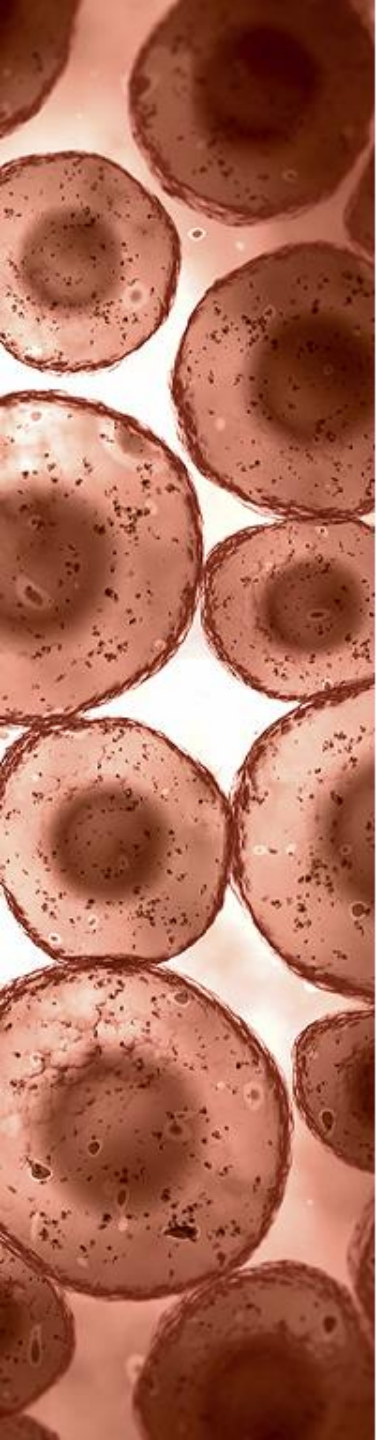


**Metodai kompiuteriniam biofizikinių procesų
vykstančių biologinėse membranose modeliavimui**

Saulius Bucka



Turinys

- I dalis
 - Studijų plano peržiūra
- II dalis
 - Mokslinis darbas per pirmus doktorantūros metus

Doktorantūros studijų ir mokslinių tyrimų, disertacijos rengimo plano apžvalga ir progreso įvertinimas

Nuolatinės studijos. Studijų trukmė – 4 metai

2019 m. spalio mėn. 1 d. – 2023 m. rugsėjo mėn. 30 d.

Mokslo kryptis: INFORMATIKA

Preliminari disertacijos tema: Metodai kompiuteriniam biofizikinių procesų vystančių biologinėse membranose modeliavimui

Computer modelling methods of biophysical processes in biological membranes

Doktoranto vadovo vardas, pavardė, mokslo laipsnis: Romas Baronas, dr.

Doktoranto konsultanto vardas, pavardė, mokslo laipsnis: Tadas Meškauskas dr, Gintaras Valinčius, dr.

1. Egzaminai

Numatyta studijų plane				Rezultatai	
Dalyko pavadinimas	Kred. skaičius ETCS	Atsiskaitymo data	Dalyko konsultantas	Egzamino laikymo data	Įvertinimas
Skaitinis modeliavimas	7	2020 m. birželio mėn.	T. Meškauskas R. Baronas L. Bukauskas	2020 m. rugsėjo 30 d.	7
Informatikos ir informatikos inžinerijos tyrimo metodai ir metodika	8	2020 m. rugsėjo mėn.	A. Lupeikienė A. Čaplinskas S. Gudas V. Marcinkevičius	2020 m. birželio 25 d.	5
Fundamentalieji informatikos ir informatikos inžinerijos metodai	8	2021 m. sausio mėn.	J. Žilinskas O. Kurasova P. Treigys L. Laibinis V. Marcinkevičius A. Jakaitienė R. Baronas	2021 m. sausio 27 d.	8
Gilieji neuroniniai tinklai	7	2021 m. birželio mėn.	P. Treigys O. Kurasova V. Medvedev		

2. Papildomi kreditai

Numatyta studijų plane			Rezultatai	
Dalyko pavadinimas	Kred. skaičius ETCS	Atsiskaitymo data	Data	Įvertinimas
Mokslinė informacija: paieška, mokslometrija, duomenų talpyklos	0.25	2020 m. sausio mėn.	2020 m. sausio mėn.	Įskaityta
Informacijos tvarkymas programa Mendeley: praktinis užsiėmimas	0.2	2020 m. sausio mėn.	2020 m. sausio mėn.	Įskaityta
Lietuvos akademinė elektroninė biblioteka (eLABa): autoriaus sąsaja	0.15	2020 m. sausio mėn.	2020 m. sausio mėn.	Įskaityta
LaTeX įvadas	1.25	2021 m. sausio mėn.	2020 m. sausio mėn.	Įskaityta
R įvadas.	1.25	2021 m. sausio mėn.		

3. Mokslinių tyrimų ir disertacijos rengimo etapai

Numatyta studijų plane		Atlikimo terminai	Rezultatai
Darbo pavadinimas			
1.	<p>Mokslinių tyrimų disertacijos tema apžvalga ir analizė (Lietuvoje ir užsienyje):</p> <p>1.1. Susipažinti su modeliuojamų biofizikinių reiškinių (biologinės membranos pažeidimai endogeniniais ir egzogeniniais toksinais) dalykine sritimi, egzistuojančiais jų kompiuterinio modeliavimo algoritmais.</p> <p>1.2. Apžvelgti pastarųjų metų tyrimus padarytus ta linkme.</p>	2020-05-01	<p>Vykdoma. Bus aprašyta mokslinėje metų ataskaitoje. Padeda tai, kad maždaug kas savaitę susitinkama su GMC mokslininkais biologais, taip pat kolegų programuotojai dirba panašioje srityje.</p>
2.	<p>Mokslinio tyrimo vykdymas:</p> <p>2.1. Tyrimo metodikos sudarymas:</p> <p>2.1.1. Aprašyti matematinį modelį, nusakantį nagrinėjamą biofizikinį reiškinį (toksinų prisijungimo prie biologinės membranos kinetika).</p> <p>2.1.2 Pasiūlyti baigtinių elementų pagrindu veikiančią kompiuterinio modeliavimo metodiką.</p>	2020-09-01	<p>Matematinis modelis aprašytas. Iš pradžių buvo įgyvendintas remiantis baigtinių skirtumų išreikštiniu, o po to ir neišreikštiniu algoritmais. Vėliau keičiantis modeliui apsispręsta naudoti Runge-Kutta metodu.</p>

4. Mokslinių tyrimų ir disertacijos rengimo etapai (2)

Numatyta studijų plane		Rezultatai
Darbo pavadinimas	Atlikimo terminai	
<p>2.2. Teorinis tyrimas:</p> <p>2.2.1. Patikrinti aprašyto biofizikinio reiškinių kompiuterinio ir matematinio modelio validumą, įvertinti procesą nusakančių fizinių parametrų įtaką stebimiems eksperimentiniams dydžiams (SPR ir EIS metodai).</p> <p>2.2.2. Remiantis sukurtu matematinio ir kompiuterinio modeliais numatyti fizinių parametrų vertes sietinas su konkrečiais biologiniais membranų ir toksinų atstovais.</p>	2021-09-01	
<p>2.3. Empirinis tyrimas:</p> <p>2.3.1. Nustatyti stebimų fizinių parametrų ir jų kitimu laike atitiktį kompiuterinio modeliavimo rezultatams, tam naudojant paskirstytų skaičiavimų resursus, grafinius procesorius.</p> <p>2.3.2. Verifikuoti skaičiavimų rezultatus, jų tikslumą bei pritaikymą praktinių uždavinių sprendimui jau esamų literatūroje duomenų analizėje (Open science).</p>	2021-09-01	
<p>2.4. Gautų duomenų analizė, apibendrinimas, išvadų parengimas:</p> <p>2.4.1. Palyginti su skirtingais modeliais gautus rezultatus tarpusavyje bei kitų autorių tyrimų kontekste. Išskirti efektyviausius modelius bei jų parametrus, optimizuoti jų taikymą.</p>	2021-09-01	

5. Mokslinių tyrimų ir disertacijos rengimo etapai (3)

Numatyta studijų plane			Rezultatai
Darbo pavadinimas		Atlikimo terminai	
3.	Atskirų daktaro disertacijos dalių (tyrimo metodikos, rezultatų, ginamų teiginių, išvadų, ir kt.) parengimas	2023-03-01	
4.	Daktaro disertacijos parengimas ir svarstymas padalinyje	2023-05-01	
5.	Daktaro disertacijos gynimas	2023-09-30	

6. Dalyvavimas konferencijose, seminaruose, kitose doktorantų mobilumo veiklose (ERASMUS mobilumo programa, mobilumo priemonės padaliniuose, kt.)

Numatyta studijų plane			Rezultatai
	Planuojama veikla	Data	
1 .	Tyrimų rezultatų pristatymas tarptautinėje konferencijoje, susijusioje su biofizikinių procesų kompiuterinio modeliavimo metodais.	2021 m. rugsėjo mėn	
2.	Tyrimų rezultatų pristatymas tarptautinėje konferencijoje, susijusioje su biofizikinių procesų kompiuterinio modeliavimo metodais.	2022 m. rugsėjo mėn.	

7. Planuojamas mokslinių tyrimų publikavimas

Numatyta studijų plane			Rezultatai
	Preliminari mokslinės publikacijos tema, numatomas mokslo leidinys	Data	
1 .	Nauja metodika (modelis ir algoritmai) biofizikinių procesų (pažeidimų) membranose modeliavimui. Straipsnis recenzuojamame periodiniame leidinyje, turinčiame citavimo rodiklį Clarivate Analytics Web of Science duomenų bazėje.	2021 m. vasario mėn.	
2.	Patobulinta metodika, atsižvelgiant į gautus rezultatus. Straipsnis recenzuojamame periodiniame leidinyje, turinčiame citavimo rodiklį Clarivate Analytics Web of Science duomenų bazėje.	2022 m. rugsėjo mėn.	

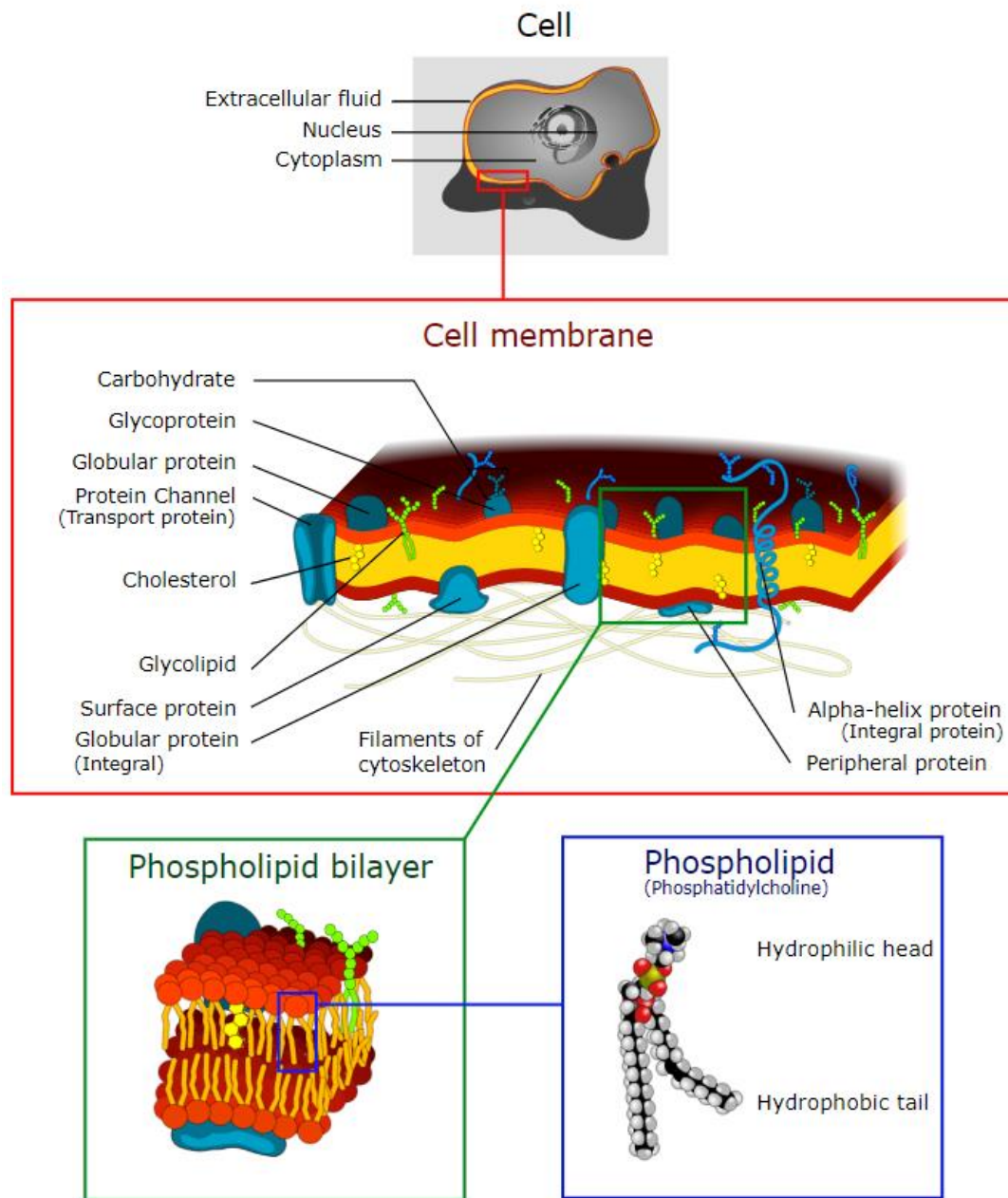
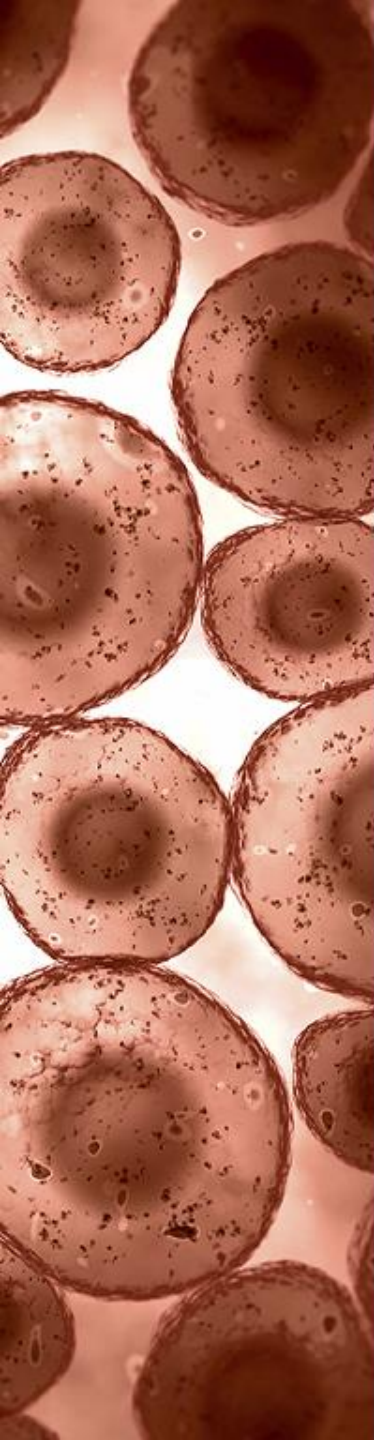
A vertical strip on the left side of the slide shows a microscopic view of several cells, likely yeast or similar microorganisms, with a reddish-brown hue. The cells are roughly spherical and contain internal structures.

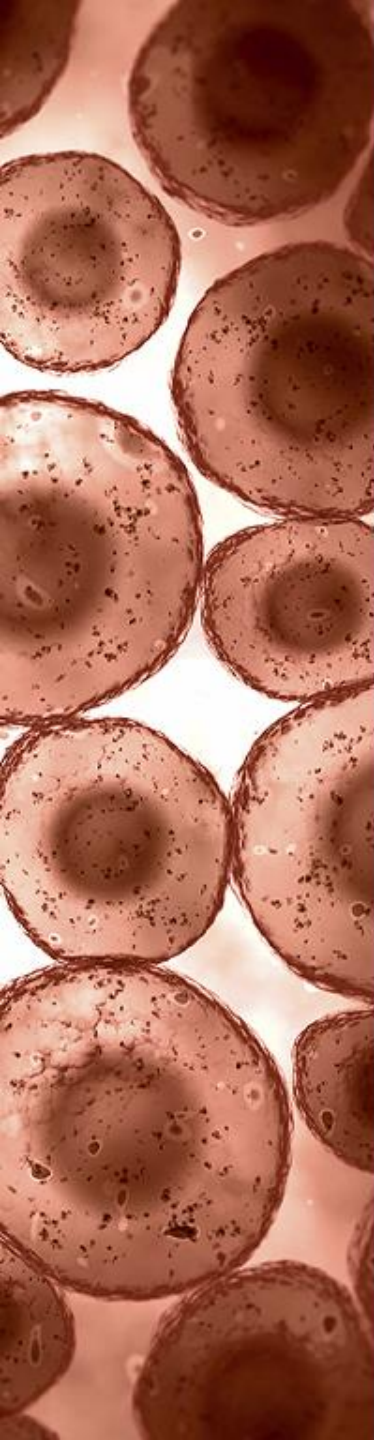
2 dalis

Mokslinis darbas per antrus
doktorantūros metus

Turinys

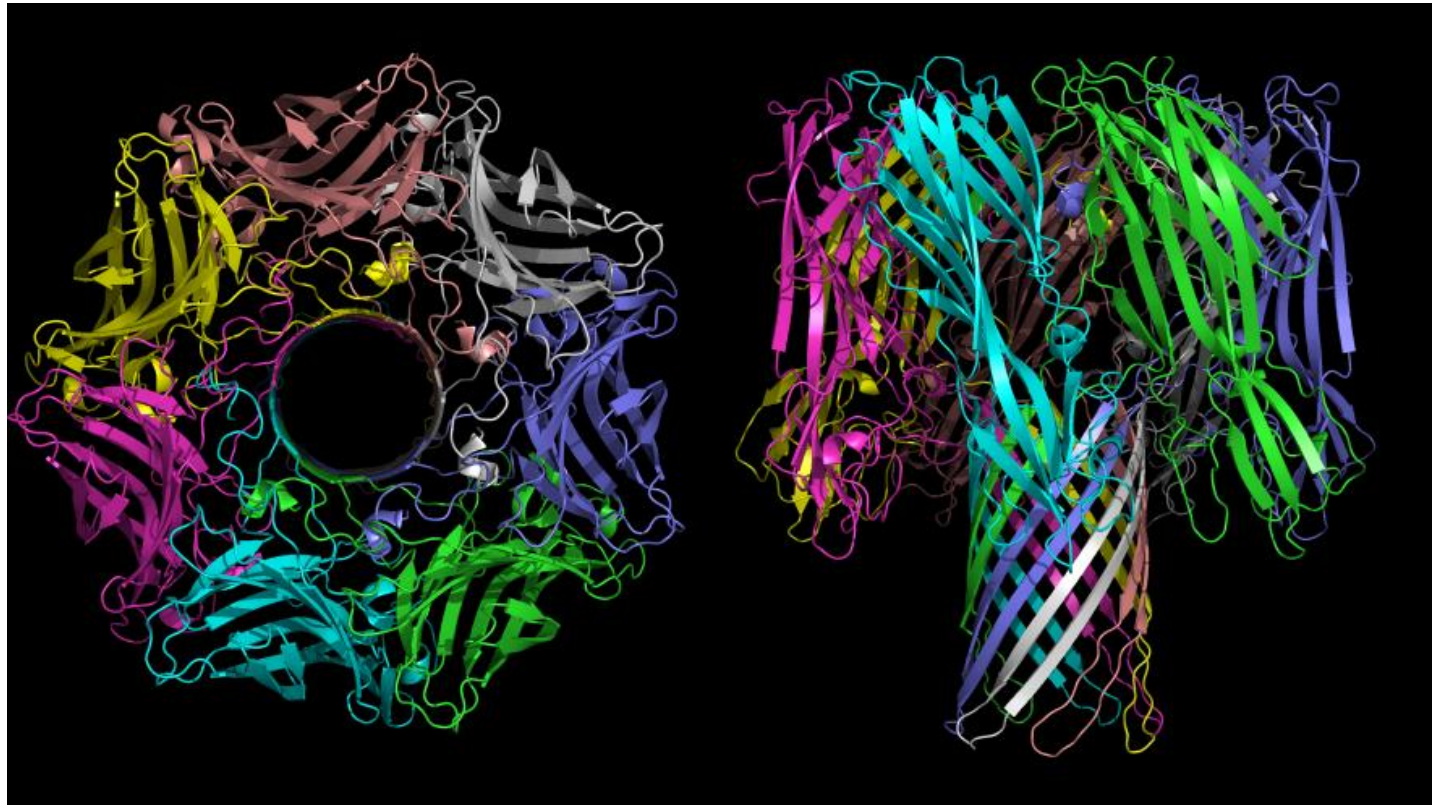
1. Trumpas įvadas
2. Biocheminės reakcijos schema
3. Matematinis modelis
4. Realizuotas kompiuterinis modelis
5. Skaičiavimų rezultatai
6. Įžvalgos, ateities galimybės ir planai

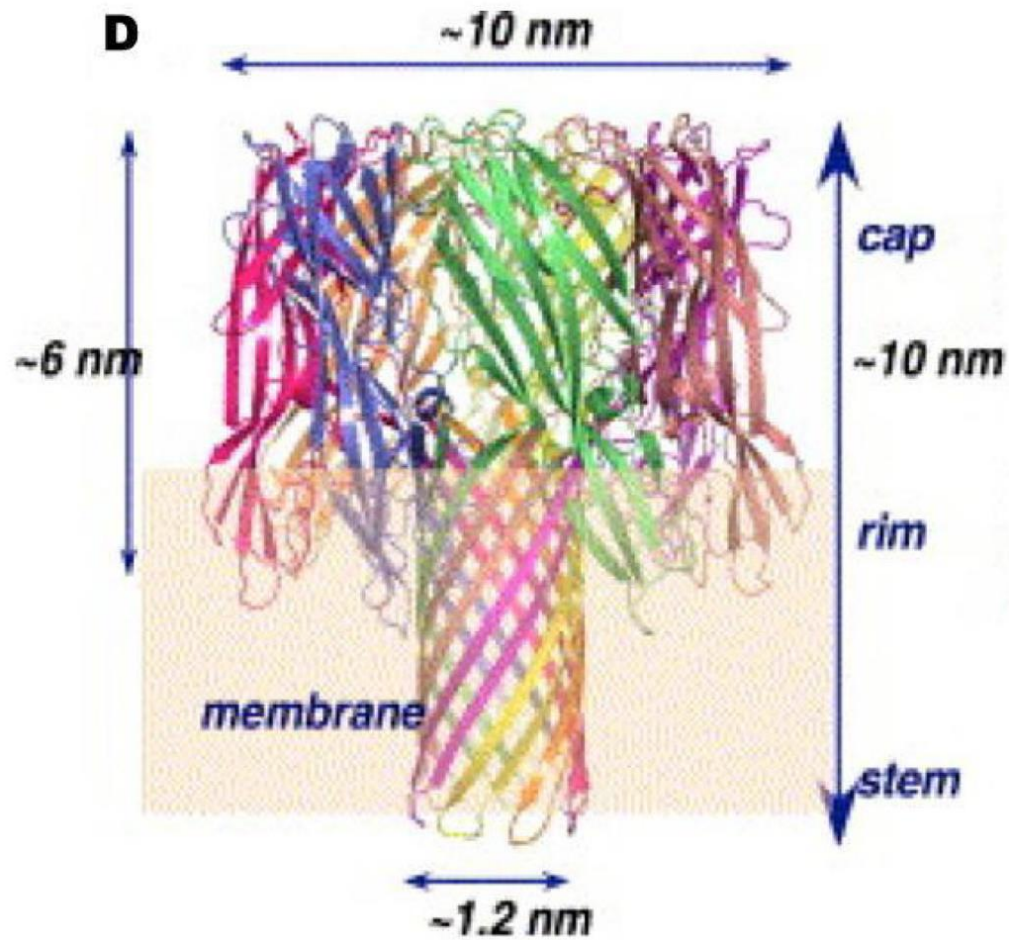
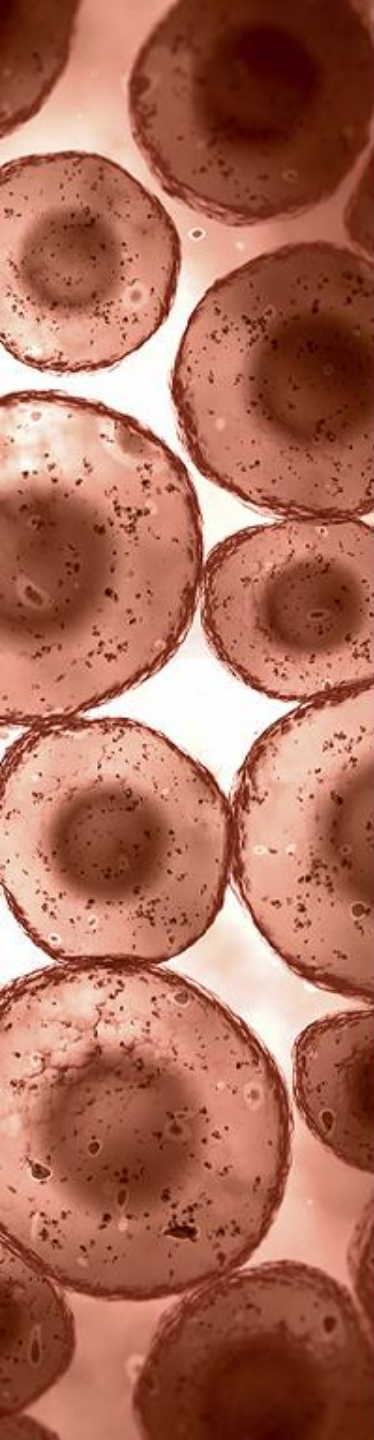




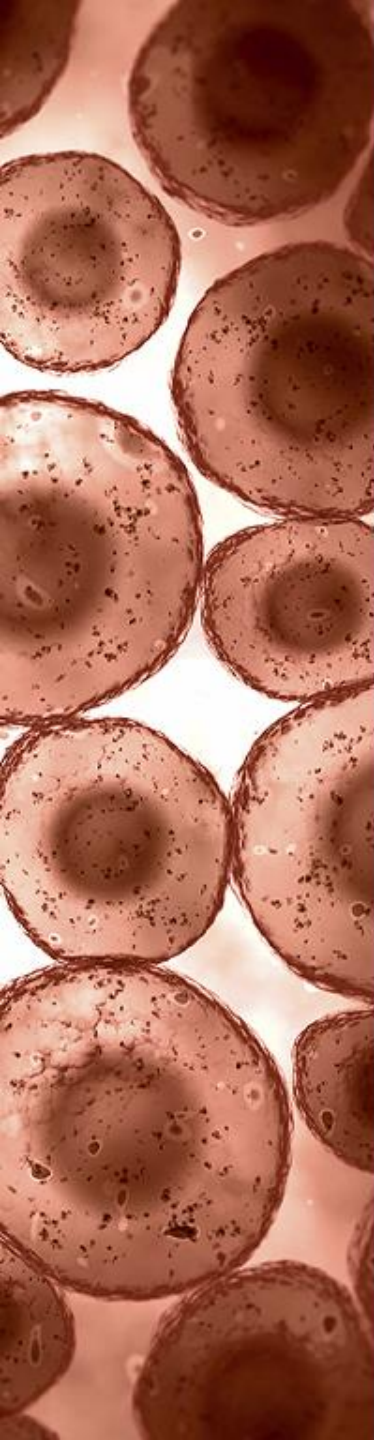
Alpha-hemolysin (7 viršūnēlēs)

Viršūnēles arba kitaip monomerus (ne patį alpha-hemolysin) gamina bakterija –stafilokokas (Staphylococcus aureus)



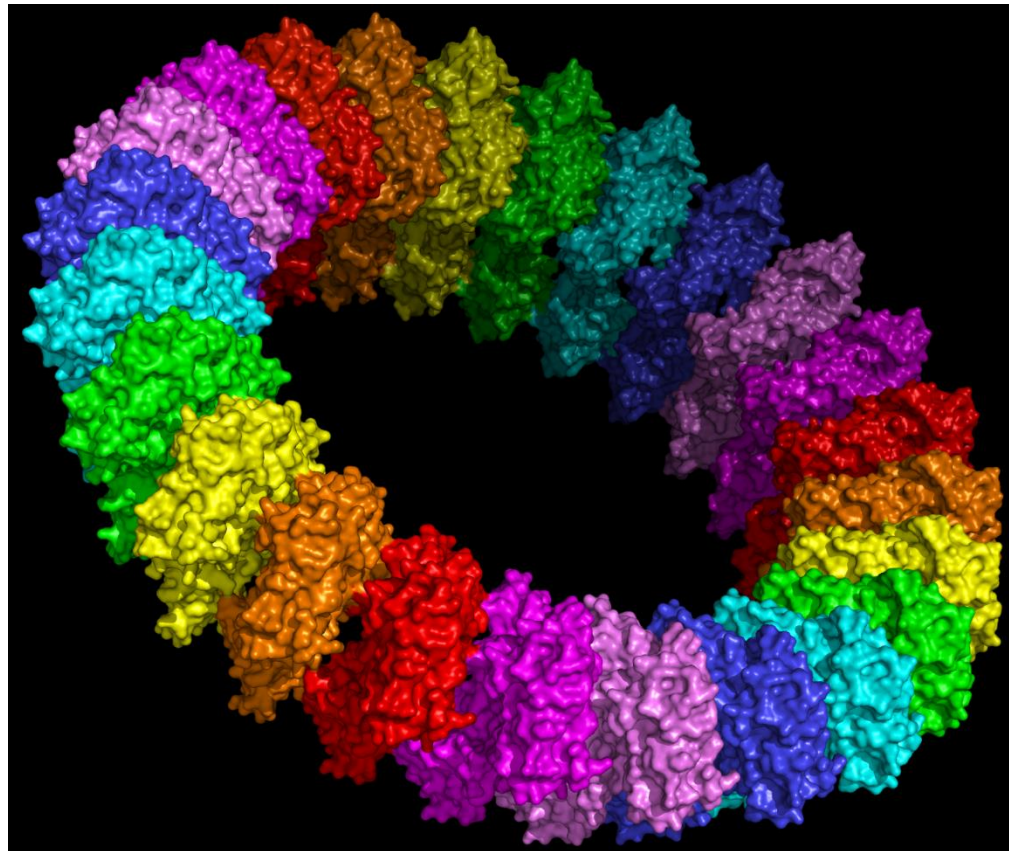


https://www.mdpi.com/journal/toxins/special_issues/pore-forming-toxins



Pneumolysin (nuo 30 iki 44 monomerų),
neaktyvuotas

Kad prisijungti prie membranos naudoja
cholesterolį.

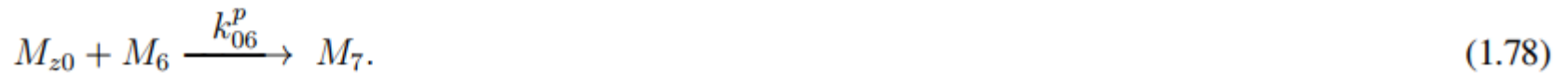
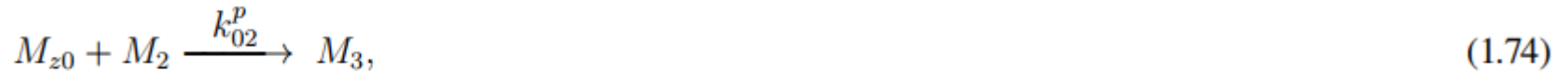


Šaltinis: Wikipedia

1. Biocheminēs reakcijas schema



1. Biocheminės reakcijos schema (2)



2. Matematis modelis

$$\frac{\partial M}{\partial t} = D_M \left(\frac{\partial^2 M}{\partial z^2} \right) + (k_{-01} M_1 - M_{z0} (k_{01} S_{free} + k_{01}^p M_1 + k_{02}^p M_2 + k_{03}^p M_3 + k_{04}^p M_4 + k_{05}^p M_5 + k_{06}^p M_6)), \quad (3.22)$$

$$\frac{\partial M_1}{\partial t} = -k_{-01} M_1 + S_{free} k_{01} M_{z0} - k_{01}^p M_{z0} M_1 - 2 k_{11} M_1^2 - k_{12} M_1 M_2 - k_{13} M_1 M_3 - k_{14} M_1 M_4 - k_{15} M_1 M_5 - k_{16} M_1 M_6, \quad (3.23)$$

$$\frac{\partial M_2}{\partial t} = k_{01}^p M_{z0} M_1 - k_{02}^p M_{z0} M_2 + k_{11} M_1^2 - k_{12} M_1 M_2 - 2 k_{22} M_2^2 - k_{23} M_2 M_3 - k_{24} M_2 M_4 - k_{25} M_2 M_5, \quad (3.24)$$

$$\frac{\partial M_3}{\partial t} = k_{02}^p M_{z0} M_2 - k_{03}^p M_{z0} M_3 + k_{12} M_1 M_2 - k_{13} M_1 M_3 - k_{23} M_2 M_3 - 2 k_{33} M_3^2 - k_{34} M_3 M_4, \quad (3.25)$$

$$\frac{\partial M_4}{\partial t} = k_{03}^p M_{z0} M_3 - k_{04}^p M_{z0} M_4 + k_{13} M_1 M_3 + k_{22} M_2^2 - k_{14} M_1 M_4 - k_{24} M_2 M_4 - k_{34} M_3 M_4, \quad (3.26)$$

$$\frac{\partial M_5}{\partial t} = k_{04}^p M_{z0} M_4 - k_{05}^p M_{z0} M_5 + k_{14} M_1 M_4 + k_{23} M_2 M_3 - k_{15} M_1 M_5 - k_{25} M_2 M_5, \quad (3.27)$$

$$\frac{\partial M_6}{\partial t} = k_{05}^p M_{z0} M_5 - k_{06}^p M_{z0} M_6 + k_{15} M_1 M_5 + k_{24} M_2 M_4 + k_{33} M_3^2 - k_{16} M_1 M_6, \quad (3.28)$$

$$\frac{\partial M_7}{\partial t} = k_{06}^p M_{z0} M_6 + k_{16} M_1 M_6 + k_{25} M_2 M_5 + k_{34} M_3 M_4. \quad (3.29)$$

2. Matematinis modelis (3)

Modelio parametrai:

1. D_M - difuzijos koeficientas, konstanta = $[10^{-6}, 2 \cdot 10^{-6}] \text{ cm}^2/\text{s}$.
2. BPK_{max} - maksimali membranos talpa, kiek joje gali tilpti polimerų, konstanta, pvz $70 \text{ nmol}/\text{cm}^2$

$$S_{free} = 1 - BPK/BPK_{max} \quad (3.31)$$

A vertical strip on the left side of the slide shows a microscopic view of several cells, likely yeast or similar microorganisms, with a reddish-brown hue. The cells are roughly spherical and have a granular internal structure.

3. Realizuotas kompiuterinis modelis

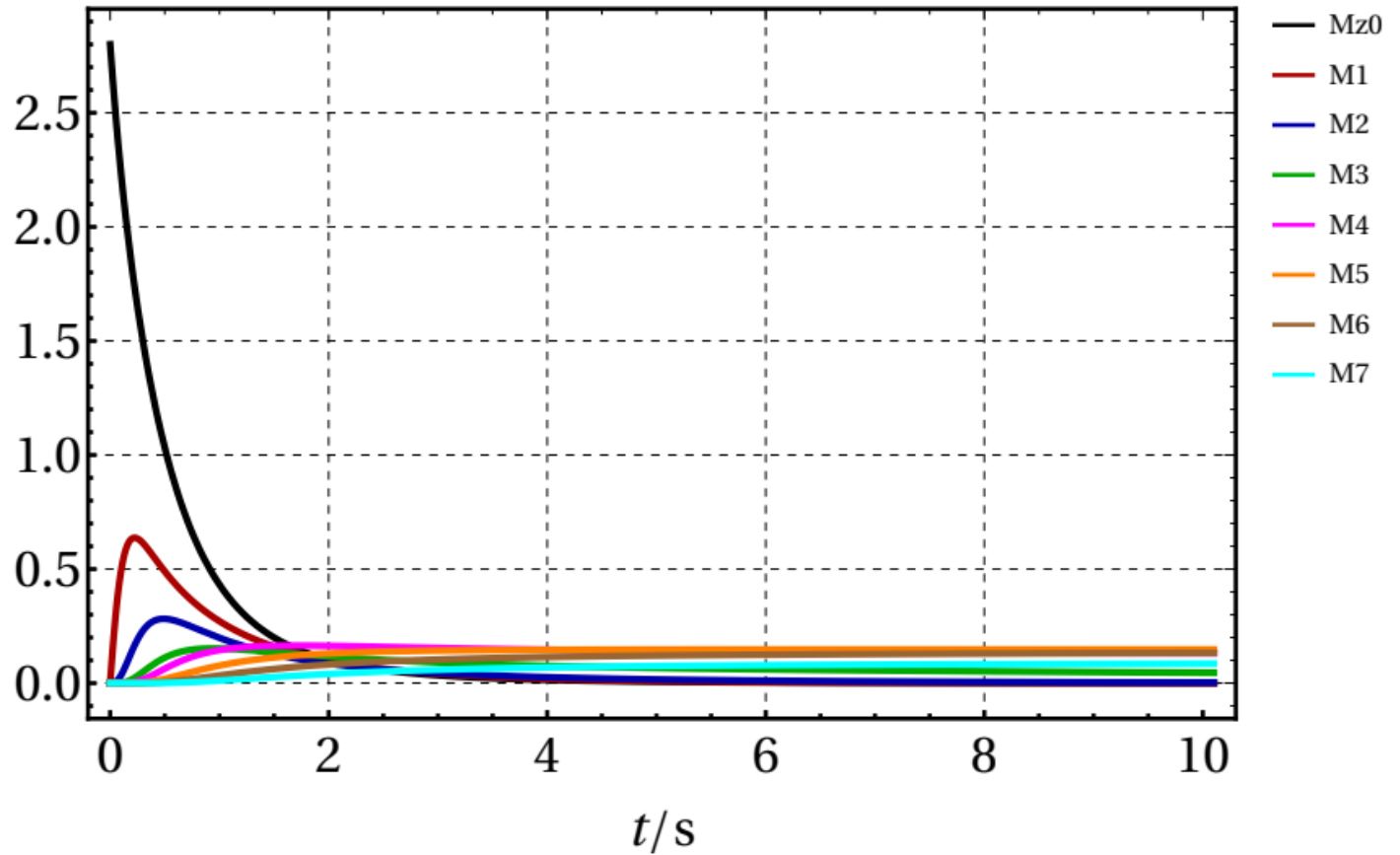
- Runge-Kutta algoritmas
- Rašyta su C
- Kad greičiau skaičiuotų, įvestos gijos (threads) su OpenMP
- Genetinis algoritmas rasti optimaliems modelio parametrams

```
#pragma omp parallel for private(i)
```

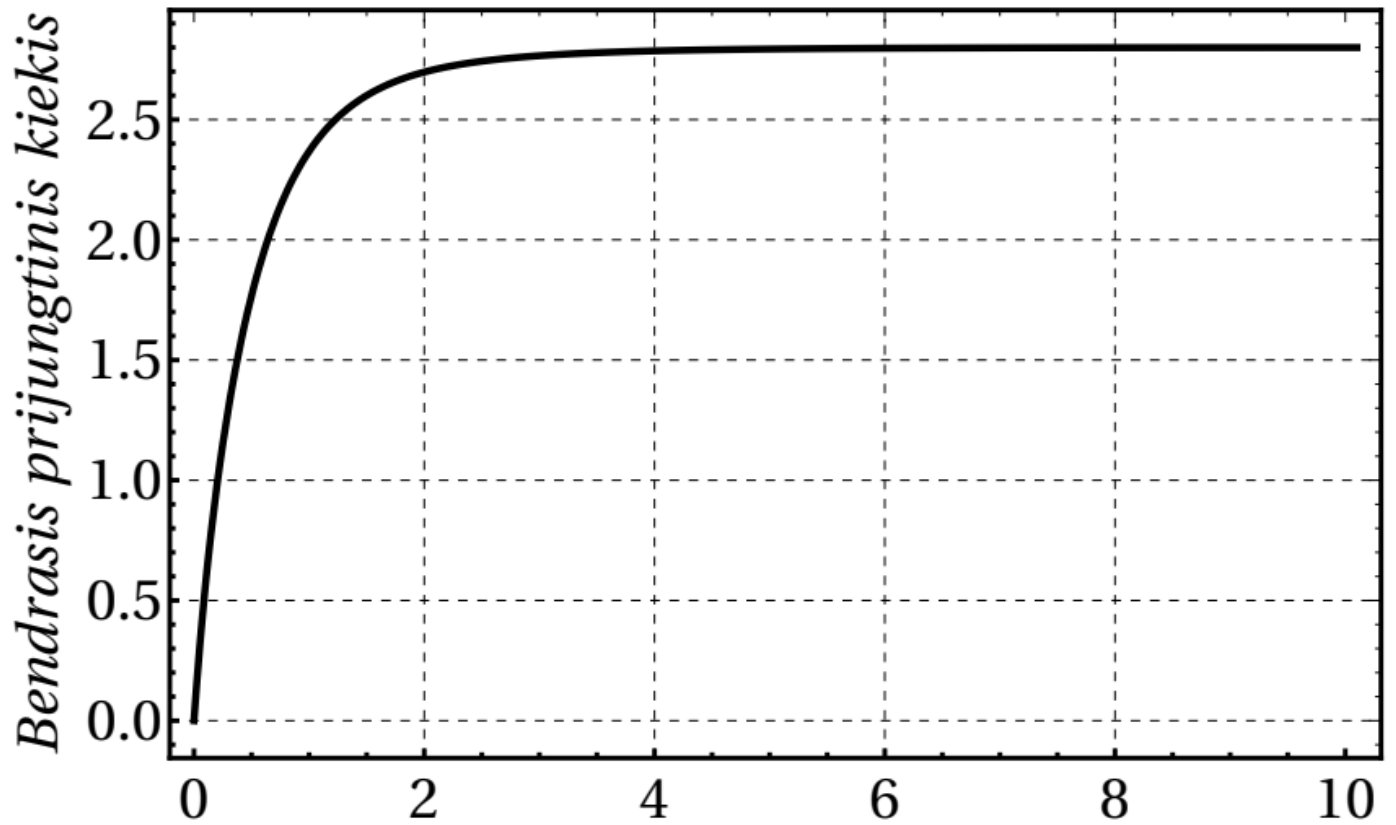
4. Skaičiavimų rezultatai

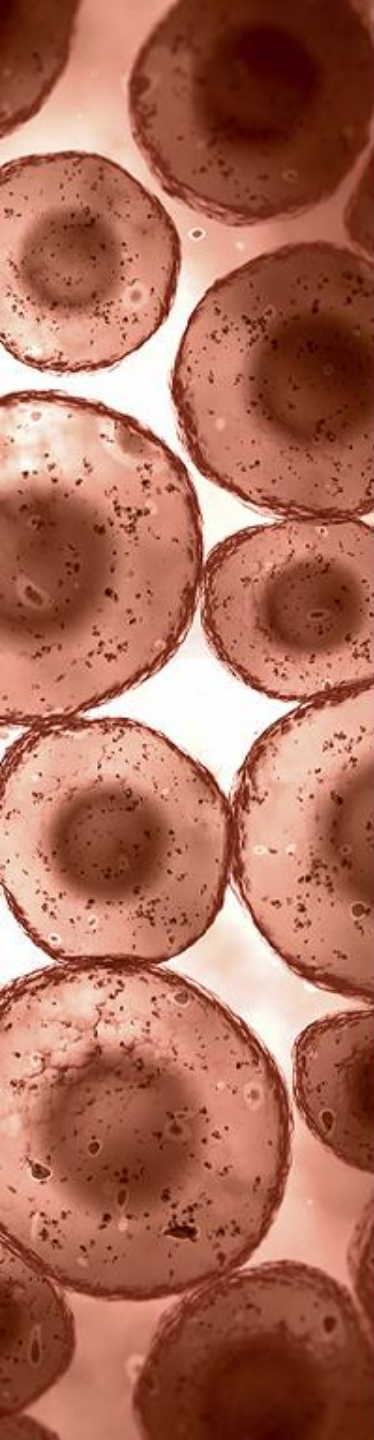
- Modeliavimo trukmė $T = 10.1$ s;
- Monomero tirpale koncentracija pradinio laiko momentu $M_{(0)} = 2.8$
- Reakcijų greičiai $k_{01} = 2.4$, $k_{-01} = 1.2$, $k_{11} = 3.7$, $k_{12} = 3.3$,
 $k_{13} = 2.9$, $k_{14} = 2.7$, $k_{15} = 2.2$, $k_{16} = 1.8$, $k_{22} = 2.4$, $k_{23} = 1.6$,
 $k_{24} = 0.9$, $k_{25} = 0.7$, $k_{33} = 0.4$,
 $k_{34} = 0.1$.

4. Skaičiavimų rezultatai (2)

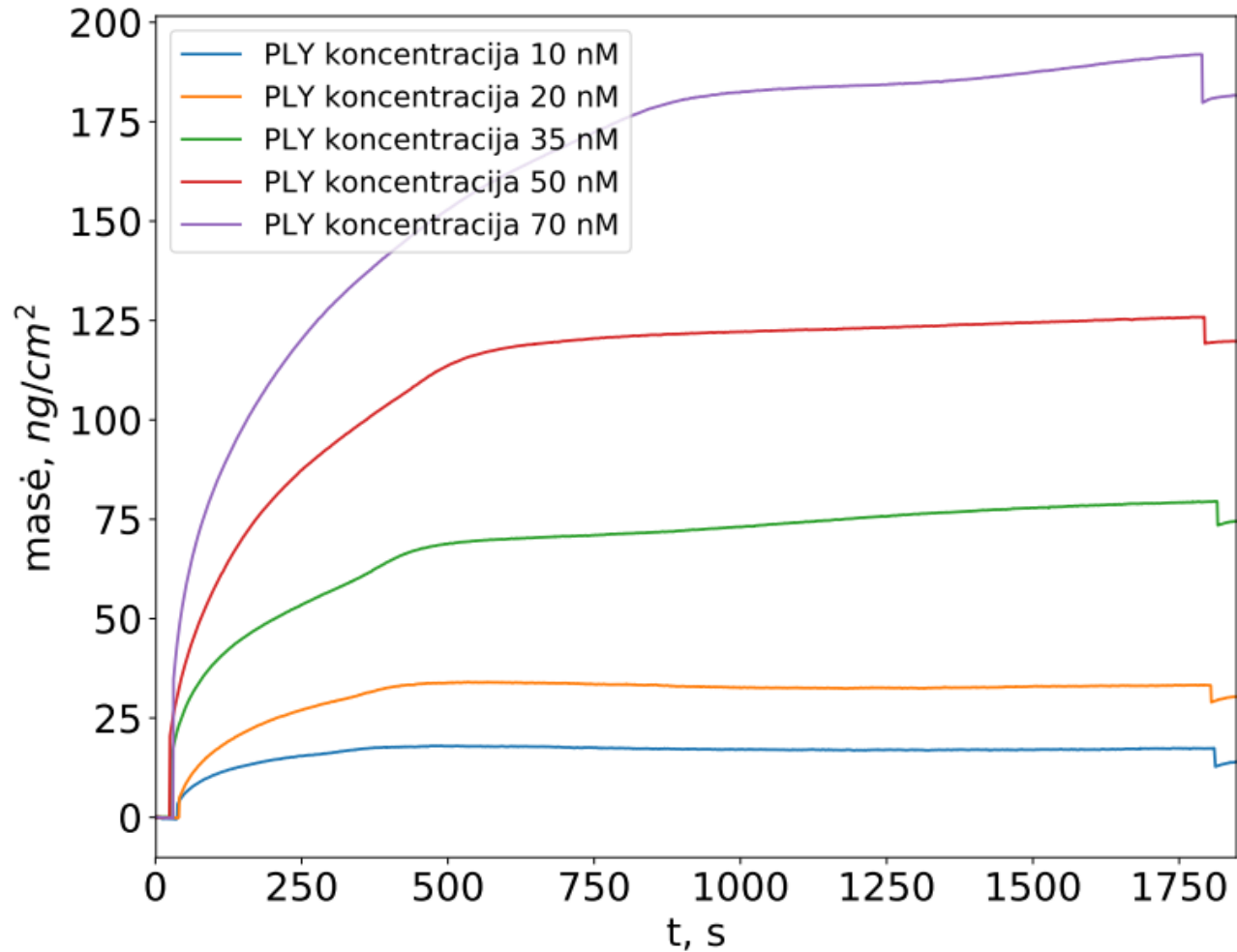


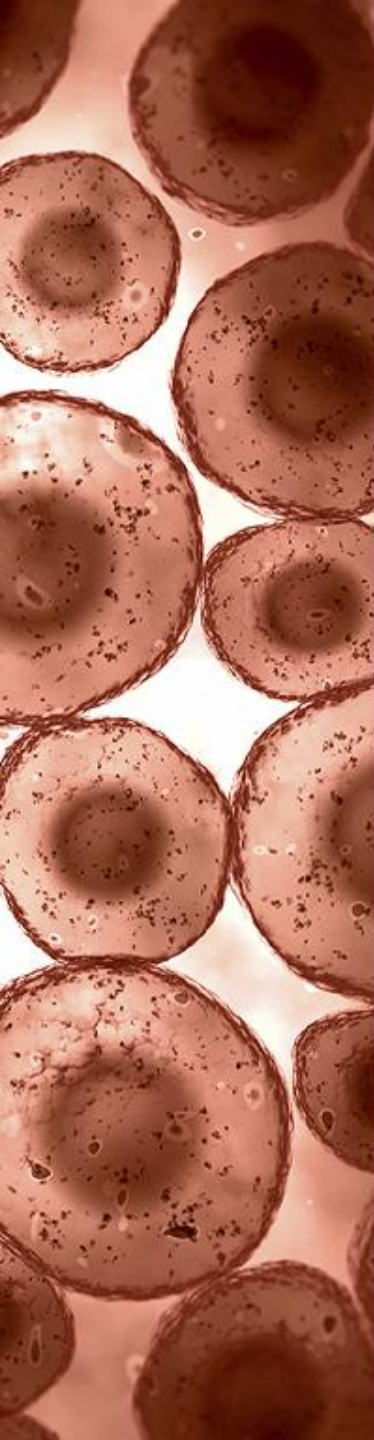
4. Skaičiavimų rezultatai (3)



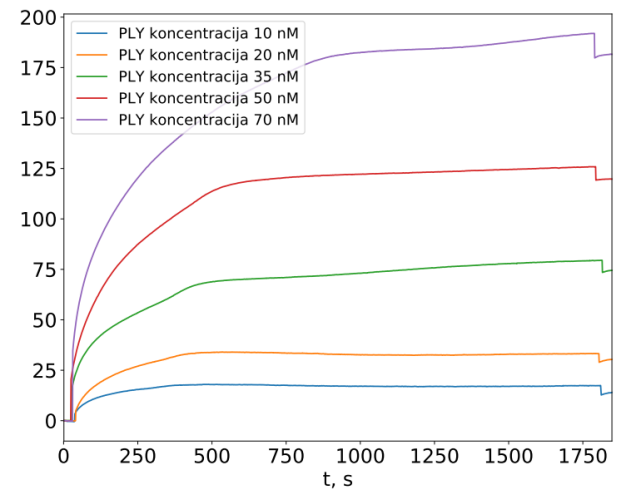
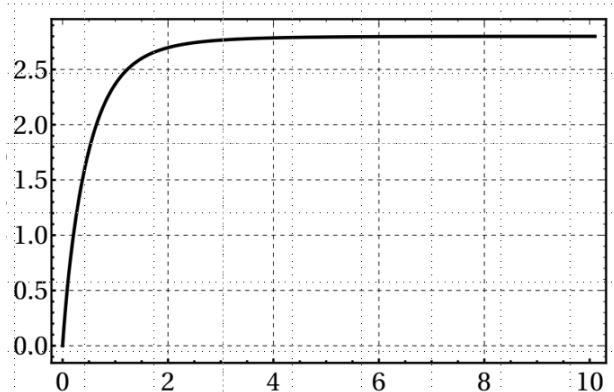


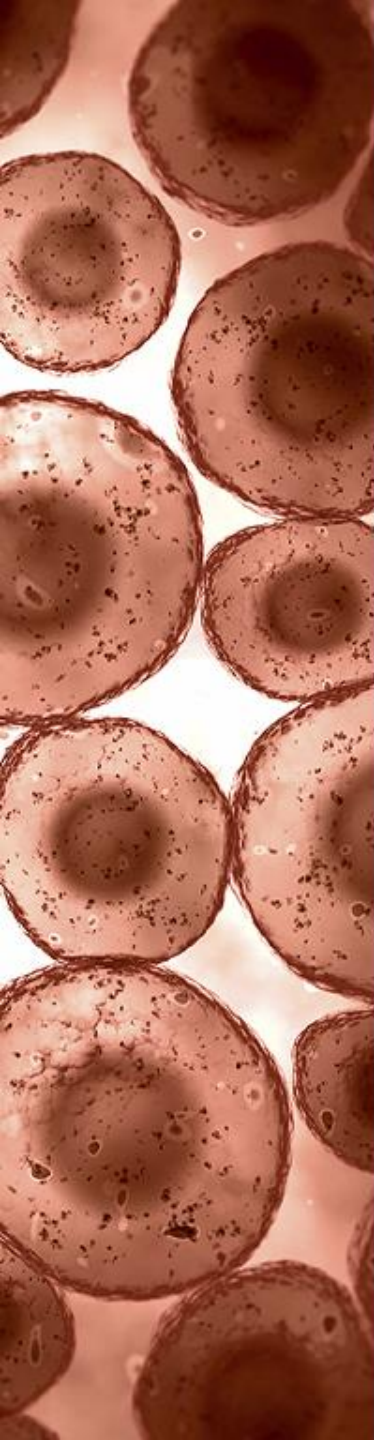
4. BPK, gaunamas iš realių eksperimentų



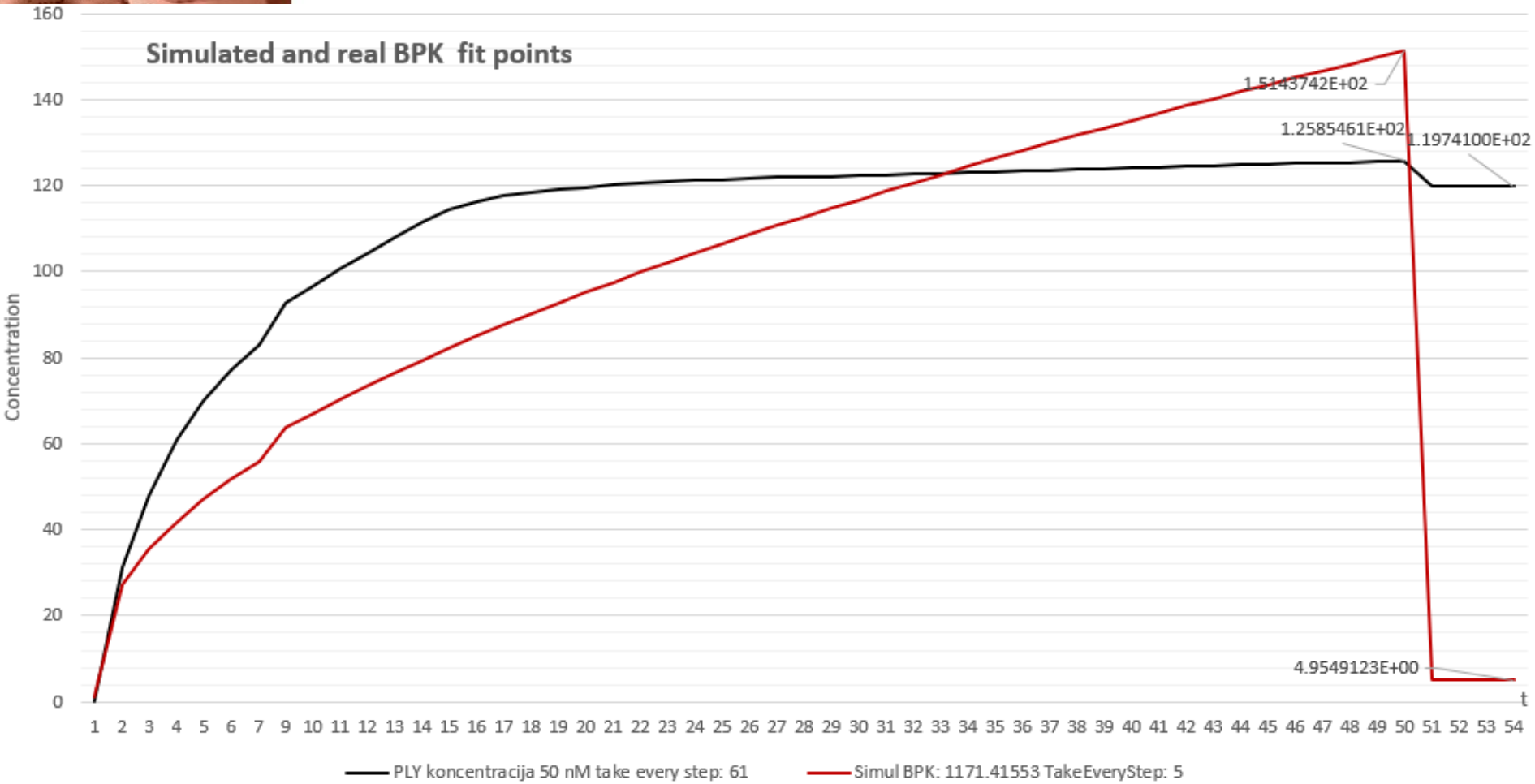
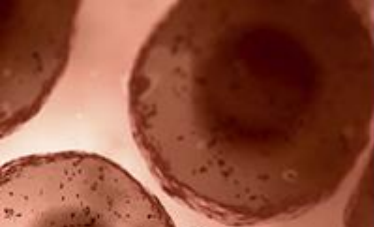


Tikslas: kad gaunamas BKP kuo geriau „fittintų“ realiai eksperimentuose gaunamą BPK





- Pagrindinis klausimas: kaip rasti konstantas k ?
 - Su mašininio mokymosi algoritmais
 - Monte Carlo simuliacija
 - „Simplex“ metodas
 - Gradientinis nusileidimas (gradient descent)
 - **Genetinis algoritmas**





Ačiū!

- Klausimai, įžvalgos?