache\Content.Word\ChemicalPorts.png | *Chemický* | *electrochemický potenciál* | *molárny tok* |
|  | *Hydraulický* | *Tlak* | *objemový tok* |
| C:\Users\marek\AppData\Local\Microsoft\Windows\INetCache\Content.Word\PopulationPorts.png | *Populačný* | *veľkosť populácie* | *zmena populácie* |

Tabuľka 1, Použité fyzikálne konektory, kurzívou sú nové konektory navrhnuté v práci. Pomocou konektorov sa spájajú komponenty do schém, tak že každé spojenie znamená rovnosť úsilia a súčet prepojených tokov rovný nule.

Nad týmito konektormi práca navrhuje fyzikálne komponenty, ktoré slúžia na definovanie elementárnych dejov vo fyziológii (Mateják, 2014b). Tie sú obvykle veľmi všeobecné a sú popísané jednou alebo veľmi malým počtom rovníc. Niektoré sú analógiou ku štandardným komponentom elektrického obvodu. Napríklad odpor je definovaný ako Ohmov zákon, akumulácia je diferenciálnou rovnicou nahromadenia toku, a zotrvačnosť predstavuje reakciu úsilia na zmenu rýchlosti toku. Avšak mnohé komponenty ako chemická reakcia, ideálny radiátor alebo zmeny populácie v prepočte na jedinca, sú natoľko doménovo špecifické, že ich nemožno takto analogicky zrovnávať cez jednotlivé fyzikálne domény (Mateják, et al., 2014). Každý komponent má pritom grafickú ikonku, ktorá reprezentuje jeho použitie v schémach inak nazývaných i diagramami alebo obvodmi. Zo schém sa potom generujú matematické rovnice, ktoré sú ukryté v jednotlivých spojeniach a komponentoch.

Hlavným účelom takéhoto grafického prekrytia matematických vzťahov je zaviesť prehľadnosť, čitateľnosť, obmedziť chybovosť, a hlavne umožniť jednoduché rozširovanie modelov (Mateják, et al., 2008). Zápis modelu do jazyka Modelica je však až treťou etapou vývoja. Tou prvou je prichystanie si dostatočného množstva ***experimentov a dát***, ktoré by mal výsledný model s danou presnosťou popísať. Druhou najpodstatnejšou etapou je vymyslenie a navrhnutie novej teórie, ktorú bude daný model reprezentovať.

Nazačiatku práce boli prvé pokusy o re-implementovanie rozsiahlych modelov v prostredí Matlab/Simulink (od firmy Mathworks, U.S.). Tento postup sa však ukázal veľmi zdĺhavý a nepraktický, pretože nezjednodušoval ani nesprehľadňoval pôvodné zápisy modelov, naviac nebolo možné takto implementované časti jednoducho modifikovať a rozširovať. Preto sme od Simulinku upustili a hľadali sme nové možnosti implementovania rozsiahlych modelov (Mateják, et al., 2008). To, že Modelica plne vyhovovala týmto kritériám ukázalo už implementovanie pôvodného Guytonovho modelu z roku 1972 (Mateják, et al., 2009). O rok neskôr už bol v jazyku Modelica implementovaný i model QHP (Mateják and Kofránek, 2010). Tento model bol i jedným z hlavných výstupov veľmi úspešného projektu „e-Golem: lékařský výukový simulátor fyziologických funkcí člověka jako podklad pro e-learningovou výuku medicíny akutních stavů“ (2006-2009, MSM/2C, 2C06031). A ďalším výsledkom bola už implementácia samotného modelu HumMod 1.6 (Mateják and Kofránek, 2011). Tým vznikol podklad na integráciu nových teórií acidobáze, prenosu krvných plynov a kardiovaskulárneho obehu. Roku 2012 bola do modelu implementovaná teória výpočtu statusu krvi podľa Siggaard-Andersona (Siggaard-Andersen and Siggaard-Andersen, 1990). Model tak dokázal simulovať napríklad podporu umelej ventilácie, či dokonca prístrojovej extravaskulárneho okysličenia krvi (Mateják, et al., 2012). Tieto a mnohé ďalšie vstupy v podobe infúzií, dialýzy, transfúzie alebo krvácania boli navrhnutá pre výukové simulácie v projekte „Virtuálny pacient - trenažér pro lékařskou výuku“ (2011-2014, MPO/FR, FR-TI3/869). V podobnom duchu výukových simulácií boli v modeli testované i rôzne respiračné i metabolické poruchy, napr. scenáre ketoacidózy (Mateják, 2013), kde už bolo zahrnuté nové počítanie acidobázy ako dôsledok elektroneutrality pri modelovaní jednotlivých chemických substancií. Posledným najväčším pokrokom v implementovanej práci je spomenutá vyčlenená Modelicová knižnica Physiolibrary (Mateják, et al., 2014) a nový komplexný model hemoglobínu (Mateják, 2015; Mateják, et al., 2015).

Vývoj tohto modelu hemoglobínu prechádzal taktiež rôznymi neúspechmi. Ukázalo sa, že absolútne nie je vhodné rozširovať modely založené na matematických aproximáciách ako napríklad Hillov, Siggaardov, či Severinghausov model. Takéto rozšírenia veľmi rýchlo viedli k sporu v prípade, že existovalo viacero pohľadov na previazané procesy. V našom prípade sme pre hemoglobín zvolili pohľad na saturáciu kyslíku (Severinghaus, 1979), karboxiláciu (Bauer and Schröder, 1972) a Bohrove[[19]](#footnote-19) titrovanie (Siggaard-Andersen, 1971) pri rôznych hladinách pH, 02 a CO2. V každom pohľade sa tak zafixujú dve z daných troch hladín a sleduje sa stav pri meniacej sa tretej veličiny. Matematicky je na tento problém možné nazerať ako na sústavu troch rovníc s tromi neznámymi, ktorými sú priemerný titračný náboj na hemoglobíne; saturácia 02; a saturácia C02. Všetky tri rovnice sú však navzájom nelineárne prepojené tak, že ich nie je možné rozdeliť, preto samostatné aproximácie jednotlivých neznámych nikdy nebudú postačujúce k popisu týchto vzájomných prepojení a existuje teda spor – nastavenie systému, ktoré nevyhovuje daným aproximáciám. Ak sa však vychádza z fyzikálnych reakcií jednotliých ligandov (Mateják, et al., 2015) je model pripravený na rozšírenia i iných ligandov ako je 2,3-difosfoglycerát, chlór, či iné fosfáty. Navyše náš model popisuje viazanie, hromadenie a uvoľňovanie jednotlivých molekúl (Obrázok 1), čo umožňuje jeho jednoduché integrovanie do veľkých komplexných modelov.



Obrázok 1, Zrovnanie nameraných dát (krúžky) hemoglobínovej oxygenácie (Severinghaus, 1979), karboxylácie (Bauer and Schröder, 1972), Bohrovej titrácie (Siggaard-Andersen, 1971) a Bohrovho efektu (Naeraa, et al., 1963) s výstupmi (plné a čiarkované čiary) prezentovaného integrovaného modelu hemoglobínu (Mateják, et al., 2015) z rôznych pohľadov závislostí medzi veličinami (viď text).

Vďaka jazyku Modelica je možné tento integratívny model hemoglobínu reprezentovať len použitím štyroch komponent: chemickej substancii reprezentujúcej špecifické formy celého tetraméru i formy jednotlivých nezávislých väzobných miest na podjednotkách; chemickej reakcie reprezentujúcej každú elementárnu reakciu medzi jednotlivými formami; chemickej špeciácie reprezentujúcej výpočet koncentrácie konkrétnej formy celej makromolekuly z koncentrácií vybraných foriem jej nezávislých častí; a chemického roztoku reprezentujúceho extenzívne a intenzívne vlastnosti prostredia, v ktorom sa systém nachádza. Práve tieto komponenty spájateľné pomocou chemického konektoru (Tabuľka 1) sú v práci navrhnuté ako univerzálne stavebné kamene chemickej domény na tvorbu integratívnych fyziologických modelov. Modely je tak možné navzájom prepájať, kde kompatibilita hodnôt je zachovaná vďaka striktnému dodržovanie fyzikálnych jednotiek SI a vďaka fyziologicky dobre definovaným fyzikálnym veličinám.

Implementácia modelu Physiomodel v jazyku modelica pomocou schém základných komponent, ktorý integruje model HumMod 1.6 (Hester, et al., 2010; Hester, et al., 2011; Mateják and Kofránek, 2011), integratívny model hemoglobínu (Mateják, et al., 2015) spolu s modelom acidobázy (Mateják, 2013), je detailne popísaná v práci.

Podobne ako pre chemickú doménu za pomoci vzťahov fyzikálnej chémie, práca definuje i vzťahy pre hydraulickú doménu, ktoré dokážu definovať väčšinu modelov kardiovaskulárneho systému. Návrh týchto konektorov v práci bol natoľko úspešný, že podnietil vytváranie ďalšieho množstva alternatívnych modelov kardiovaskulárneho systému (Kulhánek, et al., 2014), ktoré popisujú v rôznych detailoch pulzujúci krvný obeh. Bohužiaľ žiaden s týchto modelov dodnes nebol integrovaný s modelom Physiomodel.

Veľmi častým dotazom na veľké integratívne modely je, či má skutočne zmysel vytvárať „monštrá“ s tisícami rovníc a premenných. Odpoveď na túto a ďalšie filozofické otázky by sa mala skrývať v teoretickom dôkaze integračnej hypotézy tejto práce, ktorá znie: *„Všetky reálne fyziologické experimenty nad jedným pacientom je možné integrovať do jedného komplexného modelu, ktorý bude vždy aspoň tak dobrý ako všetky samostatné modely popisujúce jednotlivé experimenty“*. Skúseností z analýzy vývoja modelov z Mississippi, z implementovania modelov v jazyku Modelica, z integrovanie a vytvárania nových integračných modelov, plynie, že by to malo byť možné. Na potvrdenie tohto výroku bol ale zvolený exaktnejší prístup (v Sekcii 5), kde práca formalizuje definíciu reálneho experimentu, modelu a čiastočného usporiadania modelov (operátor „aspoň tak dobrý ako“ medzi dvoma modelmi). Pomocou týchto exaktných definícií použitím pravidiel matematickej logiky vyplýva, že vždy by mal existovať model aspoň tak dobrý ako dva ľubovoľne zvolené modely. Prakticky to však znamená len teoretický dôkaz, že nová teória, ktorá popíše všetky zvolené experimenty musí existovať. Jej nájdenie však bohužiaľ nie je zautomatizovateľné a mnohokrát vyžaduje omnoho väčší nadhľad než len porozumenie samostatných popisovaných experimentov.

# Diskusia

Okrem komplexných modelov fyziológie z Mississippi ako je HumMod (Hester, et al., 2011) dnes existujú celé repozitáre implementovaných modelov. Väčšina daného výskumu bola financovaná z medzinárodného projektu Physiome (Bassingthwaighte, 2000; Hunter, et al., 2002; Hunter, et al., 2006). Modely sú rozdelené do úzkych oblastí fyziológie, ktorých sa týkajú. Napríklad pre modely srdca tak vznikol dokonca samo­statný podprojekt Cardiome (Bassingthwaighte, 1997). Pre modely bielkovín je to zase projekt Proteome (Jungblut, et al., 2008). V Európe sa projekt EuroPhysiome (Fenner, et al., 2008) oficiálne nazýva Virtual Physiology Human - VPH (Díaz-Zuccarini, et al., 2014; Hunter and Viceconti, 2009). Ciele projektu sú však rovnaké a dokonca i účasť je celosvetová. Na formalizáciu fyziológie sú vyvíjané počítačové jazyky System Biology Markup Language - SBML a Cellular Markup Language - CellML (Smith, et al., 2013). A to i napriek tomu, že Európa financuje zároveň projekty určené na vývoj univerzálneho modelovacieho jazyka Modelica a nástrojov s ním spojených (75 Mill. € v rokoch 2007-2015 cez ITEA2 projekty EUROSYSLIB, MODELISAR, OPENPROD, and MODRIO). Technicky i prakticky tak jazyk Modelica ďaleko prevyšuje možnosti nielen jazykov SBML, či CellML, ale dokonca aj zaužívaných komerčných nástrojov. Pre udržanie kroku tak napríklad firma Mathworks (U.S.) prichádza s Modelice veľmi podobným systémom Simscape v programovom prostredí Matlab, avšak s obrovskou nevýhodou, že zápis modelu nie je štandardizovaný a tým je neprenositeľný medzi inými prostrediami. Medzinárodné firmy ako Dassault Systemes, Wolfram alebo Maplesoft zvolili opačnú stratégiu a ich komerčné produkty už jazyk Modelica podporujú natoľko, že je ho možné prepájať s ďalšími softwarovými možnosťami ako sú CAD systémy alebo iné optimalizačné a matematické nadstavby. Jazyk Modelica je tak úspešný, že sa dnes dostáva na prvé priečky v simulačných prostrediach v automobilovom i energetickom priemysle. Z akademického hľadiska je však podstatné, že popri komerčných nástrojoch sa začínajú presadzovať i nekomerčné voľne šíriteľné nástroje jazyka Modelica ako je OpenModelica, v ktorom je naša knižnica Physiolibrary testovaná a plne podporovaná. Dokonca naša implementácia modelu HumMod slúži ako jeden z testov daného vývoja.

Udržiavať veľké množstvo navzájom neprepojiteľných modelov je omnoho jednoduchšie, než modely spolu integrovať v jeden veľký komplexný celok. Opačný postup, tj. vytvorenie špecifických konkrétnych modelov pre konkrétne vstupy a výstupy z jedného veľkého komplexného modelu by však malo byť teoreticky plne automatizovateľné. Tento silný potenciál veľkých komplexných modelov však zostáva ukrytý do body než bude možné modely navzájom integrovať a formalizovať pomocou hierarchických (objektovo-orientovaných) jazykov s pevne špecifikovaným rovnicovo založeným významom. A práve Modelica prináša dané možnosti. Možnosti ako skladať fyzikálne zákony v tak komplexné celky ako sú fyziologické systémy. Modelica je však len akási robustná nadstavba nad matematiku hybridných diferenciálnych rovníc, ktorými je daný systém opísateľný.Bez ohľadu na jazyk zápisu naďalej zostáva tou najpodstatnejšou prácou integratívnej fyziológie nachádzanie nových teórií, ktoré budú schopné komplexne vysvetliť pozorované deje. Deje, ktoré napríklad nastávajú v krvi pri priechode kapilár pľúcnych alveolou alebo pri priechode kapilár v jednotlivých tkanivách.

Práca tak integruje komplexný pohľad na prenos krvných plynov s HbA, ktorý zastrešuje tri nelineárne previazané procesy ako je viazanie kyslíku, oxidu uhličitého a Bohrových protónov. I napriek tomu, že separátne sú tieto procesy dobre známe, tak práca ako prvá prináša teóriu viazania všetkých troch ligandov (O2, CO2, H+) s HbA. Využíva pritom zásadne fyzikálnych vzťahov chemického equilibria na hemoglobíne, kde jednotlivé ligandy sú medzi sebou allostericky prepojené.

Dnes najuznávanejšími modelmi viazania kyslíku na hemoglobín sú modely (Eaton, et al., 2007), ktoré vychádzajú s pôvodného allosterického Monod-Wyman-Changeux (MWC) modelu (Monod, et al., 1965). Avšak tieto modely vysvetľujú len viazanie kyslíku pri pevne daných podmienkach a nevysvetlujú doprovodné zmeny viazania CO2 alebo H+. Model v práci je síce založený na staršom Adairovom princípe postupného viazania O2 na tetramér v štyroch krokoch, avšak vysvetľuje zároveň aj dané doprovodné deje. A to do takej miery, že je možné z modelu presne vyjadriť množstvo konkrétnej formy HbA určenej formami podjednotiek (tým, či sú na ňu dané ligandy naviazané alebo nie).

Tento teoretický nadhľad na equilibrium na makromolekule, ktoré podlieha chemickému princípu detailnej rovnováhy je možné zobecniť a tak sme vytvorili špeciálny komponent chemickej špeciácie ako jeden so základných princípov chemickej domény. Pomocou daného kompounentu je možné implementovať model makromolekuly s ľubovoľným množstvom ligandov, ktoré sa viažu nezávisle na konkrétnu quarernárnu štruktúru makromolekuly. Quaternárne formy makromolekuly je pritom možné taktiež ľubovoľne na seba prevádzať pomocou chemických reakcií. Komponenta teda umožňuje veľmi prehľadne zapisovať ľubovoľné alosterické procesy s ľubovoľným množstvom ligandov.

Zápis pomocou grafických schém pritom môže ukrývať i množstvo informácií, ktoré sú automaticky odvodené z užívateľských zapojení. Napríklad každá chemická reakcia má svoju enthalpiu, tj. teplo ktoré skonzu­muje jeden stechiometrický[[20]](#footnote-20) mol reaktantov pri premene na jeden stechiometrický mol produktov. Ak je táto enthalpia záporná hovoríme o exotermickej reakcii, ak je kladná hovoríme o reakcii endotermickej. Zo základných princípov termodynamiky plynie, že ak je chemická reakcia reverzibilná, tak teplo, ktoré v jednom smere skonzumuje musí v opačnom smere vypustiť. Ukazuje sa, že viazanie O2 na HbA je reakcia endotermická (tj. teplo vyžaruje) a teda naopak odviazanie O2 v metabolicky aktívnych tkanivách naväzuje teplo, ktoré takto prenáša do pľúc (Mateják, et al., 2015; Weber and Campbell, 2011; Weber, et al., 2014).

# Závery

Jednoznačným záverom je, že fyziologické modely človeka je možné integrovať do jedného komplexného modelu, ktorý by mal popisovať všetky experimenty pôvodných modelov. Toto tvrdenie práca dokazuje teoreticky pomocou exaktne definovaných pojmov a zároveň ukazuje príklad integrácie nového prístupu acidobázy a prenosu krvných plynov s veľkým komplexným modelom HumMod 1.6.

Nový prácou vypracovaný prístup k acidobáze založený na komplexnej znalosti všetkých signifikantných zásad a kyselín berie v úvahu titračné krivky daných acidobazických pufrov. Z totálnych koncentrácií všetkých týchto chemických látok tak určí kyslosť roztoku (pH) tak, aby platila elektroneutralita. A to jak v plazme, tak v interstitiu, tak i v bunkách. Jedinou výnimkou v našom integrovanom komplexnom modeli je hemoglobín, ktorého titračná krivka sa mení s množstvom naviazaného O2 i CO2. A práve vlastnosti hemoglobínu priamo určujú stav krvi pri prenose krvných plynov. Ukázalo sa, že je možné využitím chemickej detailnej rovnováhy (Alberty, 2004) vysvetliť vzájomné prepojenie afinít O2, CO2 a H+ a vysvetliť tak prenosové vlastnosti hemoglobínu A pri všetkých možných kombináciách fyziologických a patofyziologických hodnôt pO2, pCO2 a pH, ktoré môžu nastať pri prenose krvných plynov i počas respiračných alebo metabolických acidobazických porúch. Navyše integračný prístup pomocou jednotlivých chemických reakcií na konkrétnych miestach na makromolekule umožňuje sledovať i tepelné vplyvy a exotermické-endotermické vlastnosti. Tým bolo možné náš model rozšíriť i na vplyvy a viazanie tepla jednotlivými reakciami. Potvrdilo sa i pozorovanie, že hemoglobín je schopný preniesť asi 5% vyprodukovaného tepla z metabolicky aktívneho tkaniva do pľúc bez toho aby tento typ prenosu tepla mal vplyv na zmenu teploty krvi (Mateják, et al., 2015).

Potvrdenie hypotéz.

Vytvorenie komplexného modelu fyziológie človeka nad knižničnými komponentami.

Knižnice Chemical a Physiolibrary = veľké uľahčenie vytváranie a rozširovania modelov.

Identifikovanie modelov nad experimentmi

# Použitá literatúra

Adair, G.S. The hemoglobin system VI. The oxygen dissociation curve of hemoglobin. *J. Biol. Chem.* 1925;63(2):529-545.

Alberty, R.A. Principle of Detailed Balance in Kinetics. *J. Chem. Educ.* 2004;81(8):1206.

Anstey, C. A new model for the oxyhaemoglobin dissociation curve. *Anaesth. Intensive Care* 2003;31(4):376-387.

Antonini, E.*, et al.* Studies on the relations between molecular and functional properties of hemoglobin V. The influence of temperature on the Bohr effect in human and in horse hemoglobin. *J. Biol. Chem.* 1965;240(3):1096-1103.

Atha, D.H. and Ackers, G.K. Calorimetric determination of the heat of oxygenation of human hemoglobin as a function of pH and the extent of reaction. *Biochemistry* 1974;13(11):2376-2382.

Bassingthwaighte, J.B. Design and strategy for the Cardionome Project. In, *Analytical and Quantitative Cardiology*. Springer; 1997. p. 325-339.

Bassingthwaighte, J.B. Strategies for the physiome project. *Annals of Biomedical Engineering* 2000;28(8):1043-1058.

Bauer, C. and Schröder, E. Carbamino compounds of haemoglobin in human adult and foetal blood. *J. Physiol.* 1972;227(2):457-471.

Bohr, C., Hasselbalch, K. and Krogh, A. Concerning a biologically important relationship–the influence of the carbon dioxide content of blood on its oxygen binding. *Skand. Arch. Physiol* 1904;16:402.

Dash, R.K. and Bassingthwaighte, J.B. Erratum to: Blood HbO2 and HbCO2 dissociation curves at varied O2, CO2, pH, 2, 3-DPG and temperature levels. *Ann. Biomed. Eng.* 2010;38(4):1683-1701.

Díaz-Zuccarini, V., Thiel, R. and Stroetmann, V. The European Virtual Physiological Human Initiative. *Managing EHealth: From Vision to Reality* 2014:244.

Eaton, W.A.*, et al.* Evolution of allosteric models for hemoglobin. *IUBMB Life* 2007;59(8‐9):586-599.

Elmqvist, H., Tummescheit, H. and Otter, M. Object-oriented modeling of thermo-fluid systems. In, *3rd International Modelica Conference*. 2003. p. 269-286.

Engelson, V., Larsson, H. and Fritzson, P. A design, simulation and visualization environment for object-oriented mechanical and multi-domain models in Modelica. In, *Information Visualization, 1999. Proceedings. 1999 IEEE International Conference on*. IEEE; 1999. p. 188-193.

Fenner, J.W.*, et al.* The EuroPhysiome, STEP and a roadmap for the virtual physiological human. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 2008;366(1878):2979-2999.

Henry, E.R.*, et al.* A tertiary two-state allosteric model for hemoglobin. *Biophys. Chem.* 2002;98(1):149-164.

Hester, R.*, et al.* HumMod: An integrative model of integrative biomedicine. In, *The Interservice/Industry Training, Simulation & Education Conference (I/ITSEC)*. NTSA; 2010.

Hester, R.L.*, et al.* HumMod: a modeling environment for the simulation of integrative human physiology. *Frontiers in Physiology* 2011;2.

Hill, A.V. The combinations of haemoglobin with oxygen and with carbon monoxide. I. *Biochem. J.* 1913;7(5):471.

Hunter, P., Robbins, P. and Noble, D. The IUPS human physiome project. *Pflügers Archiv* 2002;445(1):1-9.

Hunter, P.J.*, et al.* Multiscale modeling: Physiome project standards, tools, and databases. *Computer* 2006;39(11):48-54.

Hunter, P.J. and Viceconti, M. The VPH-physiome project: standards and tools for multiscale modeling in clinical applications. *Biomedical Engineering, IEEE Reviews in* 2009;2:40-53.

Chipperfield, J., Rossi-Bernardi, L. and Roughton, F. Direct calorimetric studies on the heats of ionization of oxygenated and deoxygenated hemoglobin. *J. Biol. Chem.* 1967;242(5):777-783.

Jungblut, P.R.*, et al.* The speciation of the proteome. *Chemistry Central Journal* 2008;2(1):1-10.

Kulhánek, T., Kofránek, J. and Mateják, M. Modeling of short-term mechanism of arterial pressure control in the cardiovascular system: Object-oriented and acausal approach. *Computers in Biology and Medicine* 2014;54(0):137-144.

Mateják, M. Simulovanie ketoacidózy. In, *Medsoft 2013*. 2013. p. 140-150.

Mateják, M. Physiolibrary - fyziológia v Modelice. In, *Medsoft 2014*. 2014.

Mateják, M. Physiology in Modelica. *MEFANET Journal* 2014;2(1):10-14.

Mateják, M. Adairove viazanie O2, CO2 a H+ na hemoglobín In, *Medsoft 2015*. 2015. p. 140-149.

Mateják, M. and Kofránek, J. Rozsáhlý model fyziologických regulací v Modelice. In, *Medsoft 2010*. 2010. p. 126-146.

Mateják, M. and Kofránek, J. HumMod–Golem Edition–Rozsáhlý model fyziologických systémů. In, *Medsoft 2011*. 2011. p. 182-196.

Mateják, M. and Kofránek, J. HumMod–Golem Edition–Rozsáhlý model fyziologických systémů. *Medsoft* 2011:182-196.

Mateják, M., Kofránek, J. and Rusz, J. Akauzální" vzkříšení" Guytonova diagramu. In, *Medsoft 2009*. 2009. p. 105.

Mateják, M., Kulhánek, T. and Matoušek, S. Adair-based hemoglobin equilibrium with oxygen, carbon dioxide and hydrogen ion activity. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation* 2015:1-8.

Mateják, M.*, et al.* Physiolibrary - Modelica library for Physiology. In, *10th International Modelica Conference*. Lund, Sweden; 2014.

Mateják, M.*, et al.* Model ECMO oxygenátoru. *Medsoft* 2012:205-2014.

Mateják, M., Privitzer, P. and Kofránek, J. Modelica vs. blokovo-orientované jazyky matematického modelovania. In: Janech, J., editor, *OBJEKTY 2008*. Žilina, SR: Edis Žilina; 2008. p. 79-94.

Matthew, J.B.*, et al.* Quantitative determination of carbamino adducts of alpha and beta chains in human adult hemoglobin in presence and absence of carbon monoxide and 2, 3-diphosphoglycerate. *J. Biol. Chem.* 1977;252(7):2234-2244.

Mattson, S.E., Elmqvist, H. and Broenink, J.F. Modelica: An international effort to design the next generation modelling language. *Journal A* 1997;38(3):16-19.

Mattsson, S.E., Elmqvist, H. and Otter, M. Physical system modeling with Modelica. *Control Engineering Practice* 1998;6(4):501-510.

Monod, J., Wyman, J. and Changeux, J.-P. On the nature of allosteric transitions: a plausible model. *J. Mol. Biol.* 1965;12(1):88-118.

Morrow, J.*, et al.* Carbon 13 resonances of 13CO2 carbamino adducts of alpha and beta chains in human adult hemoglobin. *J. Biol. Chem.* 1976;251(2):477-484.

Naeraa, N., Petersen, E.S. and Boye, E. The influence of simultaneous, independent changes in pH and carbon dioxide tension on the in vitro oxygen tension-saturation relationship of human blood. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1963;15(2):141-151.

Perutz, M.*, et al.* Identification of residues contributing to the Bohr effect of human haemoglobin. *J. Mol. Biol.* 1980;138(3):649-668.

Rees, S.E. and Andreassen, S. Mathematical models of oxygen and carbon dioxide storage and transport: the acid-base chemistry of blood. *Crit. Rev. Biomed. Eng.* 2005;33(3).

Reeves, R.B. The effect of temperature on the oxygen equilibrium curve of human blood. *Respir. Physiol.* 1980;42(3):317-328.

Severinghaus, J.W. Simple, accurate equations for human blood O2 dissociation computations. *J. Appl. Physiol.* 1979;46(3):599-602.

Siggaard-Andersen, O. Oxygen-Linked Hydrogen Ion Binding of Human Hemoglobin. Effects of Carbon Dioxide and 2, 3-Diphosphoglycerate I. Studies on Erythrolysate. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1971;27(4):351-360.

Siggaard-Andersen, O. and Siggaard-Andersen, M. The oxygen status algorithm: a computer program for calculating and displaying pH and blood gas data. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1990;50(S203):29-45.

Smith, L.*, et al.* SBML and CellML translation in Antimony and JSim. *Bioinformatics* 2013:btt641.

Tummescheit, H. Design and implementation of object-oriented model libraries using modelica. 2002.

Weber, R.E. and Campbell, K.L. Temperature dependence of haemoglobin–oxygen affinity in heterothermic vertebrates: mechanisms and biological significance. *Acta Physiologica* 2011;202(3):549-562.

Weber, R.E., Fago, A. and Campbell, K.L. Enthalpic partitioning of the reduced temperature sensitivity of O2 binding in bovine hemoglobin. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology* 2014.

Zheng, G., Schaefer, M. and Karplus, M. Hemoglobin Bohr Effects: Atomic Origin of the Histidine Residue Contributions. *Biochemistry* 2013;52(47):8539-8555.

Publikace Autora, které jsou podkladem disertace

1. s impact factorem (uvést hodnotu IF)
2. Mateják Marek, Kulhánek Tomáš, Matoušek Stanislav. Adair-based hemoglobin equilibrium with oxygen, carbon dioxide and hydrogen ion activity. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, **IF: 2.009**, ISSN: 0036-5513 (print), 1502-7686 (electronic).
3. T. Kulhánek, J. Kofránek, and M. Mateják. Modeling of short-term mechanism of arterial pressure control in the cardiovascular system: Object oriented and acausal approach. Computers in Biology and Medicine, Received 15 May 2014, Accepted 22 August 2014, Available online 1 September 2014.<http://dx.doi.org/10.1016/j.compbiomed.2014.08.025>, **IF: 1.475**, ISSN: 0010-4825

b) bez IF

1. T. Kulhanek, M. Matejak, J. Silar, and J. Kofranek. Parameter estimation of complex mathematical models of human physiology using remote simulation distributed in scientific cloud. In Biomedical and Health Informatics (BHI), 2014 IEEE EMBS International Conference on, pages 712–715, June 2014.
2. Marek Mateják, Tomáš Kulhánek, Jan Šilar, Pavol Privitzer, Filip Ježek, Jiří Kofránek: [Physiolibrary -Modelica library for Physiology](http://www.researchgate.net/publication/259892318_Physiolibrary_-Modelica_library_for_Physiology), In Conference Proceeding, 10th International Modelica Conference 2014, March 12, 2014 ([1st price](http://patf-biokyb.lf1.cuni.cz/wiki/_media/modelicafreelibraryaward2014.pdf))
3. Tomáš Kulhánek, Marek Mateják, Jan Šilar, Jiří Kofránek: Identifikace fyziologických systémů, sborník příspěvků MEDSOFT 2014, ISSN 1803-8115, 148-153
4. Marek Mateják: Physiolibrary - fyziológia v Modelice, sborník příspěvků MEDSOFT 2014, ISSN 1803-8115, 165-172
5. Filip Ježek, Anna Doležalová, Marek Mateják: Vývoj modelu pro výukovou aplikaci ECMO, sborník příspěvků MEDSOFT 2014, ISSN 1803-8115, 82-89
6. Mateják,M.: Krvné plyny, acidobáza a hemoglobín. 19. Konferencia Slovenských a Českých Patofyziológov, Lekárska fakulta MU Brno, 5.-6. září 2013, GRIFTART s.r.o. Brno, ISBN 978-80-905337-3-8
7. Mateják, Marek: Simulovanie ketoacidózy. In MEDSOFT 2013, (Milena Ziethamlová Ed.) Praha: Agentura Action M, Praha, str.140-150, ISSN 1803-8115.
8. Mateják, Marek, Nedvědová, Barbora, Doležaloví, Anna, Kofránek, Jiří, Kulhánek, Tomáš: Model ECMO oxygenátoru. In MEDSOFT 2012, (Milena Ziethamlová Ed.) Praha: Agentura Action M, Praha, str. 205-214, ISSN 1803-8115.
9. Jiří Kofránek, Marek Mateják, Pavol Privitzer: HumMod - large scale physiological model in Modelica. 8th International Modelica Conference 2011, Dresden.
10. Marek Mateják, Jiří Kofránek: HUMMOD - GOLEM EDITION - ROZSÁHLÝ MODEL FYZIOLOGICKÝCH SYSTÉMŮ. In Medsoft 2011
11. Jiří Kofránek: KOMPLEXNÍ MODELY FYZIOLOGICKÝCH SYSTÉMŮ JAKO TEORETICKÝ PODKLAD PRO VÝUKOVÉ SIMULÁTORY. In Medsoft 2011
12. Filip Ježek, Marek Mateják, Pavol Privitzer: Simulace tlakových a průtokových křivek u různě velikých pacientů s pulsatilní srdeční podporou. In Medsoft 2011
13. Mateják,M., Kofránek,J.: Quantitative human physiology – rozsiahly model fyziologických regulácií ako podklad pre lekársky výukový simulátor. 18. Konferencia Slovenských a Českých Patofyziológov, Lekárska fakulta UPJŠ Košice, 9.-10. september 2010, (Roman Beňačka Ed.), Equilibria s.r.o. Košice
14. Privitzer,P., Mateják,M., Šilar,J., Tribula,M., Kofránek,J.: Od modelu k simulátoru v internetovom prehliadači. 18. Konferencia Slovenských a Českých Patofyziológov, Lekárska fakulta UPJŠ Košice, 9.-10. september 2010, (Roman Beňačka Ed.), Equilibria s.r.o. Košice
15. Marek Mateják, Jiří Kofránek: Rozsáhlý model fyziologických regulací v modelice. MEDSOFT 2010. Praha: Agentura Action M, Praha 2010, str. 66-80. ISSN 1803-81115
16. Jiří Kofránek, Matoušek Stanislav, Marek Mateják: Modelování acidobazické rovnováhy. MEDSOFT 2010. Praha: Agentura Action M, Praha 2010, str. 66-80. ISSN 1803-81115
17. Jiří Kofránek, Marek Mateják: Electrophysiology in Modelica, Introduction to large models: Quantitative Human Physiology; Modeling Multiscale Cardiovascular and Respiratory System Dynamics, Physiome Project – National Simulation Project. August 23-27,2010, N140 William H.Foege Building, Univesity of Washington, Seattle, WA 98195; <http://www.physiome.org/Course/Session_1/index.html>
18. Jiří Kofránek, Marek Mateják, Pavol Privitzer: Dřinu strojům – moderní softwarové nástroje pro tvorbu simulačního jádra výukových programů, MEFANET 2009, 3. Konference lékařských fakult ČR a SR s mezinárodní účastí na téma e-learning a zdravotnická informatika ve výuce lékařských oborů, Masarykova Univezita, Brno, 2009, ISBN 978-80-7392-118-7
19. Jiří Kofránek, Marek Mateják, Pavol Privitzer: Kreativní propojení objektových technológií pro tvorbu výukových biomedicínkých simulátorů. **OBJEKTY 2009**,

Ročník konference, Hradec Králové, 5.-6.11.2009, (Pavel Kříž Ed.), Gaudeamus, Hradec Králové, s. 1-21. ISBN 978-80-7435-009-2

1. Jiří Kofránek, Pavol Privitzer, Marek Mateják, Martin Tribula: Akauzální modelování – nový přístup pro tvorbu simulačních her. MEDSOFT 2009. (Milena Zeithamlová Ed.) Praha: Agentura Action M, Praha 2008, str. 31-37. ISBN 978-80-904326-0-4
2. Jiří Kofránek, Marek Mateják, Pavol Privitzer: Causal or acausal modeling: labour for humans or labour for machines. In Technical Conmputing Prague 2008, 16th Annual Conference Proceedings. (Cleve Moler, Aleš Procházka, Robert bartko, Martin Folin, Jan Houška, Petr Byron Eds). Humusoft s.r.o., Prague, 2008, ISBN 978-80-7080-692-0. CD ROM, str. 1-16, [Online] http://www2.humusoft.cz/kofranek/058\_Kofranek.pdf.
3. Marek Mateják, Jiří Kofránek, Jan Rusz: Akauzální „vzkřísení“ Guytonova diagramu. MEDSOFT 2009. (Milena Zeithamlová Ed.) Praha: Agentura Action M, Praha 2008, str. 105-120. ISBN 978-80-904326-0-4
4. Jiří Kofránek, Jan Rusz, Marek Mateják: From Guyton’s graphic diagram to multimedia simulators for teaching physiology. (Resurection of Guyton’s Chart for educational purpose) **Proceedings of the Jackson Cardiovascular-Renal Meeting 2008**. (Stephanie Lucas Ed,), CD ROM, 11. pp.
5. Marek Mateják, Jiří Kofránek: [Modelica vs. blokovo-orientované jazyky matematického modelovania.](http://patf-biokyb.lf1.cuni.cz/wiki/_media/modelica_vs.pdf?id=nase_publikace&cache=cache) In **OBJEKTY 2008** (Žilina SR): Žilinská Univerzita, 20.-21.11.2008, (Jan Janech Ed.), Edis, Žilina, s. 79-94. ISBN 978-80-8070-923-3
6. Marek Mateják: SVK 9/ Jazyky pre fyziologické modelovanie
7. Kofránek Jiří, Andrlík Michal, Mateják Marek, Matoušek Stanislav, Privitzer Pavol, Stodulka Petr, Tribula Martin, Vacek Ondřej: Škola (multimediální simulační) hrou: využití multimediálních aplikací a simulačních modelů ve výuce patologické fyziologie, Sborník 17. Konference českých a slovenských patofyziologů, 11-12. září 2008, ISBN 978-80-254-0863-6, CD ROM příloha

Publikace autora bez vztahu k tématu disertace

1. s IF (uvést hodnotu IF)
2. Jiří Kofránek, Stanislav Matoušek, Jan Rusz, Petr Stodulka, Pavol Privitzer, Marek Mateják, Martin Tribula,: Atlas of physiology and pathophysiology - web-based multimedia teaching tool with simulation games. Computer Methods and Programs in Biomedicine 2011, **IF: 1.516**, ISSN: 0169-2607.
3. bez IF
4. Kulhánek T., Mateják M., Šilar J.,Privitzer P., Tribula M., Ježek F., Kofránek J.: Hybridní architektura pro webové simulátory. MEDSOFT 2013, str. 115-121, ISSN 1803-8115
5. Šilar J., Stavåker K., Mateják M., Privitzer P., Nagy J.: Modeling with Partial Differential Equations - Modelica Language Extension Proposal. OpenModelica Annual Workshop February 3, 2014
6. Kulhánek T.,Mateják M., Šilar J.,Privitzer P., Tribula M., Ježek F., Kofránek J.: RESTful web service to build loosely coupled web based simulation of human physiology: IEEE EMBC 2013, Osaka, Japan 3-7 July 2013, late breaking research poster, published in August 2013, Trans JSMBE, ONLINE ISSN: 1881-4379
7. Kulhánek T, Mateják M., Šilar J.,Privitzer P., Tribula M., Ježek F., Kofránek J. Hybrid architecture for web simulators of pathological physiology. EFMI STC 2013 Prague 17-19 April 2013. WS1 workshop.
8. Privitzer P., Šilar J., Kulhánek T., Mateják M., Kofránek J.:Simulation Applications in Medical Education. EFMI STC 2013 Prague 17-19 April 2013. WS1 workshop.
9. Ježek, Filip, Kroček, Tomáš, Mateják, Marek, Kofránek, Jiří: Zkušenosti z inovace výuky modelování a simulace na FEL ČVUT. In MEDSOFT 2012, (Milena Ziethamlová Ed.) Praha: Agentura Action M, Praha, str. 139-146, ISSN 1803-8115.
10. Jiří Kofránek, Pavol Privitzer, Marek Mateják, Stanislav Matoušek: Use of Web Multimedia Simulation in Biomedical Teaching, Worldcomp 2011, Las Vegas.
11. Martin Tribula, Marek Mateják, Pavol Privitzer: Webový simulátor ledvin. MEDSOFT 2010. Praha: Agentura Action M, Praha 2010, str. 201-210. ISSN 1803-81115
12. Jiří Kofránek, Pavol Privitzer, Marek Mateják, Ondřej Vacek, Martin Tribula, Jan Rusz: Schola ludus in modern garment: use of web multimedia simulation in biomedical teaching. Proceedings of the 7th IFAC Symposium on Modeling and Control in Biomedical Systems, Aalborg, Denmark, August 12-14, 2009, 425-430
13. Jiří Kofránek, Marek Mateják, Stanislav Matoušek, Pavol Privitzer, Martin Tribula, Ondřej Vacek: School as a (multimedia simulation) play: use of multimedia applications in teaching of pathological physiology. In MEFANET 2008. (Daniel Schwarz, Ladislav Dušek, Stanislav Štípek, Vladimír Mihál Eds.), Masarykova Univerzita, Brno, 2008, ISBN 978-80-7392-065-4, CD ROM, str. 1-26, [Online] http://www.mefanet.cz/res/file/articles/prispevek-mefanet-anglicky-kofranek.pdf
14. Kofránek Jiří, Mateják Marek, Matoušek Stanislav, Privitzer Pavol, Stodulka Petr, Tribula Martin, Vacek Ondřej, Hlaváček Josef: Škola (simulační) hrou. Sborník 17. Konference českých a slovenských patofyziologů, 11-12. září 2008, str.14
15. Kofránek Jiří, Privitzer Pavol, Stodulka Petr, Tribula Martin, Mateják Marek: Metodologie tvorby webových výukových simulátorů. Sborník 17. Konference českých a slovenských patofyziologů, 11-12. září 2008, str.19-20

1. Hemoglobín A tvorí 97% hemoglobínu u dospelého člověka. Je to proteín - tetramér tvorený dvomi alfa a dvomi beta podjednotkami kódovanými génmi HbA1, HbA2 na 16-tom chromozóme a HBB na 11-tom chromozóme. Uprostred každej so štyroch podjednotiek je hemové jadro s atómom železa. [↑](#footnote-ref-1)
2. Titračnoým nábojom na molekule sa myslí náboj, ktorý vzniká odtrhnutím protónu (H+) z molekuly, resp. pripojením H+ na molekulu. [↑](#footnote-ref-2)
3. General Public License je voľná licencia pre software, ktorá umožňuje jeho voľné, neobmedzené a nespoplatnené šírenie pre nekomerčné účely za podmienky, že všetky odvodené diela budú taktiež v licencii GPL. [↑](#footnote-ref-3)
4. XML = Extensible Markup Language je veľmi všeobecný typ zápisu štruktúry počítačových dát, napr. HTML (HyperText Markup Language) je použitím XML pre definovanie štruktúry dát všetkých internetových webových stránok. [↑](#footnote-ref-4)
5. Algebraické riešenie rovnice je úprava algebraickými operáciami tak, že vo výslednej rovnici je na ľavej strane len neznáma premenná, ktorá sa na pravej strane rovnice už nevyskytuje. [↑](#footnote-ref-5)
6. Chemické equilibrium je stav uzavretého systému, kde každý elementárny chemický proces dosiahol svojho equilibria. [↑](#footnote-ref-6)
7. Equilibračné koeficienty nazývané aj disociačnými koeficientami sú pomermi súčinov aktivít produktov k sučinu aktivít reaktantov. Pojem disociačná konštanta nie je úplne správny, pretože ich hodnota nie je konštantná pri zmenách teploty. [↑](#footnote-ref-7)
8. Enthalpia je tepelná energia [↑](#footnote-ref-8)
9. Parameter je premenná s konštantnou hodnotou počas simulácie. [↑](#footnote-ref-9)
10. Nezávislá rovnica v množine rovníc je rovnica, ktorú nie je možné algebricky odvodiť z ostatných rovníc v množine. [↑](#footnote-ref-10)
11. Jeden vzťah môže byť vybraný len pre definíciu jednej premennej. [↑](#footnote-ref-11)
12. Obyčajná diferenciálna rovnica je rovnica, ktorá počíta s plynulými zmenami premenných v čase (deriváciami podľa času). [↑](#footnote-ref-12)
13. Hybridná rovnica je rovnica, ktorá môže obsahovať podmienku, napr. tok krvi cez aortálnu chlopňu je podmienený kladným tlakovým gradientom. [↑](#footnote-ref-13)
14. Uzlom prepojení sa myslí množina konektorov spojená v jednom bode tak, že pre každý konektor v tejto množine existuje spojenie (i cez viac konektorov množiny) s každým iným konektorom tejto množiny. Uzol obvykle obsahuje dva spojené konektory, no v prípade paralelného vetvenia obvodu ich môže obsahovať ľubovoľne veľa. [↑](#footnote-ref-14)
15. Bohrove protóny sú vodíkové ióny (H+), ktoré sa uvoľňujú z tetraméru hemoglobínu pri naviazaní molekuly kyslíka. Za bežných fyziologických podmienok sa pri naviazaní dvoch molekúl kyslíka uvoľní v priemere jeden Bohrov protón. Vplyv týchto protónov na viazanie kyslíka sa nazýva Bohrov effekt. [↑](#footnote-ref-15)
16. Oxy-HbA je hemoglobín A s naviazanými štyrmi O2 na každý zo štyroch atómov Fe2+ v každom heme každej podjednotky. Deoxy-HbA je HbA bez O2. [↑](#footnote-ref-16)
17. NMR - Nukleárna Magnetická Rezonancia [↑](#footnote-ref-17)
18. Tok pritekajúci smerom do komponentu má hodnotu kladnú, tok odtekajúci z komponentu má hodnotu zápornú. Konektory a ich spojenia udržujú toky tak aby sa nikde nestrácali – tj. vždy musí v každej schéme pre každý typ konektoru platiť, že to čo jednými konektormi vytečie musí inými konektormi vtiecť. [↑](#footnote-ref-18)
19. Bohrovým titrovaním HbA sa myslí titrovanie oxy-HbA na pH, ktoré mal vo forme deoxy-HbA pred pridaním O2. [↑](#footnote-ref-19)
20. Stechiometrický mol substancií chemickej reakcie sú molárne množstá jednotlivých reaktantov a produktov určené stoichimetrickými koeficientami. Tj. napríklad pre reakciu A + 2B <-> 3C je to 1 mol A, 2 moly B a 3 moly C. [↑](#footnote-ref-20)