

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ
FAKULTA INFORMAČNÍCH TECHNOLOGIÍ

IMS - Mikroprocesorové a vestavěné systémy

Dokumentace k projektu
Spojitý model v oblasti fyziky a biologie

Aliaksandr Skuratovich xskura00
Tatiana Fedorova xfedor14

Obsah

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Úvod | 2 |
| 1.1 | Autoři | 2 |
| 1.2 | Přehled související literatury, zdroje | 2 |
| 2 | Popis tématu, použité metody | 3 |
| 2.1 | Implementace | 3 |
| 3 | Model | 4 |
| 4 | Architektura simulačního modelu | 5 |
| 4.1 | Deklarace konstant a proměnných | 5 |
| 4.2 | Definice funkcí | 5 |
| 4.3 | Třída MetabolicModel | 5 |
| 4.4 | Inicializace a spuštění simulace | 5 |
| 4.5 | Aktualizace hodnot | 5 |
| 4.6 | Výstup simulace | 5 |
| 5 | Simulační experimenty | 6 |
| 5.1 | Postup experimentování | 6 |
| 5.2 | Experiment 1: dlouhodobý monitorovací experiment: | 7 |
| 5.3 | Experiment 2: experiment s různými dávkami metioninu: | 9 |
| 5.4 | Experiment 3: maximální koncentrace metioninu | 11 |
| 5.5 | Výsledky | 12 |
| 6 | Literatura a zdroje | 13 |

1 Úvod

Tento projekt byl vypracován v rámci předmětu Modelování a simulace (IMS) s cílem vytvořit spojitý model v oblasti fyziky a biologie. Téma tohoto projektu se zaměřuje na vývoj a implementaci matematického modelu methioninového cyklu. Byla provedena analýza publikovaných vědeckých článků, na základě kterých byl model navržen. Model je implementován s využitím knihovny SIMLIB a zahrnuje alespoň tři diferenciální rovnice, čímž popisuje komplexní biologický systém. V rámci experimentů bylo zkoumáno chování systému pod různými podmínkami.

1.1 Autoři

Projekt byl realizován týmem studentů z bakalářského studia Vysokého Učení Technického v Brně, Fakulty Informačních Technologií (VUT FIT v Brně) :

- Aliaksandr Skuratovich (xskura00)
- Tatiana Fedorova (xfedor14)

1.2 Přehled související literatury, zdroje

Hlavním zdrojem informací byl článek "A mathematical model of the methionine cycle" od Michaela C. Reeda a spol., publikovaný v Journal of Theoretical Biology. Tyto studie poskytly teoretický základ pro vývoj vlastního modelu. Další informace byly čerpány z dokumentace knihovny SIMLIB a příslušných akademických zdrojů (texty k přednáškám a prezentace z předmětu Modelování a simulace).

2 Popis tématu, použité metody

Tento projekt se zaměřuje na modelování methioninového cyklu, klíčového procesu v buněčném metabolismu, který ovlivňuje syntézu bílkovin a transfer methyl skupin. Byl vyvinut matematický model založený na čtyřech diferenciálních rovnicích, které reprezentují dynamiku tohoto cyklu. Inspirací pro tento model byla práce Michaela C. Reeda a spol. z Duke University. Jejich studie poskytla podrobný pohled na komplexní interakce a kinetiku enzymů v methioninovém cyklu a jejich vliv na metabolické procesy v organismu. Metody a technologie použité v tomto projektu vycházejí z pokročilých principů matematického modelování a bioinformatiky. Inspirací pro diferenciální rovnice a parametry modelu byly experimentální studie a teoretické práce publikované v oboru biochemie a buněčné biologie. Knihovna SIMLIB, použitá pro implementaci modelu, je známým nástrojem pro simulaci složitých systémů, což umožňuje detailní modelování a analýzu dynamiky methioninového cyklu s vysokou přesností a efektivitou.

2.1 Implementace

Pro implementaci modelu bylo použito programovací jazyka C++ ve spojení s knihovnou SIMLIB, což umožňuje efektivní simulaci a analýzu složitých dynamických systémů. Byly vytvořeny specifické funkce pro simulaci rychlostí jednotlivých biochemických reakcí v cyklu. Kód zahrnuje implementaci Michaelis-Mentenovy kinetiky pro enzymatické reakce a další algoritmické prvky nezbytné pro věrnou simulaci methioninového cyklu.

3 Model

Simulace, která byla vytvořena na základě článku Michaela C. Reeda a spol., modeluje methioninový cyklus, klíčový biologický proces v buněčném metabolismu. Tento cyklus hraje zásadní roli v udržování rovnováhy mezi methioninem a cysteinem pro syntézu bílkovin, poskytuje substrát pro syntézu polyaminů a je primárním mechanismem pro přenos methyl skupin prostřednictvím 5-methyltetrahydrofolátu na širokou škálu substrátů. Správné fungování methioninového cyklu je nezbytné pro růst a vývoj a jeho abnormality jsou spojeny s kardiovaskulárními onemocněními, jaterními chorobami, vývojovými defekty neurální trubice a rakovinou. Simulační model zahrnuje následující klíčové komponenty a interakce:

- Methionin (Met): Vstupní bod cyklu, kde methionin může být přeměněn na S-adenosylmethionin (AdoMet).
- S-adenosylmethionin (AdoMet): Klíčový metabolit, který slouží jako donor methyl skupin. Jeho konverze z methioninu je katalyzována enzymy MATI a MATIII.
- S-adenosylhomocystein (AdoHcy): Vzniká z AdoMet po odštěpení methyl skupiny. AdoHcy je poté přeměněn zpět na homocystein (Hcy).
- Homocystein (Hcy): Může být znovu metylován na methionin nebo přeměněn na cystathionin prostřednictvím transsulfurační cesty.
- Regulace Enzymů: Vzájemné ovlivnění enzymů a metabolitů, jako jsou AdoMet a AdoHcy, které aktivují nebo inhibují různé enzymy v cyklu.
- Dynamika Cyklu: Cyklus reaguje na změny v dostupnosti substrátů a vitamínů (například folátů), což ovlivňuje celkovou dynamiku a rovnováhu cyklu.

Petriho síť popsaná v článku umožňuje vizualizovat a analyzovat dynamiku a interakce v rámci methioninového cyklu. Petriho síť je matematický model, který se používá k popisu distribuovaných systémů. V kontextu methioninového cyklu by tato síť zahrnovala místa reprezentující různé metabolity (jako jsou Met, AdoMet, AdoHcy, Hcy) a přechody reprezentující enzymatické reakce, které přeměňují tyto metabolity. Takový model umožňuje simulovat a analyzovat tok a distribuci metabolitů v cyklu a poskytuje nástroj pro pochopení jeho komplexní regulace a dynamiky.

4 Architektura simulačního modelu

Architektura simulačního modelu methioninového cyklu se skládá z několika klíčových komponent, které společně reprezentují dynamiku a interakce v cyklu.

4.1 Deklarace konstant a proměnných

Kód začíná deklarací konstantních hodnot, které reprezentují biochemické parametry, například MU_MOL, V_mat1_max, K_mat1_m, atd. Tyto konstanty jsou klíčové pro výpočty v rámci simulace, jelikož definují základní charakteristiky enzymatických reakcí.

4.2 Definice funkcí

Funkce, jako jsou V_ms, V_meth, V_ah, V_bhmt, jsou definovány jako inline funkce a implementují Michaelis-Mentenovu kinetiku pro výpočet rychlostí enzymatických reakcí. Tyto funkce přijímají specifické metabolity jako parametry a vrací výslednou rychlost reakce.

4.3 Třída MetabolicModel

Třída MetabolicModel je základem simulace, obsahuje integrátory pro každý metabolit v cyklu (Met, AdoMet, AdoHcy, Hcy) a funkce pro výpočet rychlostí reakcí. Konstruktor této třídy inicializuje integrátory s diferenciálními rovnicemi, které definují dynamiku methioninového cyklu.

4.4 Inicializace a spuštění simulace

Hlavní funkce main zpracovává vstupní argumenty simulace a nastavuje počáteční konfiguraci. Simulace je inicializována s počátečními hodnotami metabolitů a parametrů jako startTime, endTime, SetStep, a SetAccuracy. Poté je vytvořen objekt MetabolicModel a simulace je spuštěna.

4.5 Aktualizace hodnot

Během simulace jsou v každém kroku aktualizovány hodnoty metabolitů pomocí integrátorů v MetabolicModel. Tyto integrátory využívají diferenciální rovnice k výpočtu změn koncentrací metabolitů v čase. Simulace se provádí po určitou dobu, která je definována jako rozmezí mezi startTime a endTime.

4.6 Výstup simulace

Během simulace jsou výsledky zaznamenávány a mohou být vypsány nebo uloženy pro další analýzu. Tento výstup obsahuje časovou řadu koncentrací klíčových metabolitů a poskytuje užitečná data pro pochopení chování methioninového cyklu pod různými podmínkami.

5 Simulační experimenty

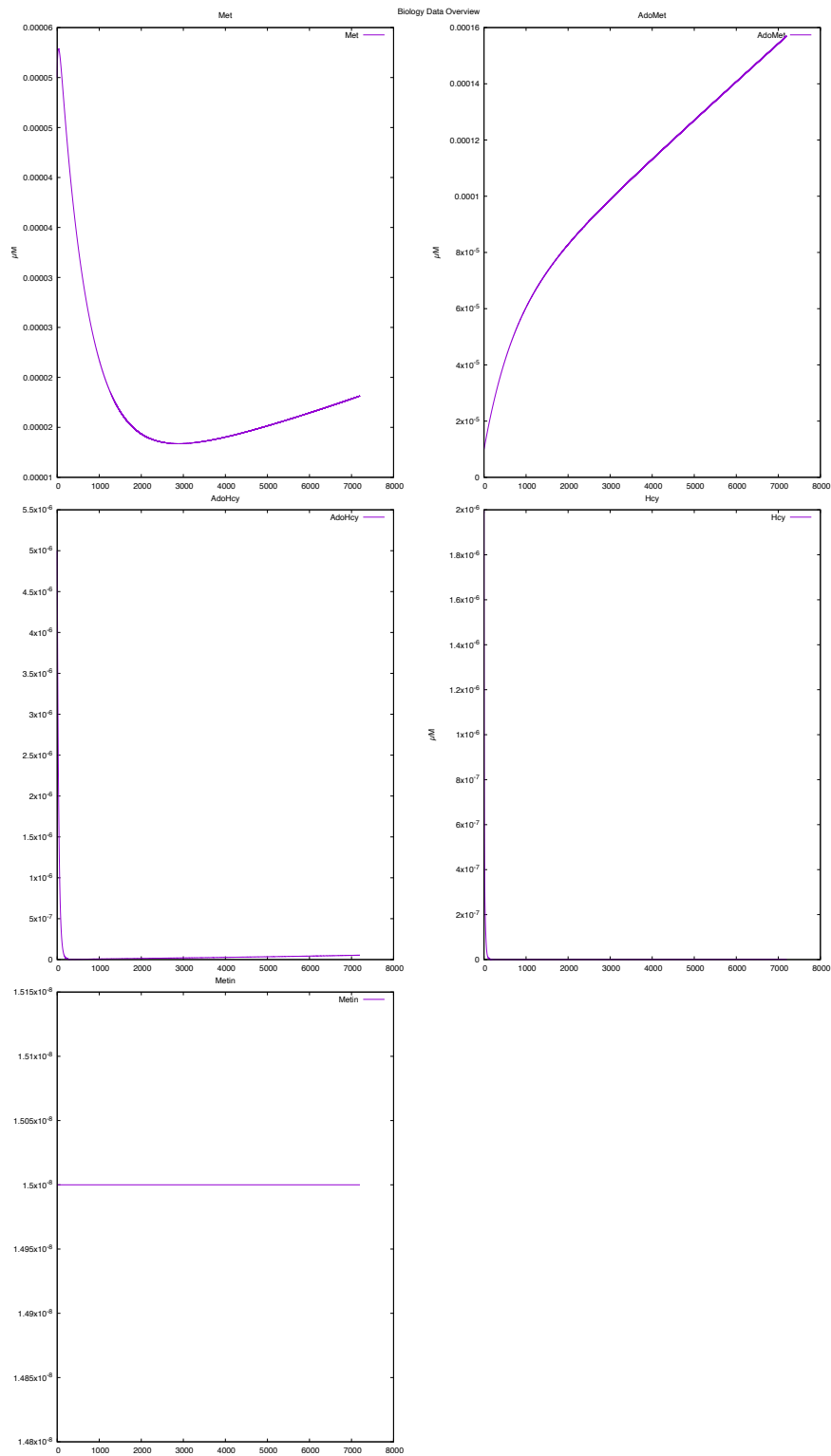
Experimenty jsou založeny na změně vstupních parametrů, jako jsou koncentrace metabolitů, rychlosti enzymatických reakcí a přítomnost inhibičních nebo aktivujících faktorů. Cílem je pozorovat, jak tyto změny ovlivňují koncentrace klíčových metabolitů v cyklu, jako jsou Met, AdoMet, AdoHcy a Hcy, a jak se systém adaptuje na změněné podmínky. Průběh experimentů zahrnuje nastavení simulace s počátečními hodnotami, spuštění simulace, sběr dat a analýzu výsledků. Během každého experimentu jsou pečlivě sledovány koncentrace metabolitů a dynamika cyklu, aby bylo možné identifikovat klíčové regulační mechanismy a reakce systému na různé podmínky.

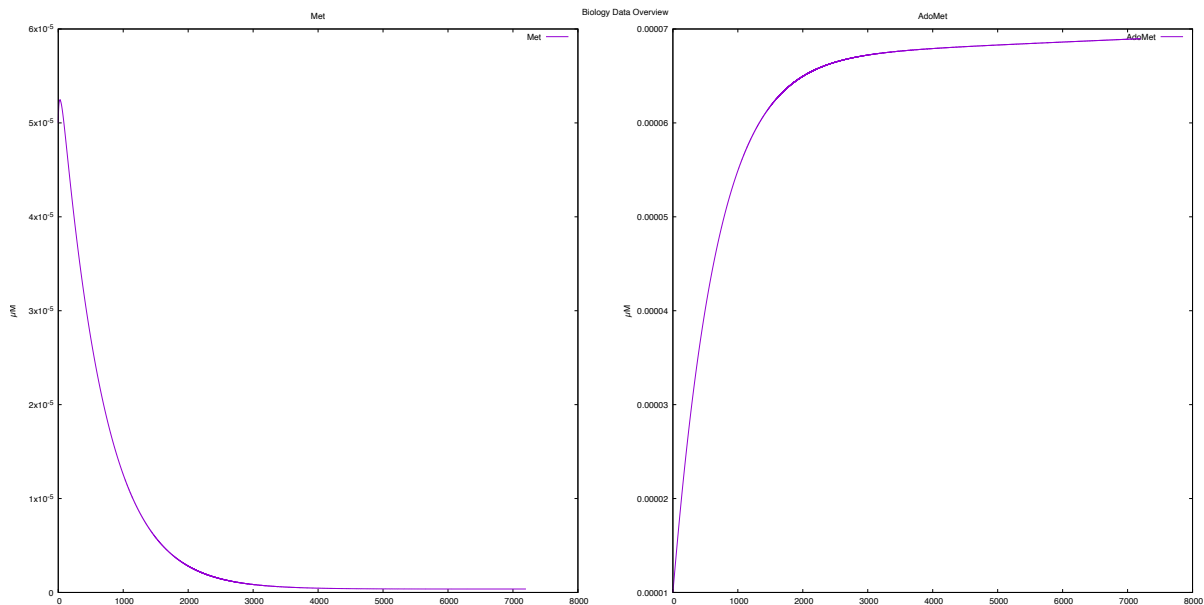
5.1 Postup experimentování

- **Nastavení simulace:** Každý experiment začíná definováním počátečních hodnot a parametrů simulace, včetně koncentrací metabolitů a rychlostí enzymatických reakcí.
- **Změny parametrů:** Experimentování zahrnuje modifikaci specifických parametrů, jako jsou koncentrace substrátů nebo aktivita enzymů, aby se simulovaly různé biologické a patologické stavy.
- **Spuštění simulace:** Simulace je spuštěna a data jsou sbírána po celou dobu trvání experimentu.
- **Sledování dynamiky:** Během experimentu jsou monitorovány změny v koncentracích klíčových metabolitů, což umožňuje sledovat reakce cyklu v reálném čase.
- **Analýza výsledků:** Po dokončení simulace jsou data analyzována s cílem pochopit, jak změny vstupních parametrů ovlivnily chování a rovnováhu methioninového cyklu.

5.2 Experiment 1: dlouhodobý monitorovací experiment:

Sledování účinků pravidelné infúze metioninu na dlouhodobou homeostázu a metabolické procesy v organismu. Tento experiment poskytuje hlubší porozumění dlouhodobým účinkům nadměrného přísunu metioninu. Na grafu je videt hodnoty AdoMet, Hcy, AdoHcy v závislosti na koncentrace Met.

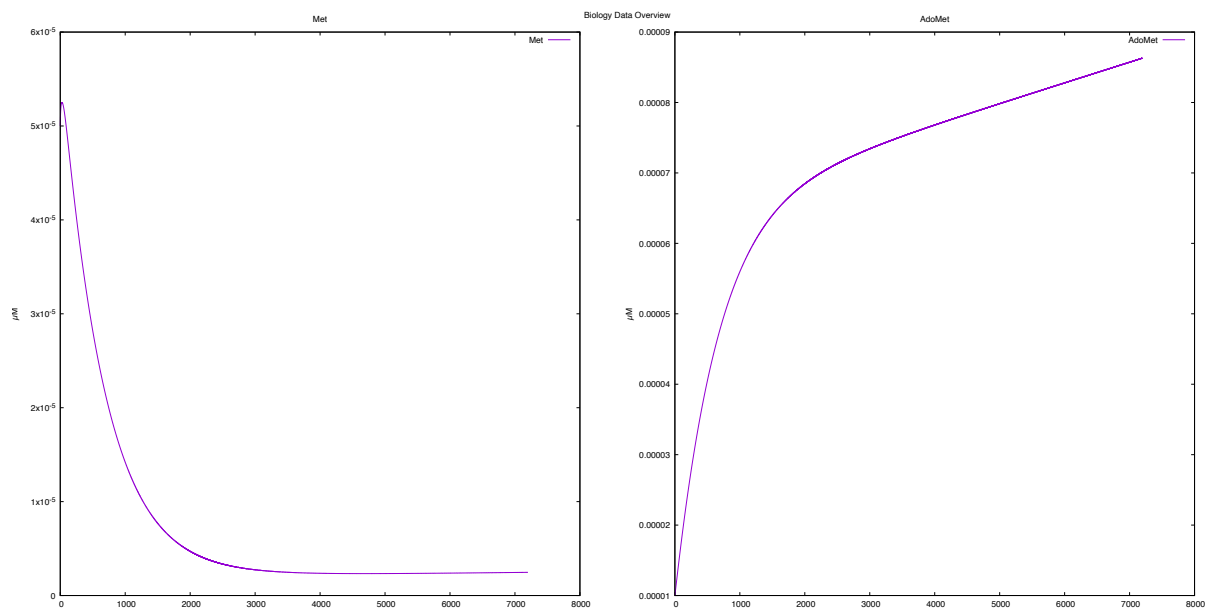




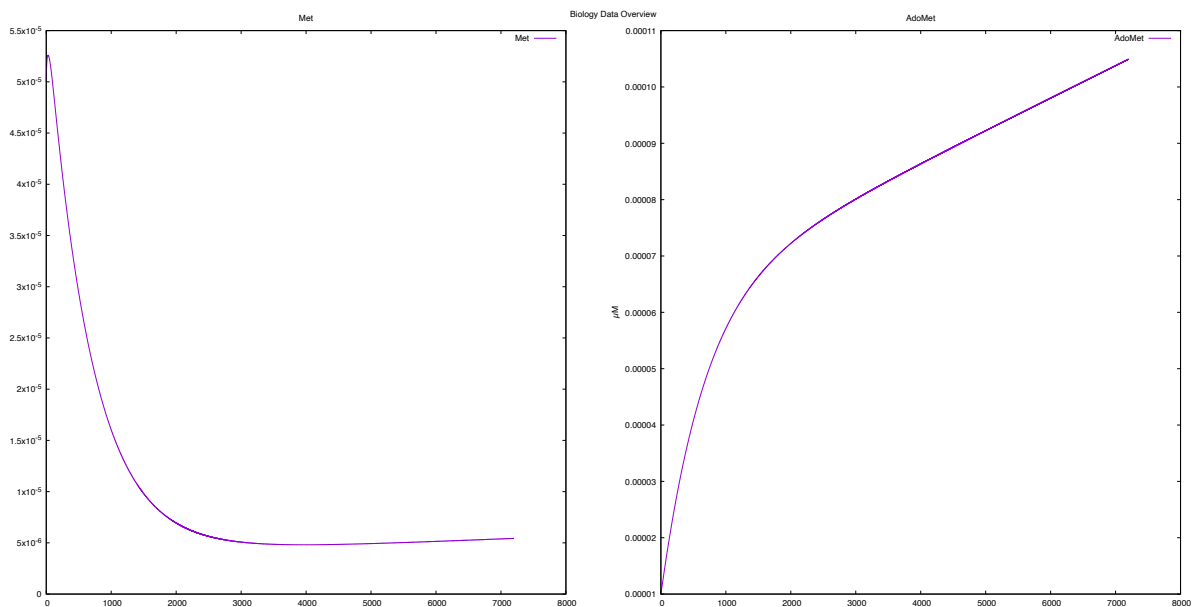
Obrázek 2: Graf závislosti koncentrace Met a AdoMet na čase, nízká úroveň metioninu

5.3 Experiment 2: experiment s různými dávkami metioninu:

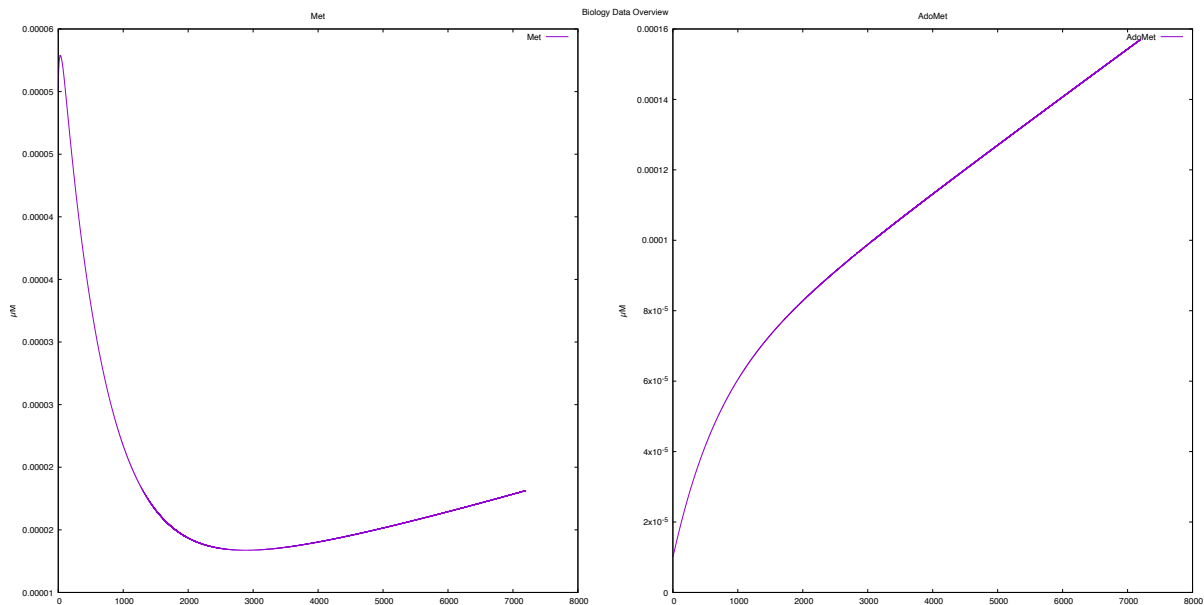
Tento experiment zkouma dopad rozdílných dávek metioninu na koncentraci AdoMetu a dalších metabolitů (zameríme se pouze na koncentraci Met a AdoMet). V průběhu experimentu je sledována reakce organismu na nízké, střední a vysoké dávky metioninu.



Obrázek 3: Graf závislosti koncentrace Met a AdoMet na čase, střední úroveň metinu



Obrázek 4: Graf závislosti koncentrace Met a AdoMet na čase, vysoká úroveň metinu



Obrázek 5: Graf závislosti koncentrace Met a AdoMet na čase, příliš vysoká úroveň metioninu

5.4 Experiment 3: maximalni koncentrace metioninu

V tomto experimentu je provedena infúze metioninu v extrémně vysokých dávkách, aby se zjistil vliv na koncentraci AdoMetu a metioninu v krvi. Cílem je sledovat, jak se koncentrace obou látek mění v čase při vysokých dávkách metioninu, které přesahují obvyklé terapeutické limity. Hypotézou experimentu je, že i přes zvýšení koncentrace AdoMetu nebude možné udržet koncentraci metioninu v intervalu 50 až 60 mikromolů, což by mohlo vést k nadměrné akumulaci metioninu v organismu. Výsledkem bude graf, který zobrazí vzájemný vztah mezi rostoucí koncentrací metioninu a AdoMetu.

5.5 Výsledky

- Experiment 1. Bylo zjištěno, že dlouhodobé podávání metioninu vede k zvýšení hladin AdoMet, Hcy a AdoHcy, což naznačuje změny v metabolické rovnováze a potenciální rizika spojená s nadměrným přísunem metioninu.
- Experiment 2. Zkoumání rozdílných dávek metioninu odhalilo, že zvyšování dávky vede k postupnému nárůstu hladiny AdoMet. Tento experiment potvrdil existenci prahové hodnoty, při jejíž překročení dochází k významným změnám v metabolismu.
- Experiment 3. Infúze extrémně vysokých dávek metioninu ukázala, že přestože dochází k nárůstu koncentrace AdoMet, není možné udržet koncentraci metioninu v bezpečném rozmezí. Tento experiment potvrdil riziko nadměrné akumulace metioninu v organismu a poskytl důležité informace o metabolické regulaci.

6 Literatura a zdroje

- Reed, Michael C., et al. "A mathematical model of the methionine cycle." *Journal of Theoretical Biology* 226.1 (2004): 33-43
- Finkelstein, J. D. "Methionine metabolism in mammals." *Journal of Nutritional Biochemistry* 1.5 (1990): 228-237
- "SIMLIB/C++: A C++ Library for Simulating Large, Complex, Dynamic Systems