



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

Марина Р. Свичевић

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

Крагујевац, 2020



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF SCIENCE

Marina R. Svičević

Multiscale computer muscle model based on
finite element macromodel and Huxley's
micromodel

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2020

| |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>I. Аутор</i> |
| Име и презиме: Марина Свичевић |
| Датум и место рођења: 20.05.1985. Крагујевац |
| Садашње запослење: асистент на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу |
| <i>II. Докторска дисертација</i> |
| Наслов: Вишескални рачунарски модел мишића заснован на макромоделу коначних елемената и Хакслијевом микромоделу |
| Број страница: 113 |
| Број слика: 43 |
| Број библиографских података: 90 |
| Установа и место где је рад израђен: Природно-математички факултет Универзитета у Крагујевцу |
| Научна област (УДК): 004 (Рачунарска наука и технологија. Рачунарство) |
| Ментор: др Бобан Стојановић, ванредни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област: Примењено рачунарство и Информационе технологије и системи |
| <i>III. Оцена и одбрана</i> |
| Датум пријаве теме: 1.9.2017. |
| Број одлуке и датум прихватања теме докторске дисертације: IV-01-1124/10, 13.12.2017. године |
| Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата: <ol style="list-style-type: none"> 1. др Александар Цветковић, редовни професор Машинског факултета Универзитета у Београду 2. др Бобан Стојановић, ванредни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу 3. др Милош Ивановић, ванредни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу |
| Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације: <ol style="list-style-type: none"> 1. др Ненад Филиповић, редовни професор Факултета инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу 2. др Марко Петковић, редовни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Нишу 3. др Милош Ивановић, ванредни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу 4. др Ана Капларевић-Малишић, доцент Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу 5. др Србољуб Мијаиловић, Research Professor, Illinois Institute of Technology, Chicago, USA |
| Датум одбране дисертације: |

Захвалнице

У нади да сам допринела испуњењу циља који сваки докторат представља, желим да искористим прилику и да се искрено захвалим изузетним особама које су биле уз мене на овом путу, и својим значајним сугестијама, знањем и залагањем, помогле у изради дисертације.

Дисертација је резултат дугогодишњег рада са ментором, др Бобаном Стојановићем, ванредним професором Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу, коме се искрено захваљујем на великој посвећености, подршци, непроцењивој помоћи у свим фазама израде. Својим перфекционизмом, драгоценим сугестијама и неуморним корекцијама, допринео је да ова дисертација добије свој коначни облик. Сматрам великом срећом што сам имала прилику да сарађујем са ментором који поседује стручне референце у области биомеханике мишића, и добру вољу да своје знање и искуство несебично подели са мном.

Добар део резултата приказаних у овој дисертацији проистекао је из сарадње са професорима др Србољубом Мијаиловићем са *Illinois Institute of Technology* у Чикагу и др Ричардом Гилбертом са *Northeastern* универзитета у Бостону. Посебно се захваљујем професору Мијаиловићу што ми је омогућио да кроз сарадњу са партнерским институцијама у Америци и Великој Британији стекнем додатна теоријска и експериментална знања о функционисању мишића на молекуларном нивоу, што ми је послужило као основа за развој вишескалног модела мишића, који је главни резултат ове дисертације. Такође му се захваљујем на искуственим саветима који су допринели одговарајућем представљању резултата истраживања.

За разумевање проблематике истраживања области биомеханике мишића, велику захвалност дугујем др Ненаду Филиповићу, редовном професору Факултета инжењерских наука, Универзитета у Крагујевцу, и истраживачко развојном центру за биоинжењеринг „BioIRC“ у Крагујевцу на стручно-техничкој подршци.

Др Марку Петковићу, редовном професору Природно-математичког факултета, Универзитета у Нишу, хвала на труду уложеном у читање и датим смерницама приликом коначног уобличавања докторске дисертације.

Посебну захвалност дугујем др Милошу Ивановићу, ванредном професору Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу, који ми је отворио врата која воде у свет рачунарства високих перформанси. Желим да му се захвалим на подршци и саветима током конципирања и писања научних радова и обезбеђивању техничких услова приликом тестирања резултата истраживања.

Изузетно се захваљујем др Ани Капларевић-Малишић, доценту Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу, која је пратила мој академски развој од основних студија до израде ове докторске дисертације. Увек и без изузетака ми је пружала максималну стручну помоћ и подршку, уз несебично и изузетно лично залагање и ангажовање. Усмерила је мој професионални развој у правцу рачунарских наука и пружила ми стабилан основ за професионално остварење и прогресију. Њена посвећеност, залагање, знање и искуство довели су до објављивања научних радова везаних за тему ове докторске дисертације.

Својим пријатељима и колегама са Института за математику и информатику, Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу, који су употпунили део активности које нису биле саставни део дисертације желим посебно да се захвалим, јер је због њих било вредно радити и завршавати са послом на време.

Родитељима и брату, хвала на свему, а нарочито на томе што су учинили да школовање и одрастање буду тако посебни. Захваљујем се мом Милошу који је на истом задатку као и ја, свих ових година, увек нашао речи подршке и топлине, био уз мене, уливао ми самопоуздање и пружао безусловну љубав.

Крагујевац, септембар 2020.

Марина Свичевић

Сажетак

Изучавање понашања мишића на основу прецизно дефинисаних рачунарских модела представља један од највећих изазова у области примењене науке и инжењерства. Промене у структуралним и функционалним карактеристикама мишића услед неких болести или поремећаја у раду мишића, захтевају моделовање биофизичких процеса на више просторних и временских скала. Вишескални модели мишића могу имплементирати различите феноменолошке или биофизичке моделе мишића у оквиру микроскале. Имплементација феноменолошких микромодела доприноси мањој сложености вишескалног модела, али такви модели нису у стању да прецизно предвиде прелазна понашања мишића при неизометријским условима.

Да би се побољшали ови недостаци, у оквиру дисертације развијен је вишескални модел мишића заснован на макромоделу коначних елемената и Хакслијевом микромоделу (КЕ-Хаксли). Метод коначних елемената (МКЕ) интегрише активне и пасивне материјалне карактеристике мишића у механику континуума на макроскали, док се на микроскали користи модификована верзија Хакслијевог модела попречних мостова како би се израчунао активни напон и тренутна крутост у мишићним влакнима. Сва предвиђања добијена КЕ-Хаксли вишескалним моделом су верификована поређењем са експерименталним резултатима и са резултатима добијеним просторно експлицитним симулацијама молекуларног модела (MUSICO).

Могућности коришћења КЕ-Хаксли модела у симулацијама сложених мишића, приказане су на 2Д моделу људског језика. Такође, приказана је употреба КЕ-Хаксли модела и у симулацијама одређених болести мишића. Захваљујући *Mexie* платформи за паралелна извршавања симулација вишескалних модела мишића, рачунски захтевне симулације КЕ-Хаксли модела се изводе у разумном временском оквиру, што модел чини употребљивим за разне истраживачке и клиничке примене.

Кључне речи

моделовање мишића, вишескални модели мишића, метод коначних елемената, метод карактеристика, Хакслијев модел, Хиллов модел, MUSICO, MPI-CUDA рачунарско окружење, *Mexie*

Abstract

The study of the muscle behavior based on precisely defined computer models is one of the greatest challenges in the field of applied science and engineering. Changes in the structural and functional characteristics of muscles during some diseases or disorders, require modeling of biophysical processes on several spatial and temporal scales. Multiscale muscle models can implement different phenomenological or biophysical muscle models within a microscale. The implementation of phenomenological micromodels contributes to the lower complexity of the multiscale model, but such models are not able to accurately predict transient muscle behavior under non-isometric conditions.

To improve these shortcomings, a multiscale muscle model based on the finite element macromodel and the Huxley micromodel was developed as part of the thesis. The finite element method (FEM) integrates the active and passive material characteristics of the muscles into a continuum mechanics on the macroscale, while a modified Huxley's cross-bridge model is used to calculate active muscle tension and instantaneous stiffness in muscle fibers on the microscale. All predictions generated by the FE-Huxley multiscale model were verified by comparison with experimental results and with simulation results obtained by spatially explicit molecular model (MUSICO).

The possibilities of using the FE-Huxley model in simulations of complex muscles are presented on a 2D model of the human tongue. Also, the use of the FE-Huxley model in simulations of certain muscle diseases is presented. Thanks to the *Mexie* platform for parallel execution simulations of multiscale muscle models, computationally demanding simulations of the FE-Huxley model are performed in a reasonable time frame, which makes the model usable for a variety of research and clinical applications.

Keywords

muscle modeling, multiscale muscle models, finite element method, method of characteristics, Huxley's model, Hill's model, MUSICO, MPI-CUDA computational environment, *Mexie*

Садржај

| | | |
|----------|------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1 | Увод..... | 1 |
| 1.1 | Циљеви развоја вишескалног модела мишића | 2 |
| 1.2 | Полазне хипотезе развоја вишескалних модела мишића | 3 |
| 1.3 | Преглед садржаја дисертације..... | 3 |
| 2 | Физиологија мишића..... | 6 |
| 2.1 | Структура скелетних мишића | 8 |
| 2.2 | Генерисање силе у мишићу | 10 |
| 3 | Једноскални модели мишића..... | 13 |
| 3.1 | Хилов феноменолошки модел мишића | 14 |
| 3.1.1 | Бездимензиони облик Хилове једначине | 15 |
| 3.1.2 | Хилов трокомпонентни модел | 16 |
| 3.2 | Хакслијев биофизички модел мишића | 17 |
| 3.3 | Рачунарска платформа MUSICO..... | 20 |
| 4 | Вишескални модели мишића..... | 23 |
| 4.1 | Поступак изградње вишескалних модела | 23 |
| 4.2 | Вишескални модели мишића..... | 26 |
| 5 | Примењене нумеричке методе..... | 28 |
| 5.1 | Метод коначних елемената..... | 28 |
| 5.2 | Метод карактеристика..... | 33 |
| 6 | Вишескални модел мишића КЕ-Хаксли..... | 36 |
| 6.1 | Хакслијев микромодел | 37 |
| 6.1.1 | Генерисање силе и одређивање тренутне крутости..... | 39 |
| 6.1.2 | Зависност силе од издужења | 40 |
| 6.1.3 | Активација мишићног влакна | 42 |
| 6.2 | Макромодел коначних елемената | 42 |
| 6.3 | Повезивање макромодела и микромодела | 43 |
| 6.3.1 | Трансформација напона, деформације и конститутивне релације..... | 46 |
| 7 | Методи паралелизације вишескалних модела мишића | 49 |

| | | |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 7.1 | Извршавање KE-Хаксли симулација у MPI-CUDA окружењу | 50 |
| 7.1.1 | Архитектура платформе <i>Mexie</i> | 51 |
| 7.1.2 | Мапирање, распоређивање и укључивање ГП јединица | 52 |
| 7.2 | Поступак декомпозиције домена | 54 |
| 7.2.1 | Алгоритам расподела послова у хетерогеном MPI-CUDA окружењу..... | 54 |
| 7.2.2 | Предвиђање тежинских фактора микромодела..... | 57 |
| 8 | Резултати и анализе | 59 |
| 8.1 | Одређивање параметара модела..... | 60 |
| 8.1.1 | Одређивање крутости попречног моста..... | 62 |
| 8.1.2 | Одређивање фактора пригушења..... | 62 |
| 8.2 | Валидација вишескалног KE-Хаксли модела | 64 |
| 8.2.1 | Израчунавање односа силе и брзине | 64 |
| 8.2.2 | Генерисање изометријске силе | 66 |
| 8.3 | Поређење различитих начина рачунања активног напона у мишићу | 68 |
| 8.4 | Примена KE-Хаксли модела у симулацијама сложених мишићних структура | 70 |
| 8.4.1 | Перформансе <i>Mexie</i> платформе у случају деформације језика током гутања | 73 |
| 8.5 | Процена ефеката мишићних болести на генерисање силе у мишићу | 75 |
| 9 | Закључна разматрања | 79 |
| | Додатак..... | 82 |
| 10 | Анализа великих деформација методом коначних елемената..... | 83 |
| 10.1 | Основни појмови анализе великих деформација..... | 83 |
| 10.2 | Тензори напона и деформације | 87 |
| 10.3 | Линеарна и нелинеарна матрица извода интерполационих функција..... | 88 |
| | Литература | 92 |
| | Биографија | 98 |

Листа слика

| | | |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Слика 2.1 | Врсте мишића: срчани, скелетни и глатки. | 7 |
| Слика 2.2 | Шематски приказ структуре мишића [2]. | 8 |
| Слика 2.3 | а) Основна контрактилна јединица мишића – саркомера; б) Попречни пресеци на различитим позицијама дуж саркомере. | 9 |
| Слика 2.4 | Дебели миозински филамент. | 10 |
| Слика 2.5 | Танак актински филамент. | 10 |
| Слика 2.6 | Шематски приказ контракције мишића од: а) релаксираног стања мишића; б) делимично контракованог мишића; в) мишића при потпуној контракцији [7]. | 11 |
| Слика 2.7 | Циклус попречних мостова приказан кроз шест биохемијских стања главнице миозина. | 12 |
| Слика 3.1 | Хилова крива - однос између силе и брзине изотоничке контракције. | 15 |
| Слика 3.2 | Гордонова крива односа максималне силе и издужења, односно дужине саркомере. | 16 |
| Слика 3.3 | Хилов трокомпонентни функционални модел [2]. | 17 |
| Слика 3.4 | Хакслијев модела клизајућих филамената [24]. | 18 |
| Слика 3.5 | Стопе успостављања везе, f , (норанцаста линија) и раскидања везе, g , (плава линија) између миозина и актина [24]. | 19 |
| Слика 3.6 | Концептуални приказ рачунарске платформе MUSICO. Радни ток у оквиру једног симулационог корака. | 22 |
| Слика 4.1 | Шема изградње вишескалног модела, уз валидност добијених резултата и поновно ажурирање модела. Провера вредности параметара преузетих из експерименталних мерења и услова конвергенција нумеричких метода које учествују у моделовању. | 24 |
| Слика 5.1 | Модел дискретизовани на 1Д, 2Д и 3Д коначне елементе. | 30 |
| Слика 6.1 | Моделовање контракције мишића на више скала. а) КЕ макромодел; б) главни правац ξ мишићног влакна заједно са интеграционом тачком КЕ; в) издужење мишића, ΔL , под напоном, $\sigma_{\xi\xi}$, док су L и L_0 редом, текућа и почетна дужина мишића; г) Хакслијев кинетички модел мишића [24]. | 36 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Слика 6.2 Позиције филамената актина и миозина у стању мировања и након контракције у тренутку | 41 |
| Слика 6.3 Алгоритам KE-Хаксли вишескалног модела мишића..... | 48 |
| Слика 7.1 Извршавање симулације KE-Хаксли модела у оквиру <i>Mexie</i> платформе. Процес Руководилац извршава прорачуне МКЕ, распоређује деформације са макро слоја на микромоделе и сакупља њихове одговоре (напоне и конститутивне релације) који се даље користе за МКЕ. Прорачуни микромодела се извршавају на свим MPI процесима.. | 50 |
| Слика 7.2 Архитектура платформе <i>Mexie</i> [24]. | 52 |
| Слика 7.3 Две компоненте средњег слоја: распоређивачка и извршна. Извршна компонента подржава извршавање две имплементације Хакслијевог микромодела: ЦП Хаксли и CUDA Хаксли. | 53 |
| Слика 7.4 Алгоритам распоређивања: приказ алгоритма статичке расподеле послова чији је циљ подела скупа микромодела у колекције, узимајући у обзир брзину процеса и капацитет меморије уређаја на ком се процеси налазе..... | 55 |
| Слика 7.5 Алгоритам распоређивања послова који користи тежинске факторе | 56 |
| Слика 7.6 Предвиђање тежинских фактора извршавања микромодела. Предиктор је трениран на подацима добијеним претходним симулацијама вишескалног модела мишића. Подаци су у форми торке $(\dot{\epsilon}, \sigma, \alpha, I_n)$. KE-Хил модел се користи за приближно израчунавање брзине деформације и напона сваке интеграционе тачке. Користећи добијене приближне вредности, предиктор одређује тежинске факторе сваког микромодела придруженог интеграционим тачкама [83]...... | 58 |
| Слика 8.1 Гранични услови за квадратну 2Д мишићну траку јединичне дебљине. | 62 |
| Слика 8.2 Померање чвора В изазвано трапезастом активационом функцијом [24]. | 63 |
| Слика 8.3 Поређење односа брзине и силе, израчунатог KE-Хаксли моделом за различите вредности параметра b , са референтном Хиловом кривом [24]. | 64 |
| Слика 8.4 Нормализовани односи силе и брзине за режиме скраћења и издужења мишића, добијени коришћењем KE-Хаксли модела и MUSICO платформе. Као референца су приказане Хилова крива за скраћивање и Кацови експериментални резултати за издужење мишића [24]...... | 65 |
| Слика 8.5 Гранични услови при изометријској контракцији..... | 66 |
| Слика 8.6 Развијање силе при изометријској контракцији [24]...... | 67 |
| Слика 8.7 Поређење MUSICO и KE-Хаксли модела: расподела попречних мостова. Приказане расподеле одговарају тренуцима 5 ms, 20 ms, 80 ms и 700 ms. Црни стубићи одговарају расподелама предвиђеним коришћењем MUSICO платформе, док се црвене линије односе на предвиђања KE-Хаксли модела. Лева оса се односи на фреквенцију формираних попречних мостова, док десна представља удео формираних попречних мостова у односу на број могућих попречних мостова [24]...... | 68 |
| Слика 8.8 Активан напон у мишићу током развоја изометријске силе и издуживања константном брзином након тога, израчунат на четири различита начина. а) Приказани су напони за: σ_m - KE-Хаксли модел, σ_m^I - са изометријским односом дужине и напона, | |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| σ_m^M - MUSICO, σ_m^H - без разматрања односа дужине и напона. б) Издужење мишића током симулације [24]..... | 69 |
| Слика 8.9 Анатомија људског језика са придруженом мрежом коначних елемената | 71 |
| Слика 8.10 3Д трактографија специфичних мишићних група у стварним димензијама | 71 |
| Слика 8.11 а) Мрежа КЕ људског језика са специфичним мишићним групама изведеним на основу DTI снимака и активирања делова људског језика. Оријентација коначних елемената је усклађена са главним правцима дифузије. Бели простор преставља меко ткиво које има одређени утицај на механику језика али се у анализи МКЕ не узима у обзир. б) Активационе функције различитих мишићних група [24]. | 72 |
| Слика 8.12 Укупни напон (активни и пасивни) у правцу мишићног влакна ξ током гутања изражен у МРа. Сиве линије представљају референтну конфигурацију у тренутку $t = 0$, пре активирања мишића [24]. | 73 |
| Слика 8.13 Убрзање добијено коришћењем: (1) униформе расподеле симулација микромодела (без предиктора); (2) расподеле коришћењем тежинских фактора придружених сваком микромоделу (са предиктором) [24]..... | 74 |
| Слика 8.14 Однос активног и пасивног дела здравог и болесног мишића..... | 75 |
| Слика 8.15 2Д геометрија мишића. | 76 |
| Слика 8.16 Изометријска сила код здравог и болесног мишића. | 77 |
| Слика 8.17 Утицај промене вредности параметара микромодела f_1 и g_1 на генерисање максималне изометријске силе. | 78 |
| Слика 10.1 Приказ кретања 2Д мреже коначних елемената током времена [73] | 84 |
| Слика 10.2 2Д елемент у глобалном координатном систему | 89 |

Листа табела

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Табела 8.1 Параметри Ке-Хаксли вишескалног модела мишића..... | 61 |
| Табела 8.2 Вредности активационих функција мишићних група у одабраним временским тренуцима..... | 72 |
| Табела 8.3 Времена извршавања симулације језика током гутања..... | 75 |

Листа скраћеница

| | |
|-------------|-------------------------------------|
| ГП | Графичка Процесорска јединица |
| КЕ | Коначни Елемент |
| МКЕ | Метод Коначних Елемената |
| ТЛ | Тотална Лангражова формулација |
| ЦП | Централна Процесорска јединица |
| ADP | Аденозин-Дифосфат |
| ATP | Аденозин-3-Фосфат |
| CUDA | Compute Unified Device Architecture |
| DMD | Duchenne Muscular Dystrophy |
| DTI | Diffusion Tensor Imaging |
| GST | General Systems Theory |
| MPI | Message Passing Interface |

1 Увод

Изучавање принципа функционисања мишића, испитивања поремећаја у њиховом раду, утицај болести и терапија, као и праћење ефеката спортских вежби и повреда се у великој мери заснивају на *in vitro* и *in vivo* експериментима. Међутим, сазнања заснована само на *in vivo* и *in vitro* експериментима су непотпуна и ограничена, због чега је најбоље комбиновати их са *in silico* анализама, где се резултати добијени *in silico* анализама могу искористити као полазне основе у експериментима. Поред тога што пружају неупоредиво јефтинији и бржи начин истраживања и тестирања постављених хипотеза у односу на *in vivo* и *in vitro* експерименте, *in silico* анализе могу дати и квалитативно бољи увид у поједине аспекте функционисања мишића. Додатно, сама експериментална истраживања су често због различитих физиолошких и моралних разлога тешко изводива, па у таквим случајевима *in silico* анализе представљају и једино могуће решење.

In silico анализе захтевају добро познавање структуре мишићних система, механизма који обезбеђују њихово исправно функционисање, као и параметара којима су ти механизми ближе одређени. На основу ових знања и података врши се формирање математичких и рачунарских модела посматраних процеса, на основу којих је могуће извршити прорачуне понашања појединих делова или целих мишића под претпостављеним условима. Сакупљање великих колекција експерименталних података путем мерења или литературе има за циљ да се конструише модел са што реалнијим структуралним и функционалним особина мишића. Имајући у виду да се феномени који утичу на функционисање мишића одвијају на различитим просторним и временским скалама, у овом тренутку постоји значајан број различитих модела који се фокусирају на неке од ових феномена у оквиру одређене просторно-временске скале. Међутим, да би се успешно моделовало понашање мишића као целине, при томе узимајући у обзир кинетичке процесе који се одвијају на молекуларном нивоу, јавила се потреба за развојем вишескалних модела мишића који описују сложен процес повезивања феномена на различитим скалама и објашњавају размену информација између тих скала.

Прецизност вишескалног модела у великој мери зависи од одабраног микромодела, који симулира физиолошке процесе који се одвијају у мишићу. У ту сврху се користе две врсте микромодела: биофизички и феноменолошки. Феноменолошки дефинишу поједностављен однос између активног напона и брзине деформације, при чему не узимају у обзир промену карактеристика материјала током времена. Сходно томе, симулирање понашања мишића код којих је брзина деформације неуниформна и варира током времена је недовољно тачно. Биофизички модели су већином засновани на теорији

попречних мостова код које интеракција актина и миозина генерише силу и релативну брзину између клизајућих филамената.

У последњих десетак година многи научници су се бавили изградњом вишескалних модела мишића. Код већине постојећих вишескалних модела мишића, однос силе и брзине је имплементиран ослањајући се на Хилов феноменолошки модел, који је валидан само за изотоничке режиме скраћивања мишића. При симулацијама тетаничких контракција, активна сила се множи са фактором који је пропорционалан концентрацији попречних мостова, не узимајући у обзир њихову просторну дистрибуцију. Одговарајућа вредност Гордонове криве зависности силе од издужења се код постојећих модела користи као директан фактор скалирања активног напона. Имајући у виду да је Гордонова крива добијена при изометријским условима, овакав начин примене није погодан за изучавање понашања мишића у неким прелазним стањима. Из изложеног се може закључити да има доста простора за усавршавање вишескалних модела мишића у смислу детаљније дефиниције микромодела, тако да се омогући симулација прелазних понашања, а не само изометријске и изотоничке контракције.

Имајући у виду да су вишескални модели информативнији и да реалније симулирају понашање читавих мишићних система кроз вишеструке просторне и временске скале, на самом старту је неопходно одредити скале које чине модел, конструисати модел и одабрати одговарајуће нумеричке методе моделовања. Да би вишескални модел мишића био употребљив у клиничкој пракси, основни предуслов поред његове поузданости је да се резултати симулација могу добити у одговарајућим временским оквирима. С обзиром да симулације вишескалних модела мишића захтевају велике меморијске и процесорске ресурсе, за њихово ефикасно извршавање је неопходно коришћење рачунарских окружења високих перформанси.

У оквиру ове дисертације представљен је вишескални модел мишића заснован на макромоделу коначних елемената и Хакслијевом микромоделу (КЕ-Хаксли). На макроскали је геометрија мишића представљена мрежом коначних елемената, док се тренутне материјалне карактеристике у свакој интеграционој тачки сваког коначног елемента, израчунавају према Хакслијевом кинетичком моделу. Модел је верификован на основу постојећих експерименталних мерења односа брзине и силе при изотоничким скраћивањима и издуживањима мишића. Посебан акценат је стављен на предвиђање прелазних стања мишића КЕ-Хаксли вишескалним моделом, при неизометријским условима и наглим активацијама мишића. У сврху извршавања симулација вишескалног модела мишића у разумним временским оквирима, коришћена је одговарајућа софтверска платформа, која омогућава паралелно извршавање симулација вишескалног модела унутар хетерогеног рачунарског окружења.

1.1 Циљеви развоја вишескалног модела мишића

Циљ дисертације је развој модела мишића који обухвата концепте вишеслојне механике, где је мишић представљен као биомеханички систем са ортотропним вискоеластичним карактеристикама материјала. Развој једног оваквог модела треба да омогући:

- модификацију Хакслијевог биофизичког модела за израчунавање тренутног активног напона и крутости влакана, у циљу прецизнијег предвиђања понашања мишића, посебно при неизометријским условима;

- интеграцију активних и пасивних карактеристика са микроскале у механику континуума на макроскали;
- примену специфичног биофизичког скупа параметара на локалним регијама моделованог реалног система, при чему свака регија може имати себи својствене параметре. Ова хетерогена спецификација биолошких параметара има за циљ да омогући праћење понашања мишића под различитим физиолошким аномалијама или ефектима лека;
- предвиђање понашања мишића у разумном временском оквиру, коришћењем одговарајућег концепта паралелизације;
- једноставно проширивање новим микромоделима.

1.2 Полазне хипотезе развоја вишескалних модела мишића

Основна хипотеза се базира на претпоставци да се коришћењем Хакслијевог микромодела и макромодела коначних елемената може развити модел који би адекватније репрезентовао процесе на више скала и њихову узрочно-последичну повезаност. Претпоставка је базирана на прегледу стања и разумевању недостатака постојећих вишескалних модела мишића.

Основне хипотезе дисертације су:

- модификацијом постојећег Хакслијевог модела попречних мостова може се узети у обзир промена дужине преклапања филамената миозина и актина услед издуживања или скраћивања мишића. Може се извршити корекција једначине која представља укупну промену стања попречних мостова, увођењем корекционог фактора преклапања;
- ефекте симулација на микронивоу је могуће веродостојно пренети на макрониво;
- локалне карактеристике мишићног ткива могу се придружити интеграционим тачкама сваког елемента мреже коначних елемената и тако искористити за израчунавање деформације целог мишића и генерисане силе;
- изградњом једног свеобухватног вишескалног модела мишића може се постићи прецизно предвиђање понашања мишића при разним условима и оптерећењима;
- на основу постојећих метода снимања мишићних органа може се дефинисати прецизна геометрија и сложена конфигурација мишићних влакана, који су неопходни за дефинисање модела;
- добијеним моделом сложене мишићне структуре је могуће унапређивати постојеће теорије о функционисању мишића, анализирати утицаје болести и одговарајућих терапија, као и ефекте спортских вежби и повреда;
- одговарајућом рачунарском имплементацијом могуће је добити резултате симулација у разумним временским оквирима.

1.3 Преглед садржаја дисертације

У оквиру **Увода** наведена је основна мотивација израде ове докторске дисертације. Такође, наведени су циљеви израде новог вишескалног модела мишића, као предмета ове дисертације, и дате су основне полазне хипотезе. Остатак дисертације је организован у девет поглавља.

Друго поглавље даје кратак преглед физиологије мишића и њихове способности да генеришу силу неопходну за покретање тела, промену облика органа и одржавање виталних функција. Описана је структура скелетних мишића и приказани механизми генерисања силе у мишићу.

У оквиру **трећег поглавља** дат је преглед постојећих једноскалних модела мишића и њихове основне карактеристике. Као типични представници феноменолошких и биофизичких модела истакнути су Хилов феноменолошки и Хакслијев биофизички модел. У наставку овог поглавља је описана и софтверска платформа MUSICO, која омогућава симулацију просторно експлицитног молекуларног модела мишића и која је коришћена за валидацију резултата предложеног вишескалног модела.

Четврто поглавље садржи приказ основних принципа формирања вишескалних модела, са посебним освртом на постојеће вишескалне моделе мишића. Дат је преглед најзначајнијих модела, наведене су њихове предности али и недостаци.

У **петом поглављу** су приказане математичке методе које ће у овом раду бити коришћене за моделовање како на макроскали, тако и на микроскали. За формирање макромодела ће бити коришћен метод коначних елемената, док ће за решавање парцијалних диференцијалних једначина којима се описује микромодел бити коришћен метод карактеристика.

Остатак дисертације описује развој вишескалног модела мишића заснованог на макромоделу коначних елемената и Хакслијевом микромоделу и његову валидацију серијом тестова.

Шесто поглавље пружа детаљан опис КЕ-Хаксли вишескалног модела мишића који представља главни резултат ове дисертације. Изложене су основе карактеристике коришћених макро и микро модела, као и њихова међусобна комуникација и размена информација.

У оквиру **седмог поглавља** представљен је специфичан метод паралелизације којим се постиже извршавање симулација вишескалног модела у разумним временским оквирима и тиме обезбеђује употребљивост добијених резултата у пракси. Описана је софтверска платформа *Mexie*, која омогућава паралелно извршавање симулација вишескалног модела мишића у оквиру хетерогеног рачунарског окружења. Изложен је метод декомпозиције прорачуна, који користи Хилов феноменолошки модел и концепте машинског учења за предвиђање прорачунске захтевности сваке интеграционе тачке КЕ-Хаксли вишескалног модела, чиме је омогућено равномерније оптерећење процесорских јединица.

Осмо поглавље садржи приказ резултата којима се потврђује тачност предложеног КЕ-Хаксли модела у предвиђању понашања мишића при неизометријским условима и наглим активацијама мишића. У првом делу поглавља извршено је подешавање вредности параметара модела. Валидација је извршена поређењем добијених резултата са експерименталним подацима, али и са резултатима добијеним коришћењем платформе MUSICO. Употребљивост КЕ-Хаксли модела у реалним истраживањима и клиничким апликацијама је демонстрирана кроз употребу коришћене стратегије паралелизације прорачуна.

У оквиру **деветог поглавља** су дата закључна разматрања, анализа употребне вредности представљеног вишескалног модела мишића и предлози за његово унапређење и даљи развој.

На крају дисертације налази се додатак у коме су представљене основе анализе великих деформација методом коначних елемената.

2 Физиологија мишића

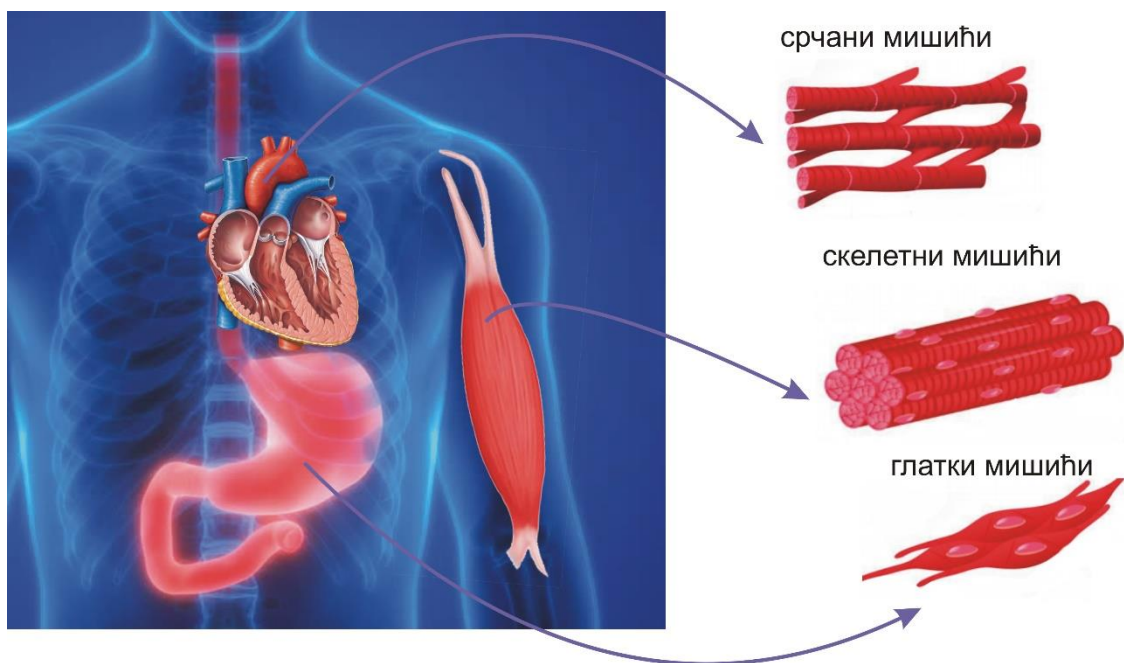
Мишићна ткива представљају доминантну врсту ткива у животињским организмима. Састоје се од дугих, цевастих мишићних ћелија (миоцита) које се могу побудити хемијски, електрично и механички, како би се створио акциони потенцијал који се преноси дуж ћелијских мембрана. Акциони потенцијал може бити нервни импулс или надражај којим се активира контрактилни механизам и на тај начин се развија сила неопходна за контракцију мишића, која узрокује покрете тела и омогућава одржавање виталних функција организма [1].

Основне функционалне одлике мишићног ткива су:

- *надражљивост* (есцитабилност) – својство генерисања и спровођења акционог потенцијала;
- *контрактилност* – омогућена постојањем контрактилног механизма, кога чине наизменично постављени и делимично преклопљени протеински филаменти миозина и актина;
- *растегљивост* – способност мишића да се истегне, тако да му је дужина већа од оне у стању мировања;
- *еластичност* – произилази из чињенице да мишић садржи еластичне елементе који омогућавају враћање мишића на његову почетну дужину.

Преношење силе са мишића на скелетни систем се врши помоћу тетива. Крај тетиве, најближе централном делу тела, назива се корен мишића и обично је краћи од везивних делова на другом крају. Сваки мишић је инервисан посебним мишићним нервом, који врши његову стимулацију. Антагонистичким дејством различитих група мишића се могу правити различити покрети тела, од којих неки, као што је мимика лица, могу бити веома комплексни и прецизни. Мишићи играју и веома важну улогу у унутрашњости организма, у поступку транспорта хране и крви.

Поред спољашње сличности, тело садржи неколико различитих типова мишића који се међусобно разликују по својој механици и функцији у организму. Три основне врсте мишића су: скелетни, глатки и срчани (Слика 2.1).



Слика 2.1 Врсте мишића: срчани, скелетни и глатки.

Главна карактеристика скелетних мишића је њихова способност да се контракују и изазову кретање. Скелетни мишићи делују, не само на стварање покрета, већ и на заустављање покрета, попут отпора гравитацији при одржавању равнотеже тела. Такође, скелетни мишићи спречавају вишак покрета костију и зглобова, одржавајући скелетну стабилност, спречавајући оштећење или деформацију скелетне структуре. За разлику од срчаних и глатких мишића, скелетни мишићи доводе до краткотрајних и снажних контракција, које су у већини случајева вољно контролисане, сем у случају рефлексних радњи. Стање у ком мишић генерише константну силу током времена назива се *тетанизованим* стањем, док се у нестимулисаном стању понаша као обичан вискоеластичан материјал. Силе унутар неактивираниог мишића не играју битну улогу у механици скелетних мишића, осим што неактивирани мишић враћају у почетни положај. Основна разлика у односу на срчане мишиће је управо напон током нестимулисаниог стања, који се код срчаног мишића не може занемарити.

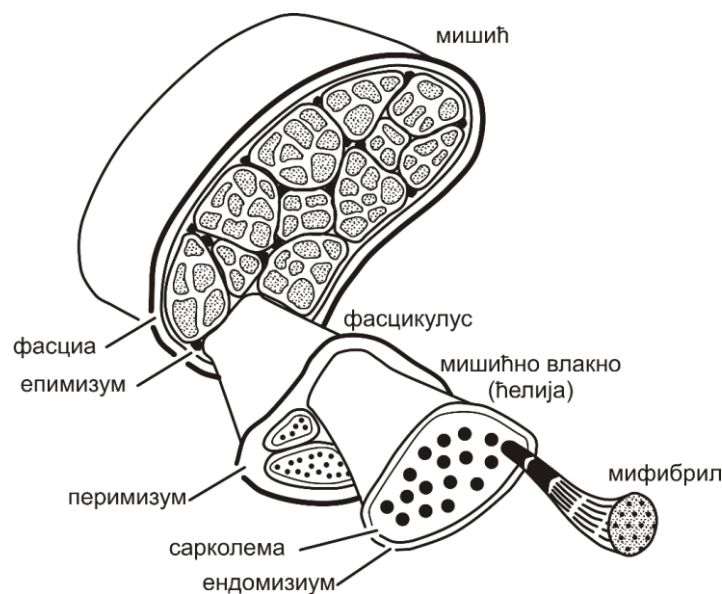
Срчани мишић се налази у зидовима срца и његове контракције изазивају кретање крви, како до срца, тако и кроз артерије. По својој молекуларној структури, миофбрилима, сличан је скелетним мишићима, због чега заједно чине групу попречно-пругастих мишића. За разлику од скелетних мишића, његове контракције нису вољно контролисане, већ су аутономне и доводе до брзих ритмичних покрета срца. Срчани мишић се састоји од ћелија које су повезане цитоплазматичним продужецима, при чему граде мрежасту структуру са великим бројем једара. На тај начин мишић је богат крвним судовима и нервима, док нервно влакно улази у сваку мишићну ћелију. У грађи срчаног ткива разликују се три слоја: перикард, миокард и ендокард. Перикард поседује двоструку опну, при чему се унутрашња налази уз миокард, док је спољашња повезана са дијафрагмом и грудним органима. Миокард чини највећи део срца, док је ендокард танак унутрашњи слој који облаже срчане коморе и преткоморе, прелазећи на срчане залиске.

Глатки мишићи су врста непрекидних мишића који граде зидове вена и артерија, бешике, желуца, мушких и женских репродуктивних органа, респираторног тракта, итд. Глатки мишићи су фундаментално различити од скелетних и срчаних мишића у смислу структуре, функције и механизма контракције. Играју главну улогу у контракцијама цревног тракта и могу се активирати (инервирати) једним нервом или вишеструким нервима, при чему су им контракције споре и правилне. Активирање глатких мишића није вољно контролисано и под утицајем је аутономног нервног система. Глатки мишићи се састоје од глатких мишићних ћелија (vlakana), које су удружене у мишићне снопове и граде зидове органа. Ћелија глатких мишића садржи само једно једро. Унутрашњост ћелије је испуњена саркоплазмом која поред течности и органела, садржи и миофибриле које немају дефинисану структуру.

У наставку поглавља детаљно је описана структура скелетних мишића и њихова способност да произведу силу.

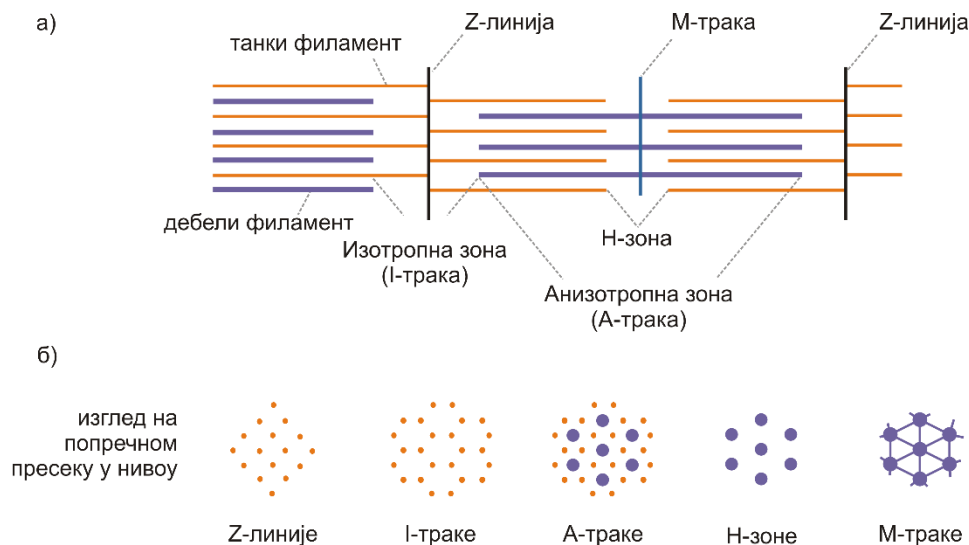
2.1 Структура скелетних мишића

Скелетни мишићи имају сложену структуру која омогућава ефикасан пренос енергије произведене од стране мишићних vlakana, *миофибрила*, на читав мишић и коначно на екстремитет или структуру која врши покрет. Миофибрили су одговорни за мишићну контракцију. Стотине миофибрила је међусобно увезано и заједно са *митохондријама* обавијено плазматичном мембраном, *сарколемом*. Простор између митохондрија и миофибрила је испуњен *саркоплазмом*. Овако формирана структура чини мишићно влакно или мишићну ћелију (Слика 2.2). Од стотину до хиљаду мишићних vlakana је повезано везивних ткивом, *ендомизиумом*, и чини *фасцикулус* обавијен *перимизиумом*. Удружене фасцикуле су међусобно повезане *епимизиумом* и обавијене опном, *фасциом*, тако формирајући целокупан мишић (Слика 2.2). На местима где се мишић повезује са костима или неком другом структуром на коју преноси енергију, мишић се продужава у тетиву.



Слика 2.2 Шематски приказ структуре мишића [2].

Мишићна влакна су дугачке (до 30 cm) и уске (до 100 μm) вишејезгарне ћелије, које се могу протезати од једног до другог краја мишића. Детаљним посматрањем може се приметити да имају правилну попречно пругасту структуру коју проузрокују миофибрили који се протежу паралелно дуж осе мишићног влакна, али и саркомере које формирају миофибрил међусобним надовезивањем (Слика 2.3а). Контракција мишића се дешава на нивоу саркомере, која се састоји од два протеинска филамента (миофиламента). Дебели филамент је формиран од протеина миозина, док је танак филамент сачињен од протеина актина. Крајеви саркомера су ограничени Z-линијама, а део између тих линија представља најмањи функционални део мишићног влакна. H-зона представља део у коме не долази до преклапања танких и дебелих филамената, а на њеној средини се налази подручје у којем се међусобно повезују суседни дебели филаменти (M-трака). Један крај танких филамената се налази између дебелих филамената, док су другим крајем причвршћени за централно смештену Z-линију.

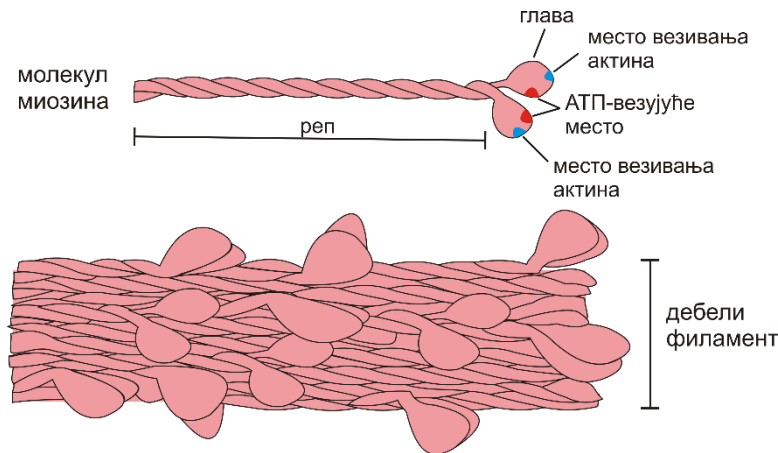


Слика 2.3 а) Основна контрактилна јединица мишића – саркомера; б) Попречни пресеци на различитим позицијама дуж саркомере.

Уколико посматрамо попречно-пругасте мишићне ћелије на поларизационом микроскопу, могу се уочити светло и тамно обојене пруге које одликује изотропност или анизотропност па се тако и називају – изотропним (I-тракама), односно анизотропним (A-тракама). У изотропним зонама се налазе само танки филаменти, док се у анизотропним зонама налазе и танки и дебели филаменти. Слика 2.3б приказује попречне пресеке миофибрила у различитим зонама, одакле се може уочити да је у анизотропној зони сваки миозински филамент окружен са шест актинских филамената.

Дебели, миозински филамент се састоји од неколико стотина молекула миозина, поређаних паралелно (Слика 2.4). Молекул миозина представља велики протеин који се састоји од два идентична тешка ланца. Тешки ланац се састоји од глобуларне главе и дугог репа. На свакој глави се може уочити место везивања аденозин-3-фосфата (АТФ) и место успостављања везе са актинским филаментом. Два тешка ланца се спирално увијају један око другог и на тај начин формирају молекул миозина (Слика 2.4). Молекули суседних миозинских филамената, спојених у оквиру M-траке, су супротне оријентације. Оријентација актинских филамената се такође мења у односу на M-траку, и на тај начин је релативна оријентација миозинских и актинских филамената иста на обе половине саркомере. У тренутку када долази до нервне стимулације уз присуство АТФ-

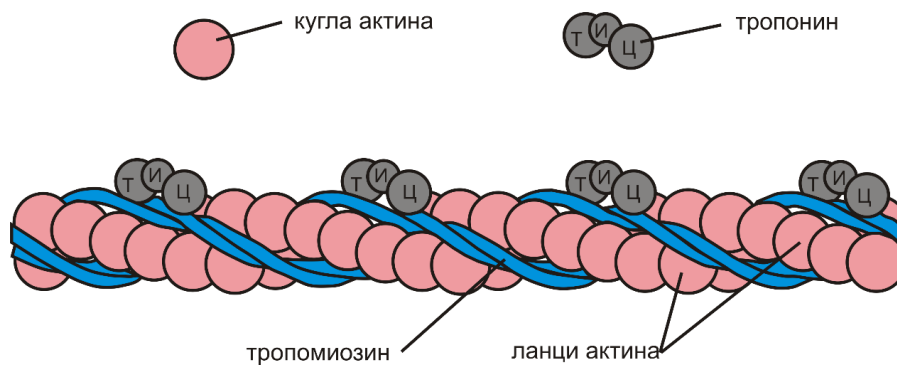
а, глобуларне главе миозина се везују за специјална места на филаменту актина, такозване *актин сајтове* (енг. *actin sites*), формирајући еластичне везе које се називају *попечним мостовима* или *крос-брицевима* (енг. *cross-bridges*).



Слика 2.4 Дебели миозински филамент.

На танком, актинском филаменту налази се двоструко спирална структура састављена од кугли актина између којих се протеже ланац протеина тропомиозина и молекули тропонина (Слика 2.5). Сваки филамент актина садржи 300-400 кугли актина. Молекули тропонина су мале глобуларне јединице, равномерно распоређене на ланцу тропомиозина на сваких 38.5 nm. Тропонин је подељен у три дела према својим функцијама:

- тропонин Т (енг. *troponin T*) – везује преостале компоненте тропонина за ланац тропомиозина,
- тропонин И (енг. *troponin I*) – инхибира интеракцију миозина и актина,
- тропонин Ц (енг. *troponin C*) – садржи места за везивање калцијума који иницира контракцију.



Слика 2.5 Танак актински филамент.

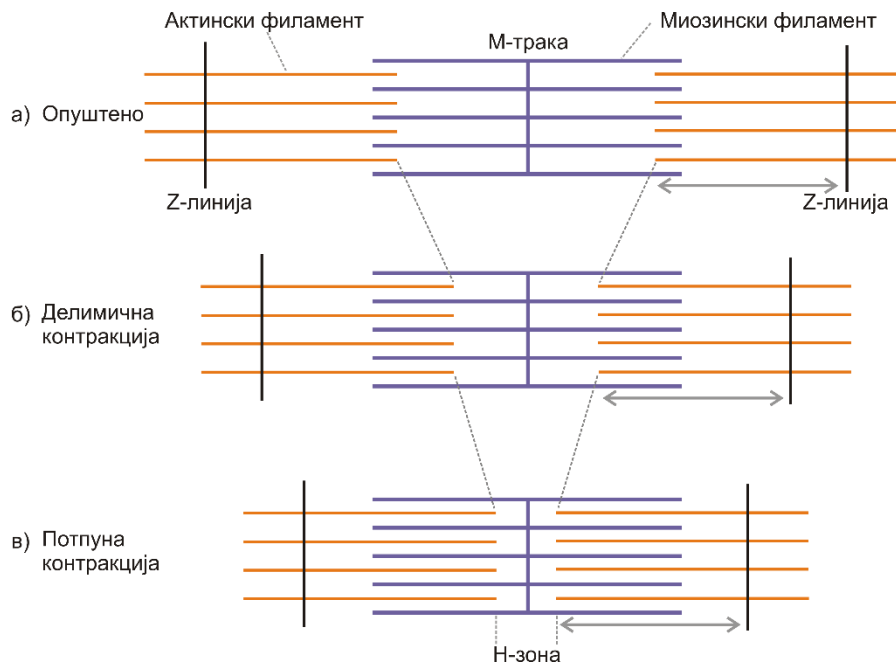
2.2 Генерисање силе у мишићу

Сигнал за активирање мишића путује од мозга преко кичмене мождине до одређене групе мишићних влакана. Специфични нерви стимулишу одређену групу мишићних влакана, односно миофибрила и заједно са њима чине моторну јединицу. Инервацијом, односно стимулацијом моторним неуроном може се активирати од 10 до чак 2000

мишићних влакана. Величина стимулисане групе је одређена функционалном улогом те мишићне групе у организму. У мишићима очју или прстију су те групе веома мале, што омогућава финију контролу тих мишића. Са друге стране, групације у мишићима леђа или бутина су доста веће, јер нема потребе за фином контролом тих мишића. Из свега наведеног можемо закључити да су мишићна влакна која припадају истој групи синхронизована [3].

Интеракција између молекула миозина и актина изазвана стимулацијом мишића најбоље је објашњена теоријом попречних мостова, названом још и теоријом клизајућих филамената, коју је поставио Хаксли (енг. Huxley) [4]. Током година, теорија је била подложна извесним модификацијама, али основни концепти су задржани и до данашњег дана. И поред постојања и других теорија о генерисању силе у мишићу, Хакслијева теорија је опште прихваћена као основа за изучавање механике мишића.

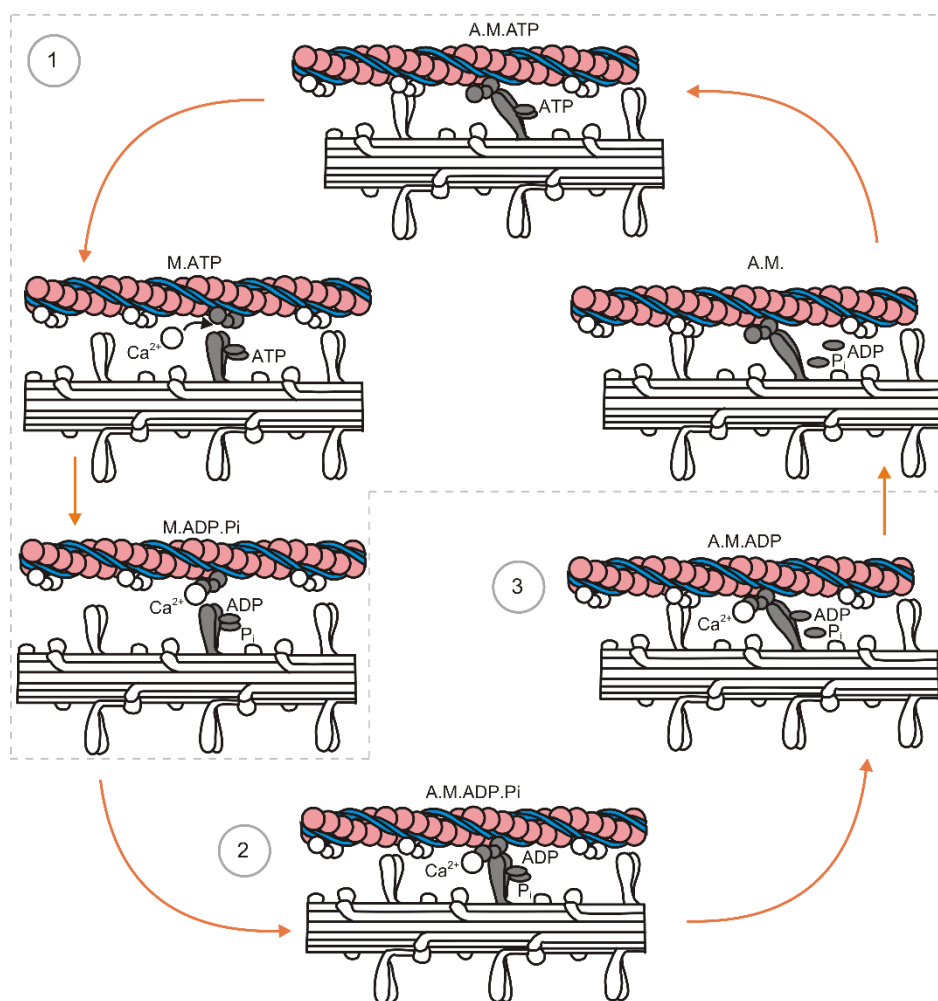
Све основне морфолошке компоненте саркомере могу се уочити само уколико се попречно-пругаста мишићна ћелија налази у стању мировања. Међутим, када је она активна, односно када се контракује, већ се на светлосном микроскопу може запазити да долази до промене дужине њених саркомера и да се оне постепено скраћују. Скраћење је постигнуто сужавањем Н-зоне у средини анизотропне зоне до кога долази услед интеракција молекула миозина и актина, при чему анизотропна зона не мења ширину. Ова моторичка активност помера главе миозина ка Z-линији, што доводи до клизања актинских филамената дуж миозинских, ка М-траци, скраћујући саркомеру и резултујући контракцијом мишића [5], [6] (Слика 2.6). Циклично везивање миозина и актина које изазива континуално померање ових филамената и контракцију мишића се назива *циклус попречних мостова* (енг. cross-bridge cycle).



Слика 2.6 Шематски приказ контракције мишића од: а) релаксираног стања мишића; б) делимично контракованог мишића; в) мишића при потпуној контракцији [7].

Процес контраковања попречно-пругастих мишићних ћелија подразумева успостављање привремене везе између филамената актина и миозина, уз нужно присуство јона калцијума Ca^{2+} и АТФ-а који се том приликом хидролизује (Слика 2.7) [8]. Обезбеђена

енергија у виду АТФ-а мења положај главице у односу на актин, док се јон калцијума Ca^{2+} везује за тропонин С и тиме на актину излаже места за везивање миозинских глава. Док је АТФ на миозину (М.АТФ), врши се хидролизација АТФ-а на аденозин-дифосфат (АДП) и фосфатни молекул P_i (М.АДП. P_i). Овим поступком миозин добија енергију да се веже за актин, чиме цео циклус прелази у друго стање, А.М.АДП. P_i (Слика 2.7). При везивању главице миозина за актин, између њих се формира еластична веза у виду попречног моста, при чему долази до повлачења актинског влакна преко миозинског влакна, што изазива контракцију мишића. Након повлачења долази најпре до ослобађања фосфатног молекула P_i (А.М.АДП), а затим и до ослобађања АДП-а (А.М.). Нов АТФ се сада везује за ослобођено место, што слаби везу актина и миозина, услед чега се миозин откачије (М.АТФ). Након тога, главица миозина је спремна за нову интеракцију са слободним местом на актинском филаменту, уз поновно присуство јона калцијума Ca^{2+} и хидролизе АТФ-а, чиме се започиње нови циклус формирања попречног моста.



Слика 2.7 Циклус попречних мостова приказан кроз шест биохемијских стања главице миозина.

3 Једноскални модели мишића

Узимајући у обзир ниво апроксимације, постојећи једноскални рачунарски модели мишића се могу поделити у две групе:

- *биофизички* – засновани на енергетским и кинетичким својствима контрактилних протеина која обезбеђују генерисање силе и померања на ћелијском нивоу,
- *феноменолошки* – дефинишу однос између улазних и излазних материјалних карактеристика модела.

Већина биофизичких модела се ослања на теорију попречних мостова коју је првобитно формулисао *A. F. Huxley* [4]. Код таквих модела [9]–[12] интеракција између актина и миозина генерише силу и релативну брзину између клизајућих филамената. *Mijailovich et al.* [13] су допунили Хакслијеву теорију клизајућих филамената узимајући у обзир и утицај деформације филамената на контрактилна својства мишића (MUSICO) [14]. *Shorten et al.* [15] модел се може описати као спој неколико ћелијских модела, где сваки индивидуални модел описује одређена физиолошка својства мишићних ћелија. Модел укључује описе мембранског потенцијала, циркулисања калцијума и динамику попречних мостова. Симулације ових кинетичких процеса у контексту моделовања читавих мишића су рачунски изузетно интензивне и захтевају поједностављење геометрије, материјалних карактеристика и активације [11]. Чак и са поједностављењима, овакви модели целих мишића су и даље прорачунски захтевни, па се због тога за моделовање целих мишића углавном користе феноменолошки концепти.

Феноменолошки модели посматрају мишић као механички систем састављен од неколико елемената са линеарним или нелинеарним својствима материјала. Најчешће коришћени феноменолошки модел је *Хилов* (енг. Hill) модел [16]–[18], који разматра зависност активног напона од брзине деформације, док су параметри модела процењени при изотоничкој контракцији. Иако веома користан за предвиђање понашања мишића током различитих физиолошких стања коришћењем само неколико макроскопски мерених конститутивних параметара, Хилов модел не узима у обзир промену карактеристика материјала током времена, као што је крутост мишића. Сходно томе, симулирање понашања мишићних структура код којих је брзина деформације неуниформна и значајно варира током времена је недовољно тачно. Ови недостаци феноменолошких модела довели су до развоја вишескалних модела мишића заснованих на детаљним биофизичким микромоделима, који одређују тренутне карактеристике мишићних влакана.

Као основа за развој вишескалног модела мишића који је резултат ове дисертације, у наставку поглавља ће бити дати описи Хиловог феноменолошког модела и Хакслијевог биофизичког модела. Такође, као основа за верификацију развијеног вишескалног модела, биће описана и софтверска платформа MUSICO, која омогућава симулацију просторно експлицитног молекуларног модела мишића.

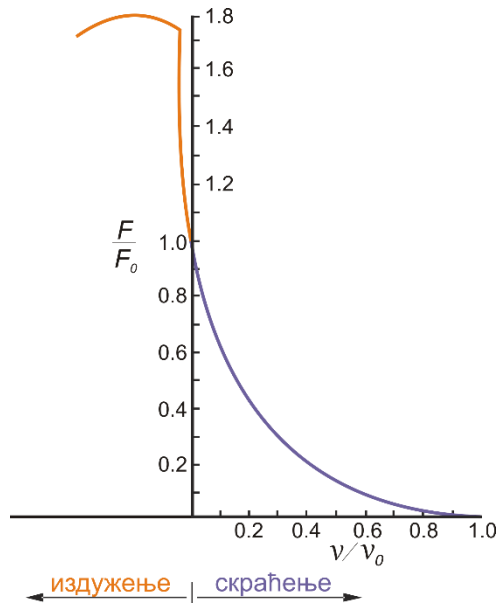
3.1 Хилов феноменолошки модел мишића

Анализа механичке функције мишића се први пут помиње у радовима *M. Blix* [19]–[21], након чега су његови резултати покренули низ истраживања у тој области. *A. V. Hill* је био следећи који је направио завидан помак и 1938. године извео најпознатију једначину у механици мишића [16], [22], [23]

$$(v + b)(F + a) = b(F_0 + a). \quad (3.1)$$

где F представља силу контракције у мишићу, v брзину контракције, F_0 максималну силу при изометријској тетаничкој контракцији, док су a и b константе.

Једначина (3.1) описује способност тетанизованог мишића да се контракује. Једначина је изведена на основу експерименталних података о односу брзине контракције мишића и силе која се при томе развија. Експеримент је изведен на мишићу жабе коме су оба краја мишића причвршћена, тако да се дужина мишића, L_0 , не мења током времена. Мишић је затим стимулисан струјом довољно високог напона и фреквенције тако да се достигне максимална изометријска сила F_0 . Након достизања максималне силе, један крај мишића је нагло отпуштен, услед чега се мишић контракује брзином v до дужине $L < L_0$, и при томе се развија затезна сила $F < F_0$. Однос између силе F и брзине v , на основу ког је изведена једначина (3.1), дат је на слици (Слика 3.1). На слици се могу уочити и подаци који се односе на издуживање мишића, који су добијени експерименталним путем 1939. године од стране *Katz*-а [22].



Слика 3.1 Хилова крива - однос између силе и брзине изотоничке контракције.

На слици се може уочити да је веза између силе F и брзине v хиперболичка: што је оптерећење веће, то је брзина контракције мања, и обрнуто. Таква веза је у супротности са вискоеластичним понашањем пасивног материјала, код кога су велике брзине деформација узроковане великим силама деформисања.

3.1.1 Бездимензиони облик Хилове једначине

Хилова једначина (3.1) се може записати као

$$v = b \cdot \frac{F_0 - F}{F + a}, \quad (3.2)$$

где за $F = 0$ (неоптерећен мишић), брзина v достиже максималну вредност

$$v_0 = \frac{b \cdot F_0}{a}. \quad (3.3)$$

Сада се Хилова једначина може написати као

$$F = a \cdot \frac{v_0 - v}{v + b}. \quad (3.4)$$

На основу једначина (3.2) и (3.4), Хилова бездимензиона једначина може имати два облика

$$\frac{v}{v_0} = \frac{1 - (F / F_0)}{1 + c(F / F_0)} \quad (3.5)$$

или

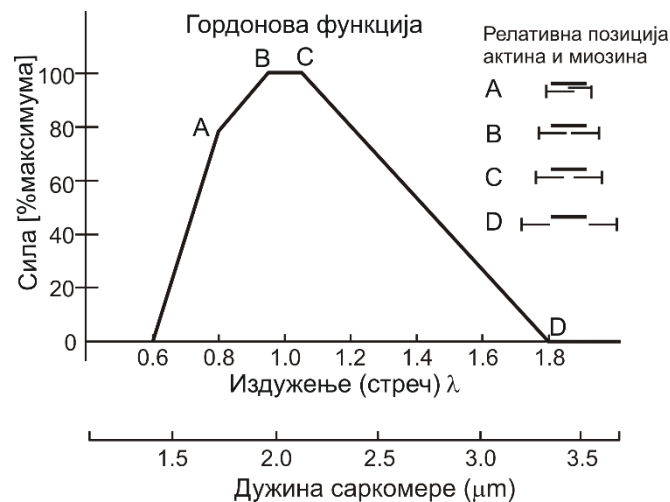
$$\frac{F}{F_0} = \frac{1 - (v / v_0)}{1 + c(v / v_0)}, \quad (3.6)$$

где је

$$c = \frac{F_0}{a}. \quad (3.7)$$

Максимална изометријска сила F_0 зависи од почетне дужине мишића L_0 . Ако је дужина мишића L_0 превелика или премала, изометријска сила ће бити једнака нули. *Gordon* је 1966. године спровео испитивање зависности силе F_0 од дужине L_0 (изражене преко дужине саркомере) на једном мишићном влакну жабе [23]. Добијени однос, такозвана *Гордонова крива*, може се видети на слици (Слика 3.2). Може се уочити да максимална сила не зависи од дужине саркомере уколико је њена дужина између 2.0 и 2.2 μm , односно издужење (однос тренутне и почетне дужине; енг. stretch) у опсегу 0.95-1.05. Када је издужење саркомере изван наведених граница, максимална сила коју мишић може да развије је мања. Уколико је издужење мишића велико, долази до смањења дужине преклапања актинских и миозинских нити, чиме се смањује број могућих попречних мостова између њих, а тиме и способност генерисања силе у мишићу. Са друге стране, ако је скраћење мишића превелико, суседне актинске нити почињу да се преклапају, чиме се међусобно ометају и спречавају настајање попречних мостова.

Максимална брзина v_0 такође зависи од почетне дужине мишића L_0 , али се та зависност може занемарити. Истраживања су показала да и константа c у минималној мери зависи од почетне дужине мишића, што доводи до закључка да је константна a скоро потпуно пропорционална максималној сили F_0 .



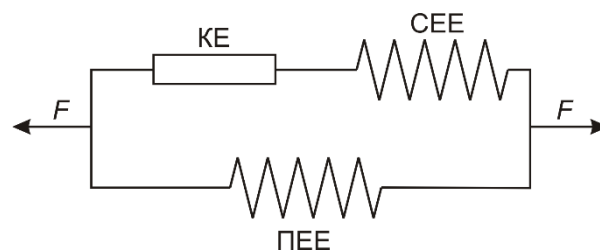
Слика 3.2 Гордонова крива односа максималне силе и издужења, односно дужине саркомере [2].

3.1.2 Хилов трокомпонентни модел

Хилова једначина (3.6) нам је показала само један аспект понашања мишића. Њоме није описан утицај еластичности градивних елемената саркомере, као ни утицај околног пасивног везивног ткива и тетива. *Хиловим трокомпонентним функционалним моделом* описано је механичко понашање мишића које узима у обзир и остале градивне елементе

мишићних влакана и мишића у целини. Према овом моделу мишић се може представити као механички систем који се састоји од три елемента:

- контрактилни елемент (КЕ) – код неактивираниог мишића овај елемент је потпуно истегљив, али када се мишић активира, контрактилни елемент има могућност скраћивања и његово понашање је дефинисано Хиловом једначином (3.6) и Гордоновом кривом (Слика 3.2).
- редни (серијски) еластични елемент (СЕЕ) – представља еластичност актинских и миозинских филамената, као и еластичност тетива. Такође, узима у обзир понашање меких ткива и обезбеђује механизам за акумулирање енергије деформације.
- паралелни еластични елемент (ПЕЕ) – представља пасивну силу везивних ткива (фасција, епимизијум, перимизијум и ендомизијум) и има механичке карактеристике меких ткива. Паралелни елемент генерише пасивну силу приликом издужења или контракције мишића, чак и када контрактилни елемент није активираан.



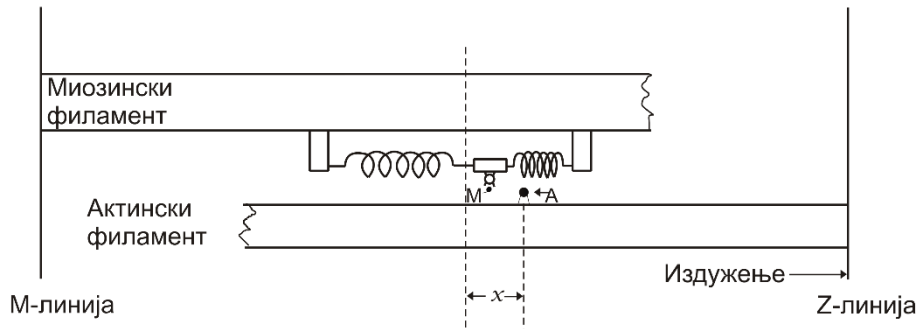
Слика 3.3 Хилов трокомпонентни функционални модел [2].

Хилов модел је током година прошириван новим сазнањима и распоред три компоненте је више пута модификован. Хилов модел је погодан за предвиђање понашања мишића током различитих оптерећења, коришћењем само неколико параметара модела добијених при изотоничким контракцијама. Ипак, Хилов модел не узима у обзир промену карактеристика материјала, као што је крутост мишића, током времена. Због тога није погодан за анализу понашања мишића при сложеним оптерећењима или за моделовање процеса на ћелијском нивоу, али се као рачунски веома ефикасан, уз одређена ограничења, може користити унутар вишескалних модела мишића.

3.2 Хакслијев биофизички модел мишића

Andrew F. Huxley и *Alan Hodgkin* су 1957. године развили биофизички модел који је био основа за сва наредна истраживања у овој области [4]. Треба напоменути да у тренутку дефинисања овог модела нису били познати појмови као што су ротација главе миозина или учествовање попречних мостова у процесу генерисања релативног кретања између филамената. Природа Хакслијевог модела се ослања на динамику попречних мостова, због чега је сама теорија и названа *теорија попречних мостова* [4]. Хаксли је разматрао половину саркомере и сматрао је да су главе миозина за миозински филамент причвршћене помоћу еластичних веза. Слика 3.4 даје шематску репрезентацију модела, на којој се може уочити да је дебели миозински филамент фиксиран у простору за М-линију. Приликом стимулације мишића очекивано је да се миозинске главе вежу на најближе слободно место на актину, услед чега долази до формирања еластичних веза у виду попречних мостова. У том тренутку долази до генерисања активне мишићне силе.

Сила се тада преноси на актински филамент који се том приликом креће ка Z-линији. Процес формирања попречних мостова се понавља услед сталног релативног клизања актинског филамента дуж миозинског и зависи од положаја самих миозинских глава. Том приликом, попречни мостови трпе истезања и скраћивања. Због сталног релативног клизања филамената Хакслијева теорија се назива и *теоријом клизајућих филамената* [4].

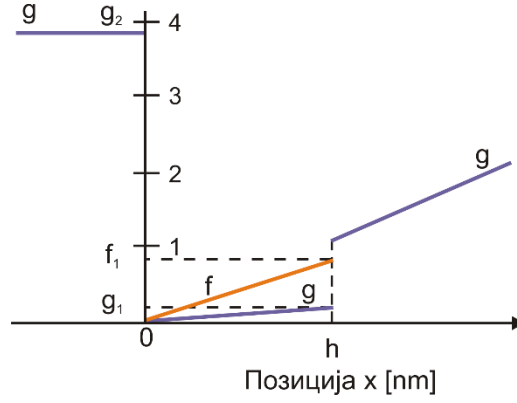


Слика 3.4 Хакслијев модела клизајућих филамената [24].

У случају издужења мишића, актински филамент клизи удесно, дуж миозинског филамента, који је фиксиран за M-линију. Померање главе миозина од њене усправне позиције, у правцу M-линије или Z-линије до активног места A на актинском филаменту, означено је са x и тумачи се као дужина попречног моста. У једном тренутку, миозинска глава може бити везана само за једно активно место актина, при чему је померање ограничено максималним померањем главе миозина, изазваним термалним флукуацијама, h , тако да важи $0 \leq x \leq h$. Уколико дужина попречног моста постане већа од h , долази до раскидања ове везе између филамената. У сваком тренутку је могуће идентификовати да ли је нека миозинска глава закачена или не, и да ли том приликом формира попречни мост дужине x . Вероватноћа да случајно изабрана миозинска глава у тренутку t формира попречни мост дужине x из домена Ω , означена је са $n(x, t)$. Вероватноћа $n(x, t)$ се може тумачити и као удео броја миозинских глава које су у тренутку t закачене на растојању x у односу на укупан број миозинских глава. Овај број зависи од брзине успостављања и раскидања попречних мостова, тако да се континуиран процес стварања и раскидања попречних мостова може формулисати једначином:

$$\frac{dn(x, t)}{dt} = [1 - n(x, t)] f(x) - n(x, t) g(x), \quad \forall x \in \Omega \quad (3.8)$$

где су $f(x)$ и $g(x)$ редом стопе успостављања и раскидања везе између миозина и актина у јединици времена, које зависе од растојања x [25] (Слика 3.5). Вероватноћа успостављања везе је представљена производом удела оних миозинских глава које још увек нису закачене, $1 - n(x, t)$, и стопе успостављања везе, $f(x)$. С друге стране, вероватноћа да се успостављена веза између актина и миозина прекине је дата као $n(x, t) \cdot g(x)$.



Слика 3.5 Стопе успостављања везе, f , (нанџа линија) и раскидања везе, g , (плава линија) између миозина и актина [24].

Хакслијева теорија кинетике попречних мостова се може изразити коришћењем парцијалне диференцијалне једначине над доменом Ω :

$$\frac{\partial n}{\partial t}(x,t) - v \frac{\partial n}{\partial x}(x,t) = \mathcal{N}(n(x,t), x), \quad \forall x \in \Omega \quad (3.9)$$

где је $v = -dx/dt$ брзина клизања филамента актина у односу на филамент миозина (позитивна при контракцији), а

$$\mathcal{N}(n(x,t), x) = [1 - n(x,t)]f(x) - n(x,t)g(x) \quad (3.10)$$

представља брзину промене стања попречних мостова.

Овакав Хакслијев модел мишића током година је претрпео извесне модификације које су се углавном односиле на прецизније дефинисање прелазних стања у оквиру циклуса попречних мостова [9], [26]–[28]. Додатна истраживања су довела до сазнања да танки и дебели филаменти поседују одређени степен еластичности, што првобитни модел није узимао у обзир [10], [18], [29], [30]. У циљу што реалистичнијег описа понашања мишића током издужења, *Zahalak* [31] је увео одређене модификације оригиналног Хакслијевог модела. Увео је минималне промене у дефиницији стопа успостављања и раскидања веза између миозина и актина, тако да је при скраћивању мишића све остало непромењено, док је при издужењу омогућио већу стопу откачињања. Ово је практично реализовано тако што је уведен *Захалак фактор*, f_{Zah} , у случају када је дужина попречног моста x већа од h :

$$\begin{aligned} x < 0 & : f(x) = 0; \quad g(x) = g_2; \\ 0 \leq x \leq h & : f(x) = f_1 x / h; \quad g(x) = g_1 x / h; \\ x > h & : f(x) = 0; \quad g(x) = f_{Zah} g_1 x / h \end{aligned} \quad (3.11)$$

Може се уочити да је у области $x < 0$ дефинисана висока вредност стопе откачињања, $g(x) = g_2$, како би се попречни мостови који су доспели у ову зону брзо прекинули. Постоји извесна стопа откачињања и у области $0 \leq x \leq h$ али је мала у поређењу са негативном облашћу. Ово је суштинска карактеристика модела, која указује на чињеницу да је стопа откачињања која настаје као последица формирања комплекса АТФ-а и

миозина закаченог за актин, осим у случају скраћивања мишића или при великим брзинама издуживања, веома ниска.

3.3 Рачунарска платформа MUSICO

MUSICO (**M**uscle **S**imulation **C**ode) [14] је рачунарска платформа развијена као подршка заједници у изучавању понашања мишића. Има за циљ тумачење експерименталних података, откривање недостатака у тренутном разумевању понашања мишића, као и пружање информација које се могу користити за развој нових хипотеза и осмишљавање специфичних експеримената за њихово тестирање. Структура платформе MUSICO омогућава:

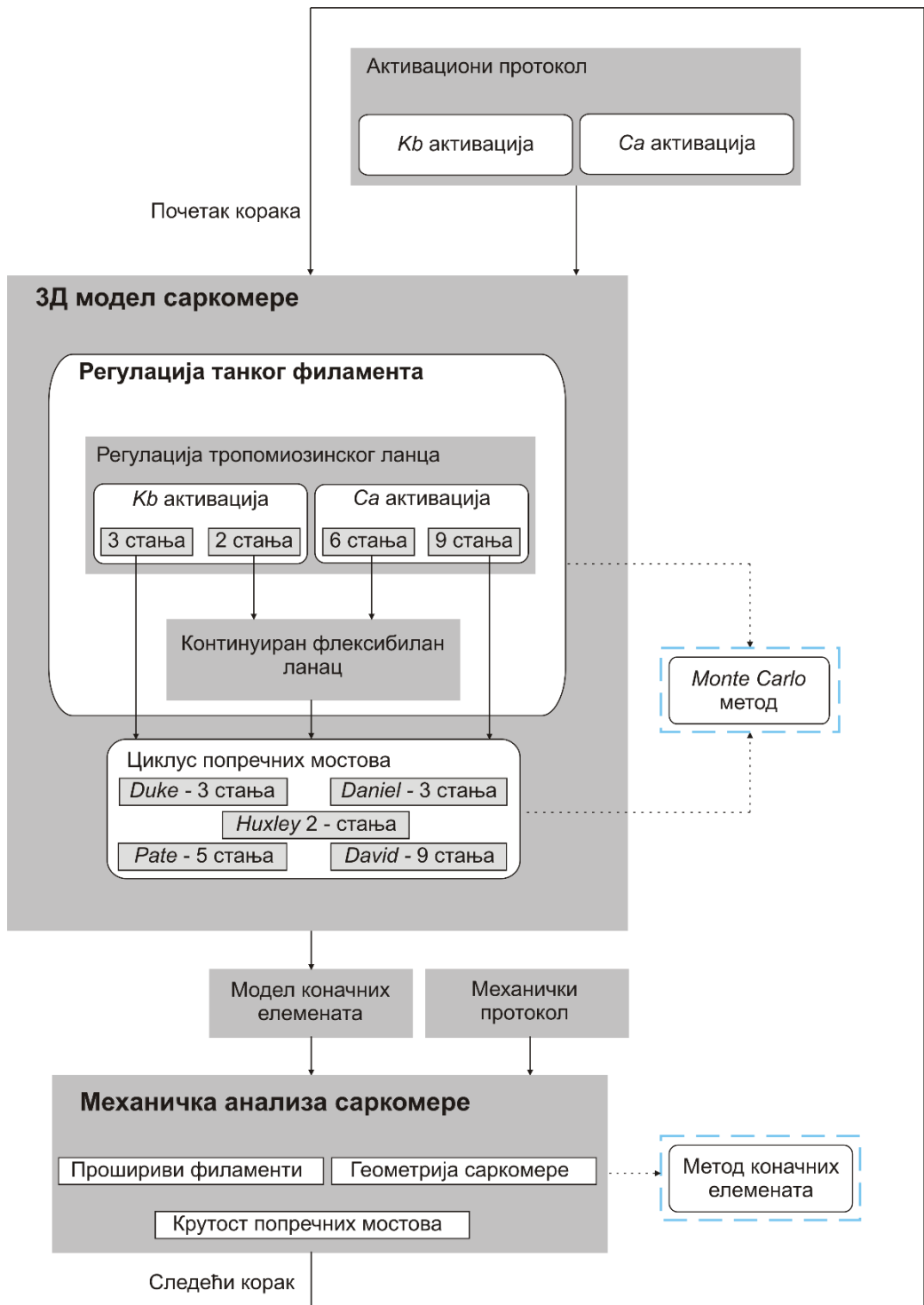
- квантитативну процену ефеката варијација у геометрији саркомере,
- уградњу нових модела који обухватају кинетичке и структурне детаље циклуса попречних мостова,
- детаљније описе регулације танких филамената,
- стицање нових сазнања о улози појединих протеина у функцијама мишића.

За разлику од једнодимензионалног Хакслијевог модела описаног у поглављу 3.2, у оквиру MUSICO платформе је уграђена 3Д структура саркомере са проширивим бројем филамената актина и миозина. Постоји могућност избора различитих интерпретација циклуса попречних мостова, модела регулације танких филамената и протокола биохемијских и механичких оптерећења. Као један од модела који симулира циклус попречних мостова може се изабрати и Хакслијев модел клизајућих филамената. Слика 3.6 приказује модуларну структуру платформе MUSICO, која дозвољава различите комбинације модула. Симулацијама се могу предвидети просторни положаји и повезаности протеина у тренутној конфигурацији саркомере. Такође, могу се добити информације о локалним и глобалним механичким силама и енергији која се емитује, узимајући у обзир тачан број невезаних молекула миозина који могу да формирају попречне мостове само са незаузетим везивним местима на актину у њиховој близини. Модуларна структура платформе омогућава уградњу резултата најновијих истраживања у оквиру одређених модула, без потребе за било каквом променом осталих компоненти, чиме се омогућава брза имплементација и тестирање нових хипотеза и открића.

У оквиру платформе се за описивање актомиозинског циклуса и других хемијских процеса користе парцијалне диференцијалне једначине, као и метод коначних елемената (МКЕ) за израчунавање деформације филамената актина и миозина и силе која се при томе генерише. У једном временском кораку (Слика 3.6) прво се одређују хемијске и механичке промене у саркомери. За одређивање хемијских промена у саркомери одговорни су делови који симулирају циклус попречних мостова и регулацију танког филамента. Имплементирано је више модела који симулирају циклус попречних мостова. Сваки модел је дефинисан скупом стања у којима се може наћи миозинска глава. На промене стања утиче више фактора: вредности параметара модела, просторни углови које заклапа миозинска глава са актинским филаментом и регулација танког филамента. У сваком временском тренутку симулације се одређује вероватноћа преласка главе из једног у друго стање, на основу чега се врши промена стања у коме се свака миозинска глава налази.

Узимајући у обзир геометрију модела са датом конфигурацијом попречних мостова, тренутне крутости филамената и попречних мостова, унутрашње силе које генеришу попречни мостови, као и спољашње утицаје дате механичким протоколом, креира се систем једначина којим се описује механичко понашање модела у посматраном тренутку. Решавањем система добијају се информације о померањима и генерисаним силама унутар саркомере. У сваком кораку се ажурира тренутно стање саркомере и започиње се нови временски тренутак.

У раду [14] аутори су се усредсредили на извођење серије класичних експеримената контракције мишића и њихово поређење како са експериментима, тако и са моделима који само делимично описују процесе на молекуларном нивоу. Иако се због раванске симетрије симулације из практичних разлога најчешће врше само над једном половином саркомере, тиме се не нарушава квалитет решења, јер попречни пресек миофибрила садржи око 500 миозинских и око 1000 актинских филамената који стварају реалну силу која се очекује код мишићних влакана. У раду је такође приказан значај платформе за предвиђање тачног броја попречних мостова и генерисане силе по једном попречном мосту. Због свега наведеног, резултати дати у раду [14] се могу користити у поступку валидације вишескалног модела мишића који представља резултат ове дисертације.



Слика 3.6 Концептуални приказ рачунарске платформе MUSICO. Радни ток у оквиру једног симулационог корака.

4 Вишескални модели мишића

4.1 Поступак изградње вишескалних модела

Вишескално моделовање и симулације су нашле широку примену у разним научним и инжењерским дисциплинама. Иако се вишескални модели базирају на различитим областима примене и имају различиту намену, они се суочавају са бројним заједничким изазовима у погледу конструкције модела, математичке формулације и рачунарске имплементације. Оно што је циљ је изградња заједничког концепта који могу делити различите дисциплине, чиме би се олакшале нове примене вишескалног моделовања. У раду [32] А. Yang је представио кључне аспекте тих заједничких изазова, идентификовао важна питања сваког аспекта и сумирао досадашњи напредак у области вишескалног моделовања.

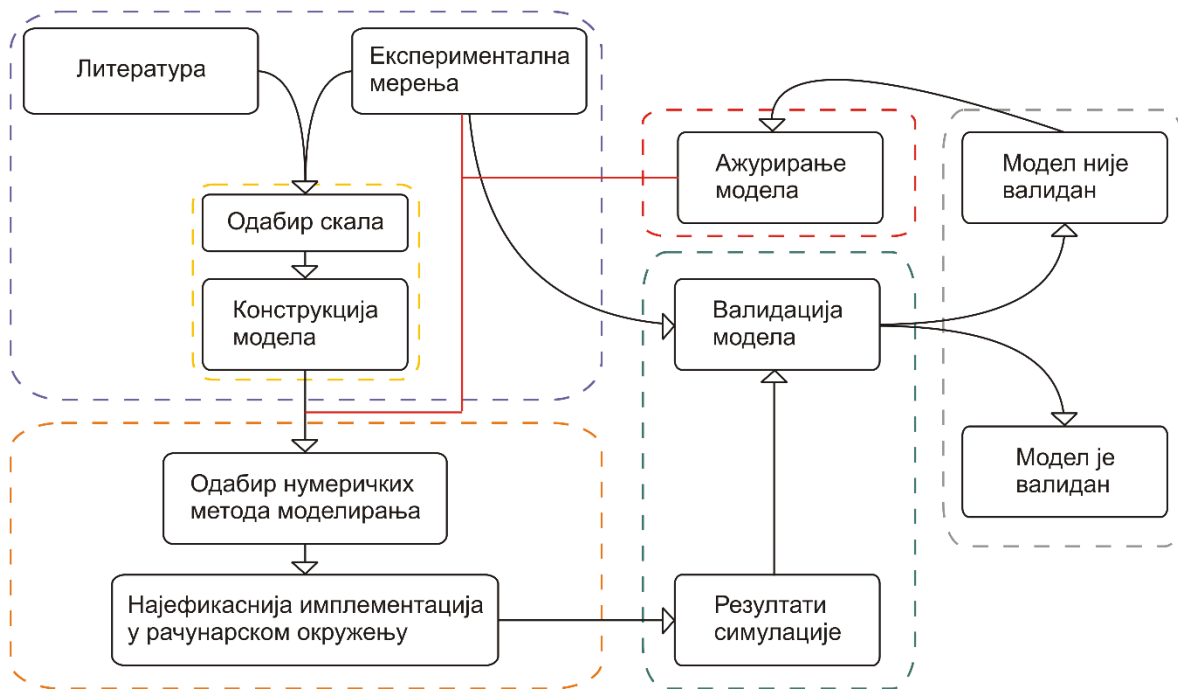
Математички модели представљају скупове математичких релација које се користе за решавање појединих проблема у различитим научним и инжењерским дисциплинама. Њима се дефинише веза између појединих физичких величина у посматраном систему који се моделује. Математички модели су различите природе и поседују различите нивое сложености. За одређени математички модел често постоји низ метода које се могу користити за моделовање у циљу добијања решења које се може даље анализирати или искористити. У зависности од природе система, као и сврхе, треба изабрати модел одговарајућег нивоа сложености и одговарајућег типа решења, тако да се може добити решење прихватљивог квалитета или тачности уз потрошњу разумне количине рачунарских ресурса.

Вишескално моделовање се бави изградњом система који комбинује подмоделе са више скала циљаног система у циљу добијања супериорнијих резултата моделовања или веће рачунске ефикасности, које се тешко могу постићи код једноскалног моделовања. Иако се неке од основних идеја које се тичу вишескалног моделовања могу пратити у раним данима математичког моделовања, ова област истраживања добила је значају тек у последње две деценије. Развој вишескалног моделовања био је мотивисан растућим изазовима у подршци развоју нових производа, процеса и уређаја, као и разумевању сложених система. Оно што је додатно утицало на развој ове области моделовања јесте велика доступност рачунарских ресурса. Овај тренд је посебно примећен код истраживача из различитих дисциплина, као што су хемијски инжењеринг [33], [34], рачунарска механика [35] и биолошке и биомедицинске науке [36]–[39]. Преглед истраживања укључених у развој и примену вишескалних модела дат је у [40]. Заједнички концепти вишескалних модела могу се дефинисати у оквиру теорије општих

система (енг. *general systems theory - GST*) која користи онтолошко моделовање општих система. Овај начин моделовања је детаљно изложен у [32].

Код поступка изградње једног вишескалног модела имамо две врсте проблема:

- на који начин *конструисати модел*, како дефинисати скале
- који *математички модел* одабрати тако да не одступа од реалне слике ван граница толеранције и да даје одговарајући обрадив резултат (Слика 4.1).



Слика 4.1 Шема изградње вишескалног модела, уз валидност добијених резултата и поновно ажурирање модела. Провера вредности параметара преузетих из експерименталних мерења и услова конвергенција нумеричких метода које учествују у моделовању.

У контексту вишескалног моделовања, конструкција модела укључује важне одлуке о томе које скале треба укључити у модел, како моделовати сваку од скала и које везе се постављају између индивидуалних једноскалних модела.

Први корак у конструкцији модела је упознавање са реалним системом који се моделује. То подразумева читање литературе везане за систем, као и проучавање резултата добијених из експеримената. Затим се врши подела система на компоненте које су или подсистеми или самосталне компоненте. Све компоненте које припадају истом нивоу декомпозиције чине једну скалу. Компоненте једне скале могу бити спојене међусобно, или могу бити само део заједничког окружења. Цео систем, а и појединачне скале имају своју структуру. Скале вишег нивоа се називају макроскопске или грубе, док се скале нижег нивоа називају микроскопске или fine. Скале се могу међусобно повезати на тај начин што се неке величине са грубе скале достављају на нижи ниво, до fine скале, и обрнуто. Колико ће неки систем имати нивоа зависи од самих особина система.

Начин конструкције вишескалног модела утиче на то које ће се математичке методе користити за рачунарско моделовање. Многи наглашавају да је најбоље истовремено одредити структуру модела и математичке методе моделовања. Посебан проблем

представљају рачунарски аспекти који се односе на *ефикасност, стабилност и тачност*.

Нумеричке симулације вишескалних модела морају бити имплементирани у одговарајућем рачунарском окружењу. Увођењем вишескалности, нумеричка симулација постаје рачунарски захтевнија. Рачунарско време вишескалне симулације је одређено са два фактора: број временских корака симулације и времена које је потребно за извршавање сваке компоненте његове финије скале. Побољшање се може вршити на нивоу појединачних скала, у смислу што бржег успостављања конвергенције. Са друге стране, значајно убрзање извршавања симулација се може постићи паралелизацијом неких делова прорачуна. Уколико су компоненте финије скале међусобно независне, могуће је извести паралелно извршавање прорачуна свих компоненти, док се прорачун грубље скале може изводити секвенцијално [41]. Постојећи софтверски оквири који могу да подрже паралелно извршавање симулација вишескалних модела најчешће представљају софтвере општије намене и примењују универзалне технике паралелизације.

Приликом спајања скала може доћи до нумеричких проблема који такође могу утицати на рачунарску ефикасност, као и на стабилност нумеричких решења. Ово се односи на одговарајући избор временског корака, на број компоненти скала, или на услов конвергенције нумеричких решења.

На крају битно питање је шта је то што неки вишескални модел чини довољно добром заменом одговарајућег реалног система. Потребно је посматрати разлику између резултата рачунарских симулација вишескалног модела и стварног понашања реалног система. То подразумева проверу исправност моделовања сваке скале. Међутим, експериментални подаци нису увек доступни у свим скалама, и некада није могуће извршити засебну процену за сваку појединачну скалу. Извор грешака може бити неправилна конструкција самог модела, као и неадекватан избор математичких модела. Конструкција подразумева и процену разних параметара који су релевантни за посматрани систем, али ипак приликом експерименталних мерења њихових вредности може доћи до грешке. Уопштени концепт утврђивања тачности је тешко извести, јер се своди на специфичност самог реалног система који се моделује.

На почетку развоја вишескалног моделовања усвајала су се уско специјализована решења за различите области. Међутим, распрострањена примена овог начина моделовања била је мотивација за развој неколико окружења која се могу користити за израду низа модела за потребе одређених заједница. У науци о материјалима, *Doi* [42] је представио платформу за предвиђање карактеристика полимера, која интегрише симулације молекуларне динамике, динамику реакција и интерфејсну динамику. Подаци који се размењују између симулационих структура одговарају стандардном формату података. Такође, корисници система могу да управљају системом и анализирају токове података.

У биологији и биомедицинским наукама изведена су истраживања у оквиру пројекта *VPH/Physiome* [43]. Развијен је механизам који подржава поновну употребу и интеграцију физиолошких модела у свим скалама у распону од протеина до целог тела. Посебно се наглашава стандардизован исказ математичких модела помоћу два описна језика: *CellML* (за биофизичко спајање параметара модела) [44] и *FieldML* (за различита просторна поља) [45]. *CellML* је описана биолошким и биофизичким концептима дефинисаним у *CellMLBio* онтологији [46]. Модели изражени овим стандардним

језицима могу се интегрисати и извршити симулацијским пакетима који подржавају ове стандарде, као што је *OpenCMISS* [47]. Постоји још неколико вишескалних симулатора за моделовање биолошких система наведених у оквиру [48], али су у мањој употреби.

Такође, и у хемијском инжењерству јавила се потреба за вишескалним моделовањем. *Morales-Rodríguez* и *Gani* [49] су представили окружење за развој и симулацију модела хемијског инжењерства на које се може применити концепт вишескалног моделовања.

Развојна окружења у различитим областима вишескалног моделовања и симулација деле неке заједничке концепте, као што су модуларност и стандардизација. Изазов је развити доменски независно софтверско решење које не би само омогућило моделовање система различитих дисциплина, већ и изградњу сложених модела који комбинују неколико различитих дисциплина истовремено.

4.2 Вишескални модели мишића

Комплетни, тродимензионални модели скелетних мишића изучавани су од стране многих аутора у последњих двадесет година [50]–[54]. Дати модели довели су до потпунијег разумевања начина генерисања силе у мишићу. Тродимензионална природа ових модела омогућила је анализирање динамичке промене мишићне активности које се не могу одредити из уобичајених једноскалних модела мишића. Модели се заснивају на принципима механике континуума и резултирају вишескалним моделима код којих дата макроскала не укључује експлицитно информације микроскале, односно ћелијског нивоа. Међутим, те информације су неопходне како би се анализирале промене у својствима мишића које су резултат болести или повреда. Такође, не узимају се у обзир функционалне информације које подразумевају дистрибуцију моторних јединица, брзину отпуштања влакана, локације влакана, геометријске карактеристике, па такви модели не могу да узму у обзир физиолошке промене, као што је, на пример, замор мишића. Унутар оваквих механичких модела замор се може узети у обзир само на феноменолошком нивоу, што је урадио *Böl* у својим истраживањима [55]. Овакав приступ има ограничену употребну вредност уколико се желе изучавати и функционални и физиолошки аспекти заједно са експерименталним студијама.

У новије време, истраживачи су се фокусирали на проширење механичког модела, узимајући у обзир и електрофизиологију. За циљ су имали покретање механике тродимензионалног модела мишића помоћу електростимулација [56], [57], [58], чиме су модели категоризовани као електро-механички вишескални модели скелетних мишића. У њима се посматра однос између акционог потенцијала и активације мишића, док се основни биофизички процеси на ћелијском нивоу симулирају коришћењем феноменолошких модела. На основу идеја које су предложили, *Hill*, *Huxley* и *Bestel* [59], *Makssound* је развио модел мишића који обједињује две скале, макроскалу и микроскалу [60]. Излазна сила и крутост у мишићу се израчунавају на основу односа издужења и напона, док се однос силе и брзине разматра на микроскали. *Smith* [61] је представио програмски оквир за интеграцију електричних, механичких и биохемијских функција срца.

Blemker и др. [52] су изградили модел коначних елемената који је у стању да опонаша основне карактеристике двоглавог мишића надлактица, познатијег као мишић бицепс (*biceps brachii*), у циљу откривања узрока неједнаког скраћивања. Њихов модел представља скуп влакана са попречним изотропним материјалом, где се одзив самог

материјала на истезање израчунава помоћу функције промене енергије. Они подразумевају да је активни напон пропорционалан производу максималног напона који се развије при изометријским условима и нивоа активације, док је зависност дужине влакна и напона пропорционална Гордоновој криви.

Узимајући у обзир све постојеће вишескалне моделе мишића, *O. Röhle*-а и др. [62], [63] су предложили до сада најдеталјнији и најшире примењиван модел. Моделом је описано хемијско-електро-механичко понашање сложених скелетних мишића. За симулацију процеса контракције коришћен је биоелектрични модел дефинисан дифузионим једначинама реакција којима се одређује акциони потенцијал, док је одговор мишићних влакана на такву активацију дефинисан Хакслијевим моделом саркомере [15]. Биоелектрично поље, дефинисано као скуп 1D влакана, уграђено је у 3D мрежу коначних елемената која представља читаву геометрију мишића. Спајање информација између ових елемената извршено је процесом хомогенизације [62]. Захваљујући детаљно уграђеној моторној јединици, модел је погодан за анализу различитих људских покрета [64]. Имплементација *O. Röhle*-овог вишескалног модела користи *OpenCMISS* библиотеку [47], при чему *FieldML* [45] структура врши хомогенизацију.

И поред очигледне предности у односу на постојеће вишескалне моделе мишића, способност предвиђања *O. Röhle*-овог вишескалног модела при неизометријским контракцијама и у прелазним стањима је ограничена. Као и код већине вишескалних модела, однос силе и брзине је имплементиран ослањајући се на Хилов феноменолошки модел, који је **валидан само за изотоничке режиме скраћивања мишића**. За симулације тетаничких контракција, резултујућа сила се множи фактором који је пропорционалан концентрацији попречних мостова, **не узимајући у обзир њихову просторну дистрибуцију и међусобну зависност** [64]. Како би се осигурао однос дужине и напона у мишићу, уграђена је Гордонова крива зависности напона у односу на издужење, **као директан фактор скалирања активног напона**. Гордонова крива је добијена при изометријским условима, па самим тим овакав начин примене **није погодан за изучавање понашања мишића у неким прелазним стањима**.

Промене у структурним и функционалним карактеристикама мишића током неких болести или поремећаја у раду мишића захтевају развој прецизнијег вишескалног модела мишића. Модел мора бити дефинисан тако да омогући симулације прелазних понашања, а не само изометријске и изотоничке контракције. Фино моделована мрежа биофизичких микромодела мора бити дефинисана тако да одсликава специфичне групе моделованог мишићног органа. Поред тога, пошто су симулације у стварним применама, као што су клиничка испитивања, спортска медицина, и слично, ограничене расположивим рачунским ресурсима, модел мора бити осмишљен и имплементиран тако да се симулације могу извршити у разумном временском оквиру.

Главни резултат ове дисертације је дефинисање вишескалног модела мишића којим се у великој мери отклањају наведени недостаци постојећих модела.

5 Примењене нумеричке методе

Математичко моделовање је начин решавања проблема који се појављују у стварном свету, када није могуће вршити експерименте у реалном окружењу или када су такви експерименти економски неисплативи. Циљ моделовања је употреба модела уместо реалног система ради долажења до одређеног сазнања и избегавања грешака над реалним системима. Често анализа добијених резултата треба да обезбеди и ефикасније управљање посматраним системом. Модели, као приближна представа процеса, базирају се на неким претпоставкама. Добре претпоставке су резултат искуства, теоријског знања о одговарајућем реалном систему и захваљујући њима модел се упрошћава уз очување неопходног степена реалистичности. Претпоставке зависе од циља анализе, и не смеју да уносе грешке које би довеле до значајних одступања од коректних резултата и закључака. С обзиром да њихов утицај на квалитет модела може бити критичан, све уведене претпоставке треба навести као саставни део модела.

Код моделовања мишића, модел мишића је дефинисан као скуп математичких једначина које се користе за предвиђање силе генерисане као одговор на неке промене у активацији мишића и спољном оптерећењу, регулисаних преко вредности параметара модела. Вишескални модел мишића захтева избор одговарајућих нумеричких метода које омогућавају моделовање како на макроскали, тако и на микроскали. Метод коначних елемената је један од најшире коришћених метода када је у питању моделовање феномена на макроскали, док моделовање микромодела зависи од нивоа посматраних детаља и саме поставке математичких једначина којима се они описују.

У оквиру овог поглавља биће описане математичке и рачунарске методе коришћене за дефинисање КЕ-Хаксли вишескалног модела, који представља главни резултат ове дисертације.

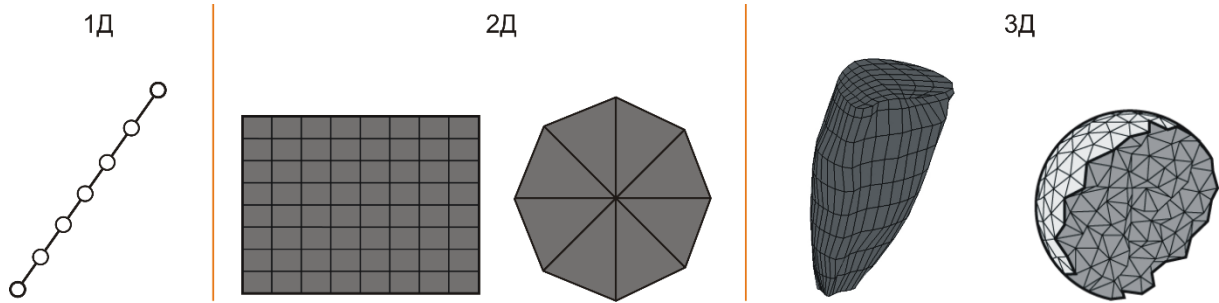
5.1 Метод коначних елемената

Метод коначних елемената (МКЕ) је нумеричка процедура за решавање система парцијалних диференцијалних једначина, којима се описују различити физички закони. Може се користити за решавање широког спектра проблема из инжењерских области и дизајна. Употребом МКЕ се врши анализа конструкција, рачунају температура поља, ток флуида, транспорт маса, итд. Данас је то вероватно један од најопштијих нумеричких метода примењен у готово свим областима науке и технике. Применом МКЕ се у зависности од проблема који се решава добијају одговарајуће резултујуће величине. У случају решавања механичких проблема, као резултат анализе деформисања одређене

структуре се очекују померања и напони у чворовима и елементима којима је структура моделована. Померања и напони су последица деловања спољашњег оптерећења, а у случају активних материјала, као што је мишићно ткиво, они могу настати и дејством унутрашње активације. Сличан принцип се може применити и на проблеме код којих је потребно пратити промене температуре, притиска, брзине, електричног набоја, и слично.

Развој области коначних елемената почео је у првој половини прошлог века, када је *Hrennikoff* [65] овај метод примењивао на проблеме структурне и напонске анализе. Даља истраживања су била усмерена на топологију и геометрију структура које се анализирају, а озбиљан напредак је начињен применом МКЕ у авионској индустрији. Матрице су одиграле важну улогу у развоју МКЕ, посебно због њихове једноставне примене у методи сила и деформација, због чега саме методе постају погодне за примену на рачунарима. Половином шездесетих, уследило је решавање парцијалних диференцијалних једначина коришћењем мреже троугаоних елемената. Након тога се уводи појам доње и горње апроксимације. Основни концепт МКЕ поставили су *Argyris* [66], *Turner* [67] и *Clough* [68]. 1970. године почела је примена МКЕ на еуклидске просторе и подручје нелинеарне анализе, као и на моделовање многих реалних система [69]. Због шире примене, развој саме методе ишао је у правцу тачности апроксимација и конвергенције решења. МКЕ се заједно са развојем рачунара све брже развијала што је омогућило решавање великих проблема сложене геометрије и оптерећења.

У већини случајева структуре које се описују су сложене природе, компликоване геометрије и изложене варијабилним оптерећењима, због чега се решење не може одредити аналитичким путем, већ је потребно користити одговарајуће нумеричке методе. МКЕ се заснива на физичкој дискретизацији посматраног домена. На пример, решеткасте структуре се дискретизују на линијске елементе – штапове. Плочасти, односно 2Д објекти могу се поделити на површинске елементе облика троугла или правоугаоника. Код 3Д објеката поделом се добијају различити полиедри (Слика 5.1). Основу анализе чини управо елемент добијен дискретизацијом који се зове *коначни елемент*, чије понашање се може описати тачно или приближно тачно. Коначни елемент није инфинитезималних димензија, већ коначних, због чега је и добио дати назив. Сама дискретизација домена дуго је била лимитирајући фактор, све до појаве аутоматских генератора мрежа. Пре тога дискретизација је вршена ручно, што је било напорно код великих модела, а често и нетачно. Највећи број метода за аутоматско генерисање мреже предложен је 1988. од стране *He-Lo-a* [70]. Стање посматраних величина унутар коначних елемената је описано алгебарским једначинама, чиме је описано и стање домена у целини. Посматрани домен се представља коначним бројем елемената, чиме је број степени слободе, па самим тим и број једначина које је потребно решити, ограничен.



Слика 5.1 Модел дискретизовани на 1Д, 2Д и 3Д коначне елементе.

Посебан задатак представља креирање модела који најбоље апроксимира одговарајући проблем, узимајући у обзир да број коначних елемената за један проблем може бити произвољно велики. Избор најбољег дискретног модела великим делом зависи од инжењерске праксе и познавање суштине разматраног проблема. Оптималан број елемената у посматраном моделу често зависи и од индивидуалне процене. Оно што је неопходно је да подела буде довољно фина да би резултати симулације били блиски реалним, али да при томе број елемената не буде превелики, како би се смањила комплексност прорачуна. У подручјима великих геометријских промена или наглих промена у пољу посматране величине пожељно је користити мале елементе, док се велики елементи користе тамо где су промене мале или их уопште нема.

Коначни елементи су међусобно повезани у одређеном броју тачака, које се називају *чворовима*. У случају структурне анализе циљ је одредити померања у чворовима услед неког оптерећења. Код решавања конкретних проблема, неопходан услов је да су елементи повезани у чворовима, дуж страница или одговарајућих површина како пре, тако и после деловања оптерећења, мада се и од овога може одступити у случају структурних промена као што су појава прелина у материјалу и слично. Уколико су карактеристике материјала и оптерећења модела познати, на основу задатих вредности сила и померања у појединим чворовима и елементима могу се одредити напон и деформација за било који други чвор и елемент посматраног модела. Непознати напони и деформације се одређују на основу једначина које описују релације међу чворним величинама и заједно чине систем једначина које се најчешће решава итеративно.

Међусобни односи елемената су дефинисани једначинама равнотеже и везом између сила у чворовима и чворних померања. Уколико сматрамо да реално тело које је представљено мрежом коначних елемената трпи различита оптерећења током неког временског периода, поменути равнотежна релација се може дефинисати као:

$${}^t \mathbf{F}^s - {}^t \mathbf{F}^u = \mathbf{0} \quad (5.1)$$

где је ${}^t \mathbf{F}^s$ вектор спољашњих чворних сила у конфигурацији у тренутку t и ${}^t \mathbf{F}^u$ вектор унутрашњих чворних сила које одговарају напонима елемената у датој конфигурацији. Према томе, први вектор се може изразити као

$${}^t \mathbf{F}^s = {}^t \mathbf{F}_C^s + {}^t \mathbf{F}_P^s + {}^t \mathbf{F}_Z^s \quad (5.2)$$

где су ${}^t \mathbf{F}_C^s$, ${}^t \mathbf{F}_P^s$ и ${}^t \mathbf{F}_Z^s$ вектори чворних, површинских и запреминских сила редом.

Услови равнотеже дати једначином (5.1) морају бити задовољени током читавог временског периода унутар кога посматрано тело трпи оптерећење. Услед померања тела

долази до нелинеарних промена у самој геометрији и у материјалним карактеристикама. Најчешћи задатак који се поставља јесте одређивање напона и померања при тачно одређеном оптерећењу или у одговарајућем временском тренутку. Да би се овај задатак решио, није довољно познавати само конфигурацију претходног временског корака, већ комплетну историју деформисања. Најпогоднији нумерички метод за решавање овог проблема је инкрементална шема *корак по корак* [71].

Инкрементална шема *корак по корак* се заснива на посматрању подинтервала посматраног временског интервала. Може се претпоставити да су сви подинтервали истог, адекватно одабраног трајања Δt . Друга претпоставка се односи на познавање конфигурације на почетку подинтервала, у тренутку t . Дате претпоставке омогућавају испуњавање услова равнотеже на крају сваког подинтервала, у тренутку $t + \Delta t$, што се може записати као

$${}^{t+\Delta t}\mathbf{F}^s - {}^{t+\Delta t}\mathbf{F}^u = \mathbf{0}. \quad (5.3)$$

Може се претпоставити да је

$${}^{t+\Delta t}\mathbf{F}^u = {}^t\mathbf{F}^u + \Delta\mathbf{F}^u \quad (5.4)$$

где је $\Delta\mathbf{F}^u$ прираштај унутрашњих сила у односу на конфигурацију у претходном тренутку t . Дати вектор се може приближно одредити као:

$$\Delta\mathbf{F}^u \approx {}^t\mathbf{K}\Delta\mathbf{U} \quad (5.5)$$

где вектор $\Delta\mathbf{U}$ прираштај померања у чворовима, док тангентна матрица ${}^t\mathbf{K}$ говори о геометријским и материјалним карактеристикама тела у тренутку t и може се изразити као:

$${}^t\mathbf{K} = \frac{\partial {}^t\mathbf{F}^u}{\partial {}^t\mathbf{U}} \quad (5.6)$$

На основу једначина (5.3), (5.4) и (5.5) може се извести да је

$${}^t\mathbf{K}\Delta\mathbf{U} = {}^{t+\Delta t}\mathbf{F}^s - {}^t\mathbf{F}^u \quad (5.7)$$

Уколико се једначина (5.7) реши по променљивој $\Delta\mathbf{U}$ могу се одредити приближна померања у конфигурацији која одговара тренутку $t + \Delta t$

$${}^{t+\Delta t}\mathbf{U} \approx {}^t\mathbf{U} + \Delta\mathbf{U}. \quad (5.8)$$

Тангентна матрица, наведена у (5.5), је од пресудног значаја за проналажење решења геометријски нелинеарних проблема. Да би се повећала тачност линеаризоване апроксимације, инкрементална метода се комбинује са итеративном методом у циљу конвергирања ка тачном решењу на крају временског корака.

Метод који се користи за реализацију итеративног поступка је *Newton-Raphson* [71]. До равнотеже на крају сваког временског инкремента се долази итеративним поступком, линеаризацијом око стања које одговара претходно уравнотеженом инкременту спољашњег оптерећења. У свакој итерацији, померања чворова изазивају

неуравнотежене чворне силе, које је изнова потребно уравнотежити новим померањима у наредној итерацији:

$$\begin{aligned} {}^{t+\Delta t}\mathbf{K}^{(i-1)}\Delta\mathbf{U}^{(i)} &= {}^{t+\Delta t}\mathbf{F}^s - {}^{t+\Delta t}\mathbf{F}^{u(i-1)} \\ {}^{t+\Delta t}\mathbf{U}^{(i)} &= {}^{t+\Delta t}\mathbf{U}^{(i-1)} + \Delta\mathbf{U}^{(i)} \end{aligned} \quad (5.9)$$

где је $i = 1, 2, \dots$ редни број итерације. Почетни услови од којих се започиње итеративни поступак у временском кораку $t + \Delta t$ се преузимају из тренутка t

$${}^{t+\Delta t}\mathbf{U}^{(0)} = {}^t\mathbf{U}; \quad {}^{t+\Delta t}\mathbf{K}^{(0)} = {}^t\mathbf{K}; \quad {}^{t+\Delta t}\mathbf{F}^{u(0)} = {}^t\mathbf{F}^u \quad (5.10)$$

Итерацијама се конвергира ка тачном решењу, које обезбеђује равнотежу унутрашњих и спољашњих сила, што значи да се тежи томе да вектор ${}^{t+\Delta t}\mathbf{F}^s - {}^{t+\Delta t}\mathbf{F}^{u(i-1)}$ буде што ближи нули. Ово се врши ажурирањем тангенте матрице ${}^{t+\Delta t}\mathbf{K}^{(i-1)}$ и вектора унутрашњих сила ${}^{t+\Delta t}\mathbf{F}^{u(i-1)}$ у свакој итерацији на основу померања чворова ${}^{t+\Delta t}\mathbf{U}^{(i-1)}$ и поновним решавањем система једначина.

Примењена је тотална Лагранжова (ТЛ) формулација која се увек ослања на конфигурацију у иницијалном тренутку [72]. Поступак одређивања вектора унутрашњих сила ${}^{t+\Delta t}\mathbf{F}^{u(i-1)}$ и тангенте матрице ${}^{t+\Delta t}\mathbf{K}^{(i-1)}$ дат је релацијама

$${}^{t+\Delta t}\mathbf{F}^{u(i-1)} = \int_{{}^{t+\Delta t}\mathcal{V}^{(i-1)}} \left({}^{t+\Delta t}\mathbf{B}_L^T {}^{t+\Delta t}\hat{\mathbf{S}} \right)^{(i-1)} dV \quad (5.11)$$

$${}^{t+\Delta t}\mathbf{K}^{(i-1)} = \int_{{}^{t+\Delta t}\mathcal{V}^{(i-1)}} \left({}^{t+\Delta t}\mathbf{B}_L^T {}^{t+\Delta t}\mathbf{C} {}^{t+\Delta t}\mathbf{B}_L \right)^{(i-1)} dV + \int_{{}^{t+\Delta t}\mathcal{V}^{(i-1)}} \left({}^{t+\Delta t}\mathbf{B}_{NL}^T {}^{t+\Delta t}\mathbf{S} {}^{t+\Delta t}\mathbf{B}_{NL} \right)^{(i-1)} dV \quad (5.12)$$

где је ${}^{t+\Delta t}\hat{\mathbf{S}}^{(i-1)}$ други Пиола-Кирхофов (енг. *2nd Piola-Kirchhoff*) напон, ${}^{t+\Delta t}\mathbf{C}^{(i-1)}$ тангентна конститутивна матрица, ${}^{t+\Delta t}\mathbf{V}^{(i-1)}$ је запремина коначног елемента, ${}^{t+\Delta t}\mathbf{S}^{(i-1)}$ матрица другог Пиола-Кирхофовог напона, ${}^{t+\Delta t}\mathbf{B}_L^{(i-1)}$ и ${}^{t+\Delta t}\mathbf{B}_{NL}^{(i-1)}$ редом линеарна и нелинеарна матрица извода интерполационих функција дефинисане детаљно у књизи [71] у оквиру нелинеарне анализе у механици солида. Последња позната конфигурација мишића током равнотежних итерација у оквиру једног временског корака означена је са $(i-1)$, док се $t + \Delta t$ односи на текући временски тренутак.

Структура матрица неопходних за решавање једначина (5.11) и (5.12) дата је у оквиру Додатка 10.3.

Newton-Raphson итеративна шема [73]

- 1 Иницијализација $t = 0$ и Δt иницијализовано на одговарајућу вредност
- 2 Иницијализација конфигурације у тренутку $t + \Delta t$
 $i = 0$
 ${}^{t+\Delta t}\mathbf{F}^{u(0)} = {}^t\mathbf{F}^u, \quad {}^{t+\Delta t}\mathbf{K}^{(0)} = {}^t\mathbf{K}, \quad {}^{t+\Delta t}\mathbf{U}^{(0)} = {}^t\mathbf{U}$

3 Итерација i

$$i = i + 1$$

$${}^{t+\Delta t} \mathbf{K}^{(i-1)} \Delta \mathbf{U}^{(i)} = {}^{t+\Delta t} \mathbf{F}^s - {}^{t+\Delta t} \mathbf{F}^{u(i-1)}$$

$${}^{t+\Delta t} \mathbf{U}^{(i)} = {}^{t+\Delta t} \mathbf{U}^{(i-1)} + \Delta \mathbf{U}^{(i)}$$

4 Критеријуми конвергенције

$$\left\| {}^{t+\Delta t} \mathbf{F}^s - {}^{t+\Delta t} \mathbf{F}^{u(i)} \right\| \leq \varepsilon_F \left\| {}^{t+\Delta t} \mathbf{F}^s - {}^t \mathbf{F}^u \right\| - \text{критеријум силе}$$

$$\left\| \Delta \mathbf{U}^{(i)} \right\| \leq \varepsilon_D \left\| {}^{t+\Delta t} \mathbf{U}^{(i)} \right\| - \text{критеријум померања}$$

$$\Delta \mathbf{U}^{(i)T} \left({}^{t+\Delta t} \mathbf{F}^s - {}^{t+\Delta t} \mathbf{F}^{u(i)} \right) \leq \varepsilon_E \Delta \mathbf{U}^{(1)T} \left({}^{t+\Delta t} \mathbf{F}^s - {}^t \mathbf{F}^u \right) - \text{критеријум енергије}$$

5 Уколико неки од критеријума конвергенције није задовољен, процедура се понавља од **3. корака**.

- У супротном, започиње се иницијализација конфигурације за нови временски тренутак (**2. корак**)
- Инкрементални поступак се прекида уколико тренутни временски тренутак има већу вредност од краја посматраног интервала

5.2 Метод карактеристика

Метод карактеристика се може назвати „пре-рачунарским“ методом, због активне примене пре времена рачунара. Белгијски хидрауличар *Massau* је још 1889. године применио овај метод при решавању проблема речне хидраулике, односно, пропагације таласа у отвореним токовима. У то доба је коришћена графичка репрезентација. Данас се примењује за решавање многих инжењерских проблема [74], [75].

Метод карактеристика се може назвати техником решавања хиперболичких парцијалних диференцијалних једначина. Углавном се примењује на једначине првог реда, иако је примењив на све типове хиперболичких једначина. Метод укључује одређивање посебних кривих, које се називају карактеристичним кривама, чиме хиперболичке парцијалне диференцијалне једначине постају обичне диференцијалне једначине. Добијено решење дуж карактеристичних кривих постаје и решење почетне једначине.

У сврху објашњења саме методе, посматран је општи облик хиперболичке једначине првог реда

$$a(x, y, u) \frac{\partial u}{\partial x} + b(x, y, u) \frac{\partial u}{\partial y} = c(x, y, u), \quad (5.13)$$

где је u функција од x и y , док су коефицијенти a , b и c функције од x , y и u али не и од $\frac{\partial u}{\partial x}$ и $\frac{\partial u}{\partial y}$. Може се претпоставити да је могуће решење једначине (5.13) облика

$u = u(x, y)$, чиме је графички приказ $u = u(x, y)$ површ S у оквиру \mathbf{R}^3 . Такође, решење једначине може бити представљено као $f(x, y, u) = 0$, одакле је $f(x, y, u) = u(x, y) - u$. Нека је вектор нормалан на површ $f(x, y, u) = 0$ означен са ∇f . Тада је вектор нормалан на површ S дат једначином:

$$\nabla f = \frac{\partial f}{\partial x} \hat{i} + \frac{\partial f}{\partial y} \hat{j} + \frac{\partial f}{\partial u} \hat{k} = \frac{\partial u(x, y)}{\partial x} \hat{i} + \frac{\partial u(x, y)}{\partial y} \hat{j} - \frac{\partial u}{\partial u} \hat{k} \equiv \left(\frac{\partial u}{\partial x}, \frac{\partial u}{\partial y}, -1 \right) = (u_x, u_y, -1) \quad (5.14)$$

Дати вектор $(u_x, u_y, -1)$ представља нормалан вектор у било којој тачки решења. Ако се уведе вектор поља $\bar{A} = a\hat{i} + b\hat{j} + c\hat{k}$, где су a , b и c коефицијенти једначине (5.13), тада се једначина (5.13) може записати као $\bar{A} \cdot \nabla f = 0$, или

$$(a\hat{i} + b\hat{j} + c\hat{k}) \cdot \left(\frac{\partial u}{\partial x} \hat{i} + \frac{\partial u}{\partial y} \hat{j} - \hat{k} \right) = 0, \quad (5.15)$$

или

$$(a, b, c) \cdot (u_x, u_y, -1) = 0. \quad (5.16)$$

Једначина (5.16) показује да су вектори (a, b, c) и $(u_x, u_y, -1)$ ортогонални, због чега је вектор $(u_x, u_y, -1)$ нормалан на површ S . Може се закључити да је вектор (a, b, c) тангентни вектор површи S у свакој тачки (x, y, u) , којим је дефинисан тзв. *карактеристичан правац*. Овим мора бити задовољен још један услов:

$$\bar{A} \times d\bar{s} = \begin{vmatrix} \hat{i} & \hat{j} & \hat{k} \\ a & b & c \\ dx & dy & du \end{vmatrix} = 0 \quad (5.17)$$

где је $d\bar{s} = dx\hat{i} + dy\hat{j} + du\hat{k}$ дужина дужи карактеристичног правца \bar{A} на површи S . На основу (5.17) важи једнакост:

$$(bdu - cdy)\hat{i} + (cdx - adu)\hat{j} + (ady - bdx)\hat{k} = 0. \quad (5.18)$$

На основу дате једнакости изведена је *Langrange-Charpit*-ова канонска једначина:

$$\frac{dx}{a} = \frac{dy}{b} = \frac{du}{c} \quad (5.19)$$

Решење једначине се може изразити описом тангенте равни у односу на нагиб површи

$$\frac{du}{dx} = \frac{c}{a} \quad \text{и} \quad \frac{du}{dy} = \frac{c}{b} \quad (5.20)$$

или као

$$\frac{dx}{dy} = \frac{a(x, y, u)}{b(x, y, u)}. \quad (5.21)$$

Једначина (5.21) дефинише читаву фамилију кривих (које зависе од u) које леже у простору решења (x, y, u) . Наведене криве се називају *карактеристикама*, док се једначине (5.20) и (5.21) називају *карактеристичним једначинама*.

За решавање једначине (5.20) неопходан је итеративан поступак. На почетку се претпостави да је вредност u позната у N тачака $T_l^{(1)}$ ($l=1, \dots, N$) почетне криве L равни (x, y) , при чему крива L не мора бити карактеристика. Затим се свакој тачки $T_l^{(1)}$ придружује једна карактеристика C_l . Свака придружена карактеристика C_l се апроксимира дужима $T_l^{(i)}T_l^{(i+1)}$ ($i=1, 2, \dots$), при чему тачке $T_l^{(i)}$ ($l=1, \dots, N$) леже на кривој C_l . Претпоставимо да $x_l^{(i)}$ представља вредност променљиве x у тачки $T_l^{(i)}$ криве C_l . Аналогно, $y_l^{(i)}$ и $u_l^{(i)}$ представљају вредности променљивих y и u у тачки $T_l^{(i)}$ криве C_l . Исте нотације се користе и за коефицијенте a , b и c једначине (5.13). Алгоритам се своди на интеграцију од $T_l^{(i)}$ до $T_l^{(i+1)}$ на кривој C_l наведеним итеративним поступком.

Итеративна шема методе карактеристика

1 Коефицијенти a , b и c у тачки $T_l^{(i)}$ су израчунати на основу једначине (5.13)

2 Претпоставити да је $x_l^{(i+1)}$ познато и израчунати $y_l^{(i+1)}$ и $u_l^{(i+1)}$ на основу (5.20)

$$\begin{aligned} a_l^{(i)} \left(y_l^{(i+1)} - y_l^{(i)} \right) - b_l^{(i)} \left(x_l^{(i+1)} - x_l^{(i)} \right) &= 0, \\ c_l^{(i)} \left(x_l^{(i+1)} - x_l^{(i)} \right) - a_l^{(i)} \left(u_l^{(i+1)} - u_l^{(i)} \right) &= 0. \end{aligned} \quad (5.22)$$

3 Коефицијенти a , b и c у тачки $T_l^{(i+1)}$ су израчунати на основу вредности $x_l^{(i+1)}$, $y_l^{(i+1)}$ и $u_l^{(i+1)}$ и једначине (5.13)

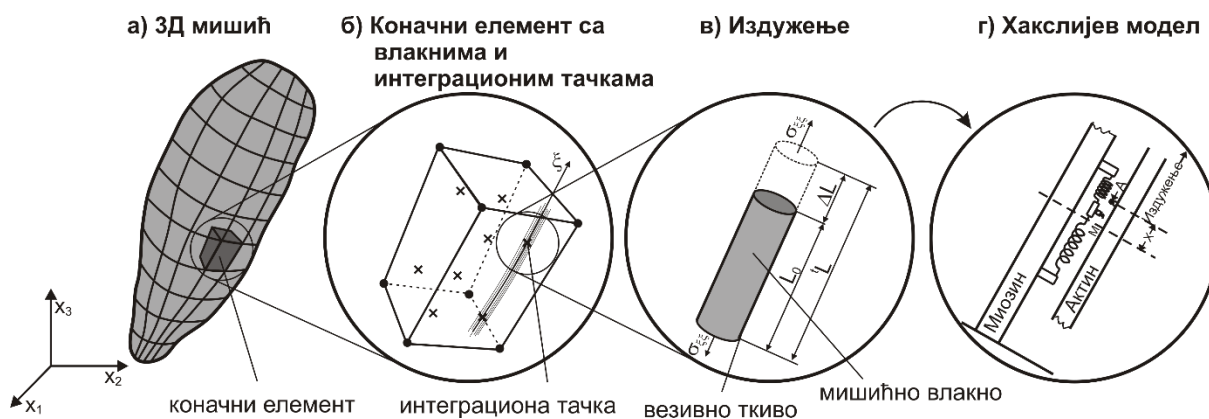
4 Кориговане вредности променљивих $y_l^{(i+1)}$ и $u_l^{(i+1)}$ се израчунавају на основу другачијег записана једначине (5.22)

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \left(a_l^{(i+1)} + a_l^{(i)} \right) \left(y_l^{(i+1)} - y_l^{(i)} \right) - \frac{1}{2} \left(b_l^{(i+1)} + b_l^{(i)} \right) \left(x_l^{(i+1)} - x_l^{(i)} \right) &= 0, \\ \frac{1}{2} \left(c_l^{(i+1)} + c_l^{(i)} \right) \left(x_l^{(i+1)} - x_l^{(i)} \right) - \frac{1}{2} \left(a_l^{(i+1)} + a_l^{(i)} \right) \left(u_l^{(i+1)} - u_l^{(i)} \right) &= 0. \end{aligned} \quad (5.23)$$

5 Уколико тражене вредности $y_l^{(i+1)}$ и $u_l^{(i+1)}$ **не задовољавају дату прецизност** процедура се понавља од **3. корака**.

6 Вишескални модел мишића КЕ-Хаксли

У складу са напорима да се креира вишескални модел мишића којим би се надокнадили недостаци постојећих модела, наведени у оквиру Поглавља 4.2, у оквиру ове дисертације развијен је модел КЕ-Хаксли [24], код кога је геометрија мишића на макроскали представљена мрежом коначних елемената, док се активна сила и тренутна својства мишића у свакој тачки интеграције израчунавају на основу Хакслијевог кинетичког модела. При томе се комуникација између скала обавља двосмерно. Функционално понашање мишића је моделовано као биомеханички систем са ортотропним карактеристикама материјала, при чему се узимају у обзир и материјална и геометријска нелинеарност.



Слика 6.1 Моделовање контракције мишића на више скала. а) КЕ макромодел; б) главни правац ξ мишићног влакна заједно са интеграционом тачком КЕ; в) издужење мишића, ΔL , под напором, $\sigma_{\xi\xi}$, док су L и L_0 редом, текућа и почетна дужина мишића; г) Хакслијев кинетички модел мишића [24].

Слика 6.1 приказује произвољан 3Д модел мишића (Слика 6.1а), са издвојеним КЕ коме је придружено мишићно влакно чији је главни правац дефинисан јединичним вектором ξ (Слика 6.1б). Укупан напон $\sigma_{\xi\xi}$ (Слика 6.1в), придружен мишићном влакну зависи од промене дужине мишићног влакна ΔL или релативне дужине мишићног влакна (стреча) λ_{ξ} . Он обухвата одговарајуће компоненте тензора активног σ_a и пасивног σ_p напона. Однос укупног напона и стреча, $\sigma_{\xi\xi} - \lambda_{\xi}$, представља конститутивну релацију

мишићног влакна, која се одређује на микроскали, Хакслијевим кинетичким моделом, и придружује одговарајућој интеграционој тачки КЕ (Слика 6.1г).

На макроскопској скали, крутост у мишићу и активни напон директно доприносе локалним конститутивним релацијама и равнотежи сила. Поред тога, глобална равнотежа обухвата и материјалне карактеристике неконтрактилних мишићних компоненти и околног везивног ткива. Локалне карактеристике мишићног ткива придружене су интеграционим тачкама сваког елемента мреже коначних елемената (Слика 6.1б) и тако искоришћене за израчунавање деформације целог мишића и генерисане силе. Конфигурација мишића у датом тренутку се добија уравнотежавањем унутрашњих и спољашњих сила у оквиру инкрементално-итеративне шеме. Спољашње силе се дефинишу као оптерећења, док се унутрашње силе израчунавају на основу две компоненте напона: активне, која се добија на основу циклуса попречних мостова; и пасивне, која представља отпор пасивних делова сакромере и околног везивног ткива деформисању мишића.

Способност мишића да генерише силу и тренутну крутост, које се базирају на формираним попречним мостовима, одређена је променама стања на молекуларном нивоу. Математичка формулација генерисања силе на микроскали представљена је парцијалним диференцијалним једначинама [76]. Решавањем ових једначина одређује се функција густине вероватноће актомиозинских веза, која се користи за израчунавање тренутног активног напона и крутости у мишићу.

У оквиру сваке итерације једног временског корака, микромодел ажурира тренутне материјалне карактеристике и одређује активни напон у интеграционој тачки сваког коначног елемента. Информација коју микромодел добија са макроскале јесте локално издужење λ , и брзина издужења $\dot{\lambda}$, у датој интеграционој тачки. Те информације се на микроскали преводе у промену дужине половине саркомере и брзину њеног скраћивања, што су основне полазне величине неопходне за прорачуне у оквиру модела клизајућих филамената.

У оквиру овог поглавља биће детаљно описана имплементација Хакслијевог микромодела, макромодела коначних елемената, као и начин њиховог повезивања и размене информација између ове две скале.

6.1 Хакслијев микромодел

Микроскала вишескалног модела мишића који је резултат ове дисертације моделована је коришћењем Хакслијевог модела попречних мостова [4]. Контракција мишића се постиже релативним клизањем филамената актина у односу на филамент миозина, услед чега се генерише сила у еластичним везама (попречним мостовима) између датих филамената. Ове молекуларне силе, делујући на миозинске и актинске филаменте, стварају активан напон и крутост мишићних влакана.

Цео поступак генерисања силе зависи од континуираног процеса успостављања и раскидања попречних мостова, што је објашњено у Поглављу 3.2. Хакслијева теорија попречних мостова изражена је парцијалном диференцијалном једначином (3.9). Дата једначина припада групи хиперболичких диференцијалних једначина првог реда и као

таква може се решити коришћењем методе карактеристика, детаљно описане у Поглављу 5.2.

Ослањајући се на методу карактеристика, једначина (3.9) се може изразити као

$$\frac{dx}{v} = \frac{dt}{1} = \frac{dn}{\mathcal{N}} \quad (6.1)$$

дуж карактеристике C у равни (x, t) која задовољава обичну диференцијалну једначину.

Како је померање главе миозина од њене аксијалне позиције до активног места на актину означено са x , x оса је дискретизована на l сегмената дужине Δx , како би се одредиле позиције укупно $l+1$ карактеристика. Број карактеристика је изабран тако да буде довољан да покрије помак области закачињања, током максималног скраћивања и издуживања мишића. Довољан број карактеристика у већини спроведених симулација био је између 3000 и 7000, зависно од услова оптерећења и очекиване тачности.

Може се претпоставити да су почетне вредности за n познате за свих N тачака T_l ($l=1, \dots, N$) неке иницијалне криве равни (x, t) и нека су C_l карактеристике дуж тих T_l тачака. Метод карактеристика за решавање хиперболичких једначина првог реда обезбеђује поступак за интеграцију дуж карактеристика и врши апроксимацију карактеристика C_l правим линијама. У нултој (почетној) итерацији однос $\frac{dx}{v} = \frac{dt}{1}$ води до једначине

$${}^{t+\Delta t}x^0 = {}^t x + {}^t v \cdot \Delta t. \quad (6.2)$$

На основу друге релације, $\frac{dt}{1} = \frac{dn}{\mathcal{N}}$, може се израчунати да је дуж карактеристичне линије

$${}^{t+\Delta t}n^0 = {}^t n + {}^t \mathcal{N} \cdot \Delta t, \quad (6.3)$$

где је t време на почетку посматраног временског корака, док је $t + \Delta t$ време на крају тог корака. Узимајући у обзир да је у општем случају брзина v временски зависна, и да се \mathcal{N} може мењати дуж карактеристика, неопходна је примена итеративне процедуре решавања.

Итеративна шема решавања Хакслијеве диференцијане једначине

- 1 Иницијализација вредности x и n у нултој итерацији

$$\begin{aligned} {}^{t+\Delta t}x^0 &= {}^t x + {}^t v \cdot \Delta t, \\ {}^{t+\Delta t}n^0 &= {}^t n + {}^t \mathcal{N} \cdot \Delta t. \end{aligned} \quad (6.4)$$

- 2 Корекција вредности x и n у i -тој итерацији

$${}^{t+\Delta t}x^i = {}^tx + \frac{1}{2}({}^{t+\Delta t}v^{i-1} + {}^tv) \cdot \Delta t, \quad (6.5)$$

$${}^{t+\Delta t}n^i = {}^tn + \frac{1}{2}({}^{t+\Delta t}\mathcal{N}^{i-1} + {}^t\mathcal{N}) \cdot \Delta t.$$

3 Ажурирање укупне промене стања попречних мостова

$${}^{t+\Delta t}\mathcal{N}^i = \mathcal{N}({}^{t+\Delta t}n^i, {}^{t+\Delta t}x^i) \quad (6.6)$$

4 Испитивање услова конвергенције

$$\delta x_{er} = \frac{1}{2}({}^{t+\Delta t}v^i + {}^{t+\Delta t}v^{i-1}) \cdot \Delta t < \varepsilon_x, \quad (6.7)$$

$$\delta n_{er} = \frac{1}{2}({}^{t+\Delta t}\mathcal{N}^i + {}^{t+\Delta t}\mathcal{N}^{i-1}) \cdot \Delta t < \varepsilon_n.$$

5 Уколико услов конвергенције није испуњен процедура се понавља од **2. корака**.

6.1.1 Генерисање силе и одређивање тренутне крутости

Након завршене итеративне процедуре решавања Хакслијеве диференцијалне једначине, потребно је одредити специфичну силу и тренутну крутост у посматраном мишићном влакну сумирањем утицаја свих попречних мостова. Сила у сваком попречном мосту се може израчунати као производ дужине моста и његове крутости κ . Међутим, специфична сила и тренутна крутост читавог мишићног влакна зависе и од вероватноће $n(x, t)$ да је посматрана глава миозина у датом тренутку t формирала попречни мост дужине x .

Специфична сила у мишићу се тако може одредити сумирањем утицаја свих мостова на следећи начин

$$\mathcal{F}(t) = \kappa \cdot \sum_{-\infty}^{+\infty} x \cdot n(x, t) dx, \quad (6.8)$$

док се крутост мишића може одредити на основу релације

$$\mathcal{K}(t) = \kappa \cdot \sum_{-\infty}^{+\infty} n(x, t) dx. \quad (6.9)$$

Крутост попречног моста, κ , је константна вредност преузета из рада [14], где је одређена коришћењем рачунарске платформе MUSICO. У овом просторно експлицитном моделу, жељеном напону у мишићу је одговарала крутост попречног моста $\kappa = 0.58 \text{ pN/nm}$, при чему су коришћене вредности за стопе успостављања и раскидања везе између миозина и актина приказане у раду [4]. Напон у мишићном влакну се даље може израчунати као сума укупне силе коју генеришу успостављени попречни мостови на нивоу половине филамента миозина (6.8), помножена укупним бројем филамената миозина по јединичној површини попречног пресека.

6.1.2 Зависност силе од издужења

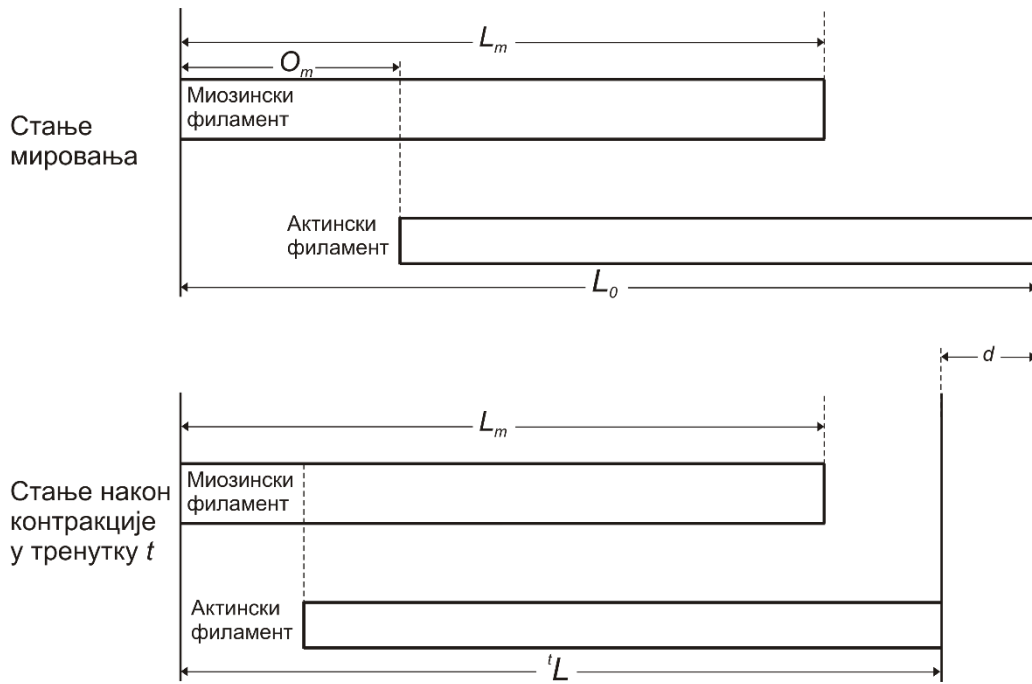
У Хакслијевом моделу интеракција миозина са актином је дефинисана искључиво као однос успостављених попречних мостова у односу на укупан број могућих попречних мостова. Самим тим ова формулација не узима у обзир промене у геометрији саркомере током њеног скраћивања, односно издуживања. Међутим, током уобичајених физиолошких активности дужина саркомере може да се мења од $\sim 1.6 \mu\text{m}$ до $4 \mu\text{m}$, због чега зона преклапања танког и дебелог филамента може да варира у широком распону. Сходно томе, под изометријским условима активна сила је одређена степеном преклапања филамената, одакле се дефинише однос дужине саркомере и силе у потпуно активираним мишићу [23]. Дати однос је могуће изразити и као зависност издужења и силе у мишићу, о чему је било речи у Поглављу 3.1 (Слика 3.2).

У циљу добијања уочене везе дужине и силе, већина постојећих модела попречних мостова претпоставља да је сила коју генеришу попречни мостови по јединици дужине константа. Због тога је активна сила у мишићу пропорционалан дужини преклапања, али само на силазном делу криве односа напона и дужине, што је детаљно објашњено у раду *Granzier*-а и *Pollack*-ог [77]. На узлазном делу криве, где је дужина саркомере већа од $\sim 1.6 \mu\text{m}$ и мања од дужине при којој се достиже плато максималне изометријске силе, промена силе се доводи у везу са преклапањем танких филамента. На овом делу се број формираних попречних мостова смањује за око 65%, уместо да се промени дужина преклапања танког и дебелог филамента [78]. За разлику од поменутих апроксимација, све ове појаве су егзактно имплементирани у 3Д експлицитном моделу у оквиру платформе MUSICO [14], [78]. Ова чињеница ће послужити за верификацију изграђеног КЕ-Хаксли вишескалног модела мишића заснованог на модификованом Хакслијевом моделу попречних мостова.

Оригиналан Хакслијев модел не разматра доступност места на филаментима на којима је физички могуће успоставити везу приликом издуживања и скраћивања саркомере. Како би се то превазишло, у приступу који је предложен у овој дисертацији је извршена модификација једначине (3.10), која представља брзину промене стања попречних мостова, $\mathcal{N}(n(x,t), x)$, увођењем *корекционог фактора преклапања*, $\omega(\lambda)$:

$$\mathcal{N}(n(x,t), x) = \begin{cases} [\omega(\lambda) - n(x,t)] f(x) - n(x,t) g(x) & , \omega(\lambda) > n(x,t) \\ -n(x,t) g(x) & , \omega(\lambda) \leq n(x,t) \end{cases} \quad (6.10)$$

Корекциони фактор преклапања представља однос максималног броја попречних мостова који се могу формирати при неком издужењу $\lambda = \frac{L}{L_0}$ и максималног броја могућих попречних мостова при потпуном преклапању танког и дебелог филамента ($\lambda = 1$).



Слика 6.2 Позиције филамената актина и миозина у стању мировања и након контракције у тренутку t

Услед контракције почетна дужина саркомере и дужина преклапања се мењају током времена (Слика 6.2). Промена у дужини саркомере се може означити као

$$d = {}^tL - L_0 = (\lambda - 1)L_0 \quad (6.11)$$

Са променом дужине преклапања, смањује се могућност везивања глава миозина за актин. Корекциони фактор преклапања, $\omega(\lambda)$, се на основу геометрије саркомере може једноставно израчунати као однос смањене дужине преклапања и почетне дужине преклапања

$$\omega(\lambda) = \frac{L_m - (O_m + d)}{L_m - O_m} \quad (6.12)$$

На способност контраковане саркомере да произведе силу не утиче само дужина преклапања танког и дебелог филамента. Постоје и додатни фактори, као што су међусобно преклапање танких филамената, међупростор између филамената који је повезан са активацијом саркомере [79], као и компресија дебелих филамената код саркомера које су краће од дужине дебелих филамената (Слика 3.4). Како би се узеле у обзир све ове појаве, у тренутној софтверској имплементацији предложеног модела, корекциони фактор $\omega(\lambda)$ се дефинише у форми део по део непрекидне линеарне функције, засноване на Гордоновој криви односа дужине и силе (Слика 3.2). Постојећи модели мишића такође користе Гордонову криву, али као директан фактор скалирања Хакслијевог активног напона, што није адекватно при неизометријским условима.

6.1.3 Активација мишићног влакна

Механичко понашање мишића је такође одређено ангажовањем моторних јединица мишића. Ангажовање моторних јединица је дефинисано функцијом активације, $\alpha(t)$, којом се квантификује феномен мобилизације калцијума, који доводи до успостављања веза између танких и дебелих филамената, и до започињања циклуса попречних мостова. Пошто се активација мења током времена и директно утиче на брзину формирања попречних мостова, стопа успостављања везе f_1 у једначини (3.11) је такође временски зависна и може се израчунати као

$$f_1(t) = f_1^0 \cdot \alpha(t), \quad (6.13)$$

где је f_1^0 оригинална Хакслијева стопа успостављања везе за $x = h$ при пуној активацији, тј. када је функција активације константна и има вредност $\alpha = 1$.

6.2 Макромодел коначних елемената

Активна сила у мишићу настаје услед актомиозинског циклуса попречних мостова, као резултат интеракције између молекула миозина и актинских филамената. Број веза актина и миозина дефинише тренутни активан напон и крутост у мишићу, и рачуна се у свакој тачки интеграције КЕ. На макроскопској скали дискретне интеракције молекула миозина и актина представљене су као континуум, у облику активног напона чијим се интеграљењем добијају силе у чворовима КЕ, ${}^{t+\Delta t} \mathbf{F}_a^{(i-1)}$, и у облику крутости мишића чијом се интеграцијом израчунава матрица крутости ${}^{t+\Delta t} \mathbf{K}_a^{(i-1)}$. Активна сила ${}^{t+\Delta t} \mathbf{F}_a^{(i-1)}$ и крутост ${}^{t+\Delta t} \mathbf{K}_a^{(i-1)}$ директно зависе од брзине деформације мишића у правцу мишићног влакна ξ (Слика 6.1б). Отпор материјала приликом деформисања дефинисан је доприносима променљивих крутости актомиозинских веза интегрисаних у матрици ${}^{t+\Delta t} \mathbf{K}_a^{(i-1)}$, и пасивне компоненте која представља везивно ткиво, ${}^{t+\Delta t} \mathbf{K}_p^{(i-1)}$.

Због особина самог материјала и великих деформација услед наглих оптерећења, контракција мишића се сматра материјално и геометријски нелинеарним проблемом. Инкрементално-итеративна шема за одређивање равнотежне конфигурације у посматраном тренутку $t + \Delta t$ може бити дефинисана као:

$$\left({}^{t+\Delta t} \mathbf{K}_p + {}^{t+\Delta t} \mathbf{K}_a \right)^{(i-1)} \delta \mathbf{U}^{(i)} = {}^{t+\Delta t} \mathbf{F}^s + {}^{t+\Delta t} \mathbf{F}_p^{(i-1)} + {}^{t+\Delta t} \mathbf{F}_a^{(i-1)} \quad (6.14)$$

где су ${}^{t+\Delta t} \mathbf{F}^s$, ${}^{t+\Delta t} \mathbf{F}_p^{(i-1)}$ и ${}^{t+\Delta t} \mathbf{F}_a^{(i-1)}$ редом вектори спољашњих, унутрашњих пасивних и активних чворних сила. ${}^{t+\Delta t} \mathbf{K}_p^{(i-1)}$ је матрица крутости која одговара пасивним компонентама мишића, док ${}^{t+\Delta t} \mathbf{K}_a^{(i-1)}$ садржи кумулативну крутост актомиозинских веза. Инкремент чворних померања у итерацији i је означен са $\delta \mathbf{U}^{(i)}$.

Израчунавање чворних сила и матрице крутости у стандардној КЕ формулацији су детаљније објашњени у [71], [80], [81]. Ослањајући се на предложени концепт моделовања мишића, вектори активних и пасивних чворних сила се могу изразити на следећи начин:

$${}^{t+\Delta t}\mathbf{F}_p^{(i-1)} + {}^{t+\Delta t}\mathbf{F}_a^{(i-1)} = \int_{{}^{t+\Delta t}\mathbf{V}^{(i-1)}} {}^{t+\Delta t}\mathbf{B}_L^T {}^{t+\Delta t} \left[\hat{\mathbf{S}}_p^{(i-1)} + \hat{\mathbf{S}}_a^{(i-1)} \right] dV, \quad (6.15)$$

где је ${}^{t+\Delta t}\mathbf{B}_L^{(i-1)}$ линеарна матрица извода интерполационих функција, ${}^{t+\Delta t}\hat{\mathbf{S}}_p^{(i-1)}$ и ${}^{t+\Delta t}\hat{\mathbf{S}}_a^{(i-1)}$ други Пиола-Кирхофови тензори пасивног и активног напона, и ${}^{t+\Delta t}\mathbf{V}^{(i-1)}$ запремина коначног елемента.

Матрице крутости се могу дефинисати на следећи начин:

$${}^{t+\Delta t}\mathbf{K}_a^{(i-1)} + {}^{t+\Delta t}\mathbf{K}_p^{(i-1)} = \int_{{}^{t+\Delta t}\mathbf{V}^{(i-1)}} \left({}^{t+\Delta t}\mathbf{B}_L^T {}^{t+\Delta t}\mathbf{C} {}^{t+\Delta t}\mathbf{B}_L \right)^{(i-1)} dV + \int_{{}^{t+\Delta t}\mathbf{V}^{(i-1)}} \left({}^{t+\Delta t}\mathbf{B}_{NL}^T {}^{t+\Delta t}\mathbf{S} {}^{t+\Delta t}\mathbf{B}_{NL} \right)^{(i-1)} dV, \quad (6.16)$$

где је ${}^{t+\Delta t}\mathbf{B}_{NL}^{(i-1)}$ нелинеарна матрица извода интерполационих функција, ${}^{t+\Delta t}\mathbf{C}^{(i-1)}$ је нелинеарна тангентна конститутивна матрица, и ${}^{t+\Delta t}\mathbf{S}^{(i-1)}$ матрица другог Пиола-Кирхофовог напона (заједно и пасивног и активног дела). Дата једначина (6.16) садржи и материјалне и геометријске нелинеарности, што је од пресудног значаја за моделовање мишића који су изложени великим издужењима, померањима и ротацијама. Структура матрица неопходних за решавање једначина (6.15) и (6.16) дата је у оквиру Додатка 10.3.

Након што се израчунају силе и крутости у чворовима сваког елемента, добијени вектори сила и матрице крутости се спајају у јединствен систем једначина целог мишића дат једначином (6.14) (Слика 6.1а). Укључивањем граничних услова и оптерећења у оквиру једначине (6.14) и њеним решавањем добија се јединствено предвиђање понашања мишића из корака у корак симулације. Да би се на крају сваког временског корака $t + \Delta t$ обезбедила равнотежа сила ${}^{t+\Delta t}\mathbf{F}^s$, ${}^{t+\Delta t}\mathbf{F}_p^{(i-1)}$ и ${}^{t+\Delta t}\mathbf{F}_a^{(i-1)}$ унутар прописане толеранције, вектор померања $\mathbf{U}^{(i)}$ се ажурира током итерација додавањем прираштаја $\delta\mathbf{U}^{(i)}$ све док се не задовољи услов конвергенције ($\delta\mathbf{U}^{(i)} \approx 0$) [72], [73].

Поступак комуникације микро и макроскале, као и размена информација биће представљени у наставку поглавља.

6.3 Повезивање макромодела и микромодела

Укупан напон, $\bar{\boldsymbol{\sigma}}$, у правцу мишићног влакна, ξ (Слика 6.1б), се може дефинисати као сума активног напона који се генерише у мишићу и напона пасивних компоненти. Пасивне компоненте представљају доприносе околног вискоеластичног ткива, ћелијских мембрана и неконтрактилних, еластичних делова у мишићу. Укупан напон се дефинише као

$$\bar{\boldsymbol{\sigma}} = \bar{\boldsymbol{\sigma}}_m + \left(\bar{\boldsymbol{\sigma}}^E + \bar{\boldsymbol{\sigma}}^V \right), \quad (6.17)$$

где је $\bar{\sigma}_m$ напон у активном делу мишића, док су $\bar{\sigma}^E$ и $\bar{\sigma}^V$ редом, еластични и вискозни напони у пасивном делу мишића. Тензори напона $\bar{\sigma}_m$, $\bar{\sigma}^E$ и $\bar{\sigma}^V$ односе се на локални координатни систем, са првом осом у правцу мишићног влакна и означени су надвученом цртом.

Компонентни облик укупног напона $\bar{\sigma}$ дефинисан је као

$$\begin{aligned}\bar{\sigma}_{11} &= \phi\sigma_m + (1-\phi)(\bar{\sigma}_{11}^E + \bar{\sigma}_{11}^V); \\ \bar{\sigma}_{ij} &= \bar{\sigma}_{ij}^E; \quad \text{за све остале вредности } i \text{ и } j.\end{aligned}\tag{6.18}$$

Напон $\bar{\sigma}_m$ има само једну компоненту различиту од нуле, $\phi\sigma_m$ у правцу мишићног влакна, где ϕ представља удео активног дела мишића у укупној запремини мишића. Активни напон σ_m у једној материјалној тачки се израчунава као

$$\sigma_m = \mathcal{F} \frac{\sigma_{iso}}{\mathcal{F}_{iso}},\tag{6.19}$$

где је \mathcal{F} специфична сила у мишићу израчуната на основу формуле (6.8), док је σ_{iso} максимални изометријски напон, а \mathcal{F}_{iso} максимална специфична сила која се добија Хакслијевим моделом при изометријским условима ($v = 0$).

Пасивни еластични напон се израчунава као

$$\bar{\sigma}^E = \bar{\mathbf{C}}^E \bar{\mathbf{e}},\tag{6.20}$$

где је $\bar{\mathbf{C}}^E$ еластична конститутивна матрица, а $\bar{\mathbf{e}}$ деформација материјалне тачке мишића.

Вискозни напон у правцу мишићног влакна дефинише се на основу фактора пригушења b и брзине деформације у правцу мишићног влакна \dot{e}_{11}

$$\bar{\sigma}_{11}^V = b \cdot \dot{e}_{11}\tag{6.21}$$

Најзначајнији класу анизотропних материјала, чине ортотропни материјали, који поседују три ортогоналне равни материјалне симетрије у свакој материјалној тачки. Као и у случају дефинисања линеарних и нелинеарних матрица извода интерполационих функција, због једноставности извођења, размотрићемо 2Д модел. Нека су ξ и η осе материјалне симетрије, при чему је оса ξ у правцу мишићног влакна. Тада локална ортотропна конститутивна матрица $\bar{\mathbf{C}}^E$ за 2Д модел има следећи облик [69]

$$\bar{\mathbf{C}}^E = \frac{E_\xi E_\eta}{1 - \nu_{\eta\xi} \nu_{\xi\eta}} \begin{bmatrix} \frac{1}{E_\eta} & \frac{\nu_{\xi\eta}}{E_\xi} & 0 \\ \frac{\nu_{\eta\xi}}{E_\eta} & \frac{\nu_{\xi\eta}}{E_\xi} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{(1 - \nu_{\xi\eta} \nu_{\eta\xi})}{E_\xi E_\eta} G_{\xi\eta} \end{bmatrix},\tag{6.22}$$

где су E_ξ и E_η модули еластичности редом за осе ξ и η , а $\nu_{\xi\eta}$ и $\nu_{\eta\xi}$ су Поасоновии коефицијенти за дате осе. Поасонов коефицијент $\nu_{\xi\eta}$ представља однос између деформација $\bar{e}_{\xi\xi}$ и $\bar{e}_{\eta\eta}$ када је мишић изложен једноосном затезању у правцу ξ осе. Коефицијент $\nu_{\xi\eta}$ је модул смицања за раван (ξ, η) . Додатно важи да је конститутивна матрица $\bar{\mathbf{C}}^E$ симетрична, из разлога што је пасивни део мишића хипереластичан, тако да следећи услов мора бити задовољен

$$\frac{\nu_{\xi\eta}}{E_\xi} = \frac{\nu_{\eta\xi}}{E_\eta}. \quad (6.23)$$

Могу се увести и додатне претпоставке

$$\begin{aligned} E_\xi &= (1-\phi)E, & E_\eta &= E \\ \nu_{\xi\eta} &= (1-\phi)\nu, & \nu_{\eta\xi} &= \nu \\ G_{\xi\eta} &= \frac{E}{2(1+\nu)} \end{aligned} \quad (6.24)$$

где су E и ν редом, Јангов модул еластичности и Поасонов коефицијент пасивног ткива. Слично се може дефинисати и конститутивна матрица 3Д модела, што се може наћи у књизи [81].

Тангентна конститутивна матрица $\bar{\mathbf{C}}$ мишића и околног ткива, посматрана као континуум, може се израчунати као

$$\bar{\mathbf{C}} = \frac{\partial \bar{\boldsymbol{\sigma}}}{\partial \bar{\mathbf{e}}} = \bar{\mathbf{C}}^m + \left(\bar{\mathbf{C}}^E + b \cdot \frac{\dot{\mathbf{e}}}{\partial \bar{\mathbf{e}}} \right). \quad (6.25)$$

Компоненте дате матрице су

$$\begin{aligned} \bar{C}_{11} &= \phi \bar{C}_{11}^m + (1-\phi) \left(\bar{C}_{11}^E + b \cdot \frac{\dot{e}_{11}}{\partial \bar{e}_{11}} \right); \\ \bar{C}_{ij} &= \bar{C}_{ij}^E; \quad \text{за све остале вредности } i \text{ и } j. \end{aligned} \quad (6.26)$$

Уколико се деформација у правцу мишићног влакна изрази као $\bar{e}_{11} = \ln \lambda$, на основу једначине (6.19) компонента \bar{C}_{11}^m , која одговара активном делу мишића, има следећу вредност

$$\bar{C}_{11}^m = \frac{\partial \sigma_m}{\partial \bar{e}_{11}} = \frac{\partial \sigma_m}{\partial \lambda} \frac{\partial \lambda}{\partial \bar{e}_{11}} = \frac{\partial \sigma_m}{\partial \left(\frac{L}{L_0} \right)} \lambda = \lambda L_0 \frac{\partial \sigma_m}{\partial x} = \lambda L_0 \frac{\partial \mathcal{F}}{\partial x} \frac{\sigma_{iso}}{\mathcal{F}_{iso}} = \lambda L_0 \mathcal{K} \frac{\sigma_{iso}}{\mathcal{F}_{iso}} \quad (6.27)$$

где су λ и L_0 тренутно издужење и почетна дужина половине саркомере, а \mathcal{K} тренутна крутост саркомере дата једначином (6.9).

6.3.1 Трансформација напона, деформације и конститутивне релације

Добијене вредности за укупан напон у мишићу $\bar{\sigma}$ и конститутивна матрица $\bar{\mathbf{C}}$ односе се на локални координатни систем у коме је прва оса у правцу мишићног влакна. Да би дате вредности могле да се користе у оквиру једначина (6.15) и (6.16), неопходне су одговарајуће трансформације са локалног координатног система на глобални. Трансформације које се могу применити на било која два Декартова координатна система су детаљно образложене у књизи [81]. Као и у претходним случајевима у оквиру ове дисертације, због једноставности, ће бити наведене само трансформационе матрице које важе за 2Д систем.

Нека су (ξ_1, ξ_2) и (x_1, x_2) два Декартова координатна система која редом одговарају, локалном и глобалном координатном систему. Да би се дефинисале матрице трансформација, прво је неопходно дефинисати матрицу \mathbf{T} коју чине косинуси углова између оса локалног и глобалног координатног система

$$\mathbf{T} = \begin{matrix} & \begin{matrix} x_1 & x_2 \end{matrix} \\ \begin{matrix} \xi_1 \\ \xi_2 \end{matrix} & \begin{bmatrix} i_1 & j_1 \\ i_2 & j_2 \end{bmatrix} \end{matrix}. \quad (6.28)$$

Ако напон σ и деформација \mathbf{e} одговарају глобалном координатном систему (x_1, x_2) , а напон $\bar{\sigma}$ и деформација $\bar{\mathbf{e}}$ локалном координатном систему (ξ_1, ξ_2) , онда се тензорске трансформације за деформацију и напон могу изразити као

$$\bar{\sigma} = \mathbf{T}^\sigma \sigma, \quad (6.29)$$

и

$$\bar{\mathbf{e}} = \mathbf{T}^e \mathbf{e}. \quad (6.30)$$

где се матрице трансформације са глобалног на локални координатни систем, \mathbf{T}^σ и \mathbf{T}^e , дефинишу као

$$\mathbf{T}^\sigma = \begin{bmatrix} i_1^2 & j_1^2 & 2i_1j_1 \\ i_2^2 & j_2^2 & 2i_2j_2 \\ i_1i_2 & j_1j_2 & i_1j_2 + i_2j_1 \end{bmatrix} \quad (6.31)$$

и

$$\mathbf{T}^e = \begin{bmatrix} i_1^2 & j_1^2 & i_1j_1 \\ i_2^2 & j_2^2 & i_2j_2 \\ 2i_1i_2 & 2j_1j_2 & i_1j_2 + i_2j_1 \end{bmatrix}. \quad (6.32)$$

Такође, могу се дефинисати и обрнуте релације за напон

$$\sigma = \bar{\mathbf{T}}^\sigma \bar{\sigma}, \quad (6.33)$$

и деформацију,

$$\mathbf{e} = \bar{\mathbf{T}}^e \bar{\mathbf{e}}, \quad (6.34)$$

где су $\bar{\mathbf{T}}^\sigma$ и $\bar{\mathbf{T}}^e$ матрице трансформација са локалног на глобални координатни систем.

Може се показати да важе следећи идентитети

$$\begin{aligned}\bar{\mathbf{T}}^\sigma &= \mathbf{T}^{eT} \\ \bar{\mathbf{T}}^e &= \mathbf{T}^{\sigma T}\end{aligned}\tag{6.35}$$

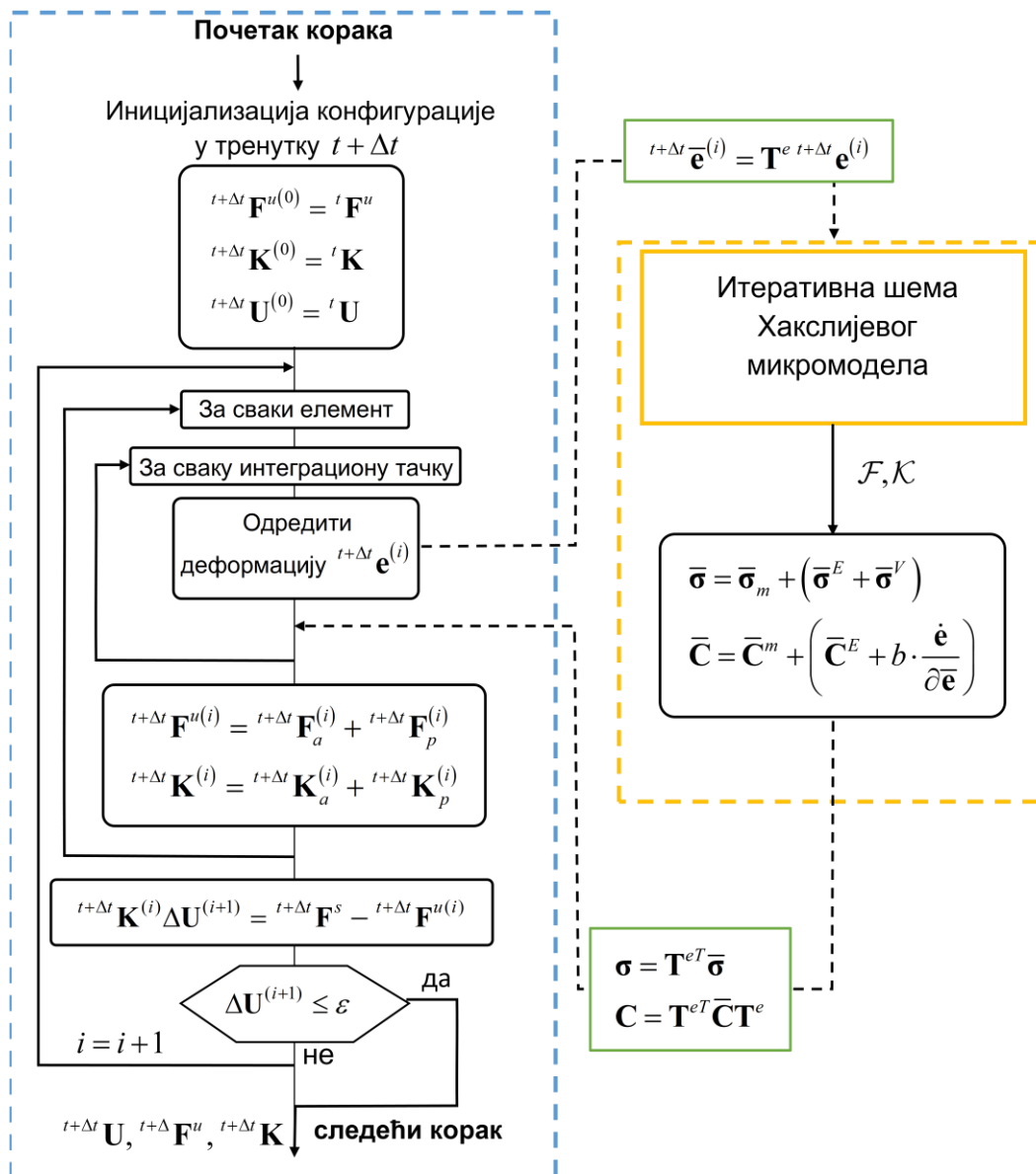
Трансформација конститутивне матрице из једног у други координатни систем дата је следећим релацијама

$$\mathbf{C} = \mathbf{T}^{eT} \bar{\mathbf{C}} \mathbf{T}^e\tag{6.36}$$

и

$$\bar{\mathbf{C}} = \mathbf{T}^\sigma \mathbf{C} \mathbf{T}^{\sigma T}.\tag{6.37}$$

Једначинама су сада дате трансформације свих тензора помоћу којих је могуће успоставити потпуну двосмерну комуникацију између макро- и микроскале. За сваку интеграциону тачку (Слика 6.16) на основу чворних померања се могу одредити глобалне деформације. Пре слања микромоделу оне се морају трансформисати у локални координатни систем према једначини (6.30). На основу деформације у правцу мишићног влакна, микромодел затим израчунава локални напон и конститутивну матрицу, који се релацијама (6.33) и (6.36) трансформишу у глобални координатни систем, и користе у оквиру једначина (6.15) и (6.16). Целокупан поступак комуникације микро- и макроскале дат је на слици (Слика 6.3).



Слика 6.3 Алгоритам KE-Хаксли вишескалног модела мишића

7 Методи паралелизације вишескалних модела мишића

Упркос чињеници да су вишескални модели мишића информативнији и да реалније симулирају понашање читавих мишићних система кроз вишеструке просторне и временске скале, њихова практична употреба у реалним апликацијама је ограничена доступношћу адекватних рачунарских ресурса. Да би вишескални модел мишића био употребљив, нарочито у клиничкој пракси, неопходно је да резултати симулација буду добијени у одговарајућим временским оквирима. Симулације вишескалних модела мишића су захтевне у погледу потрошње меморије и процесорског времена, па је за њихово ефикасно извршавање најчешће неопходна употреба рачунарских окружења високих перформанси. Таква окружења су обично хетерогена и могу обухватати различите мултипроцесорске архитектуре, као што су вишејезгарни процесори, графичке процесорске јединице, кластери, грид и облак (енг. *cloud*) инфраструктуре. Да би се оптимално искористиле њихове могућности метод паралелизације мора да обезбеди:

- минимизовање трошкова комуникације између процеса којима су дистрибуирани прорачуни;
- расподелу прорачуна на процесорске јединице тако да времена извршавања прорачуна од стране свих јединица буду што уједначенија.

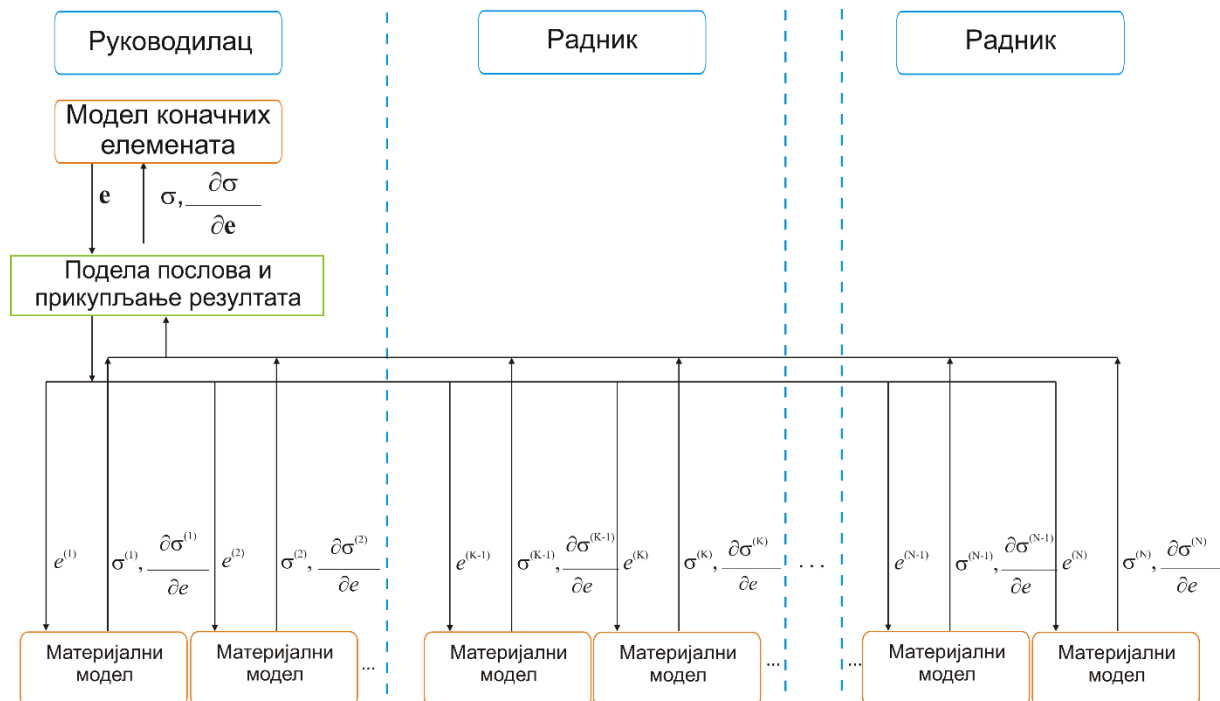
За извршавање сложених КЕ-Хаксли симулација је коришћена специфична софтверска платформа *Mexie* [82], која омогућава извођење прорачуна у хетерогеном рачунарском окружењу са произвољним бројем централних процесорских (ЦП) и графичких процесорских (ГП) јединица. Софтверско решење се ослања на MPI (*Message Passing Interface*) и CUDA (*Compute Unified Device Architecture*) програмске концепте [41]. Решење подржава паралелно извршавање симулација микромодела дистрибуирајући их ЦП/ГП јединицама. Примењени метод паралелизације врши статичку декомпозицију домена микромодела засновану на специфичном алгоритму. Алгоритам декомпозиције обезбеђује равномерно оптерећење доступних ЦП/ГП јединица, усклађујући обим послова које им додељује са њиховом брзином и капацитетом меморија које су им доступне [83]. Обим послова се огледа у количини прорачуна који се извршавају у симулацијама микромодела. Комплексност израчунавања унутар сваког микромодела КЕ-Хаксли симулација није константа. Материјалне карактеристике које су придружене свакој интеграционој тачки појединачно, као и експериментални режим према коме се симулација одвија, значајно утичу на сложеност свих прорачуна, нарочито микромодела. Зато је пре процеса статичке декомпозиције потребно извршити анализу сложености

израчунавања за сваки микромодел појединачно. У ту сврху алгоритам декомпозиције примењен у оквиру *Mexie* платформе користи технике машинског учења [83].

У наставку поглавља биће описан начин функционисања *Mexie* платформе као и њена архитектура, а затим описана методологија која се користи при статичкој декомпозицији домена микромодела.

7.1 Извршавање КЕ-Хаксли симулација у MPI-CUDA окружењу

Софтверска платформа *Mexie* [41] омогућава извршавање КЕ-Хаксли симулација у оквиру хетерогених рачунарских ресурса високих перформанси, пре свега рачунарским кластерима са додатним ГП јединицама. Да би се подржало дистрибуирано извршавање симулација, користи се MPI [84] комуникациони протокол, који омогућава и појединачне и колективне комуникације. Коришћењем CUDA платформе [85] реализовано је паралелно извршавање задатака на ГП јединицама. Креирана је од стране компаније NVIDIA и имплементирана на ГП јединицама које они производе. Задаци који се извршавају имају форму *кернала*, што представља низ наредби које изводе прорачуне над одговарајућим подацима. CUDA дистрибуира прорачуне у мрежу нити ГП јединица, где свака нит извршава по један кернел над одређеним делом података. Кернел подразумева да се његова порција података, потребна за извршавање прорачуна, налази у меморији одговарајуће ГП јединице.



Слика 7.1 Извршавање симулације КЕ-Хаксли модела у оквиру *Mexie* платформе. Процес *Руководилац* извршава прорачуне МКЕ, распоређује деформације са макро слоја на микромоделе и сакупља њихове одговоре (напоне и конститутивне релације) који се даље користе за МКЕ. Прорачуни микромодела се извршавају на свим MPI процесима.

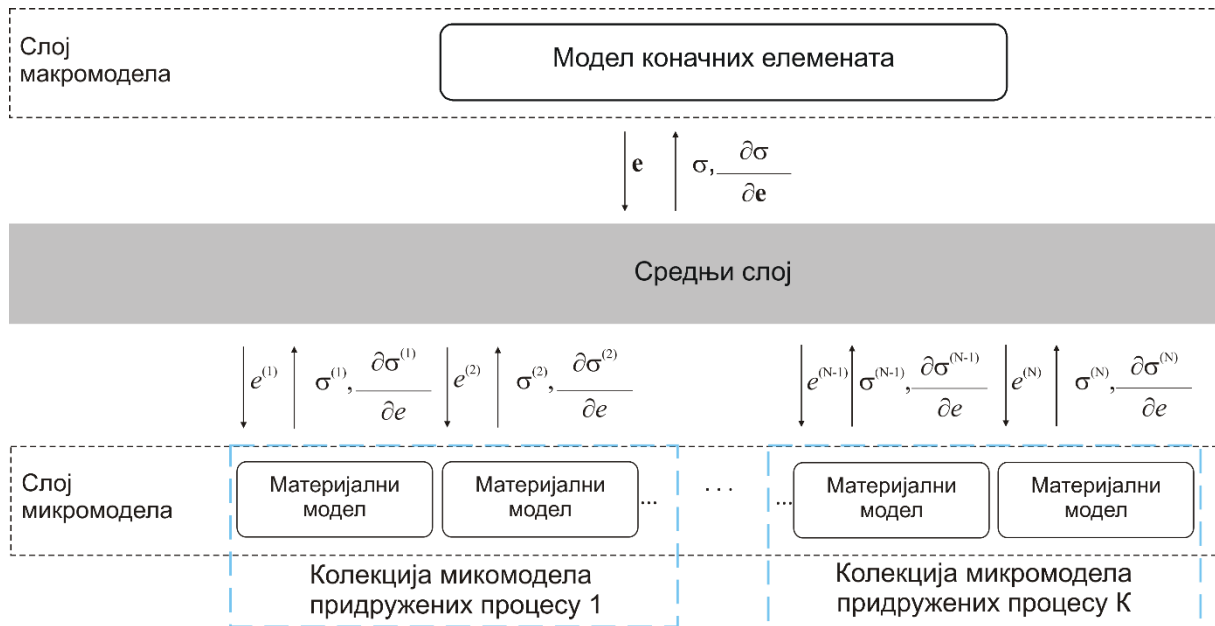
Mexie платформа примењује специфичну стратегију паралелизације прилагођену извршавању вишескалних симулација. Полазна тачка стратегије је подела сваке итерације инкременталне шеме макромодела у два различита скупа алгоритамиских корака. Први скуп подразумева прорачуне МКЕ, као што су формирање елемената једначина (6.15) и (6.16) и решавање равнотежне једначине целог мишића. Други скуп чине прорачуни макромодела придружених свакој интеграционој тачки у оквиру мреже КЕ. Поступак паралелизације је примењен само на други скуп тако што се током симулације врши дистрибуирање само прорачуна макромодела, док се алгоритам КЕ извршава секвенцијално. Овакав начин паралелизације резултира скалабилним решењем захваљујући чињеници да се 99.9% укупног времена извршавања симулација троши на прорачуне макромодела, што је утврђено анализом перформанси секвенцијално извршених симулација [82].

Процес извршавања КЕ-Хаксли симулације на *Mexie* платформи започиње покретањем скупа МРІ процеса. Само један од процеса, процес Руководилац, извршава прорачуне МКЕ, док се прорачуни макромодела дистрибуирају свим покренутим МРІ процесима: процесу Руководиоцу и процесима Радницима (Слика 7.1). Сваки МРІ процес чува стања одређеног броја макромодела, а Руководилац има дефинисану процедуру њиховог мапирања на интеграционе тачке КЕ. У свакој итерацији МКЕ, када стигне до тачке покретања симулација макромодела, Руководилац дистрибуира информације о деформацијама у интеграционим тачкама одговарајућим макромоделима и по завршеним симулацијама макромодела од њих прикупља напоне и конститутивне релације.

7.1.1 Архитектура платформе *Mexie*

Mexie платформа се састоји од три функционалне целине (Слика 7.2):

- слој макромодела,
- средњи слој – одговоран за дистрибуцију и спајање,
- слој макромодела.



Слика 7.2 Архитектура платформе *Mexie* [24].

Слој макромодела омогућава постављање мреже КЕ и извршавање симулације МКЕ. У свакој итерацији, подаци који садрже тренутне деформације у свим интеграционим тачкама модела КЕ, се шаљу средњем слоју. Након успешног извођења корака микромодела, средњи слој враћа напоне и конститутивне релације добијене на основу послатих деформација.

Средњи слој дефинише који број микромодела ће сваки од процеса одржавати и којим интеграционим тачкама КЕ сваки микромодел припада. Такође, током извршавања КЕ-Хаксли симулације он врши дистрибуцију информација о деформацијама одговарајућим микромоделима. Одговоре који стигну од микромодела, напоне и конститутивне релације, придружује одговарајућим интеграционим тачкама КЕ макромодела и тако мапирани враћа слоју макромодела.

Слој микромодела обухвата материјалне моделе. Постоји посебан микромодел за сваку интеграциону тачку, којој су придружени параметри модела и тренутно стање. Слој микромодела нема директну комуникацију са слојем макромодела. На захтев средњег слоја, за дате деформације, овај слој покреће симулације одговарајућих микромодела, и као одговор враћа напоне и конститутивне релације.

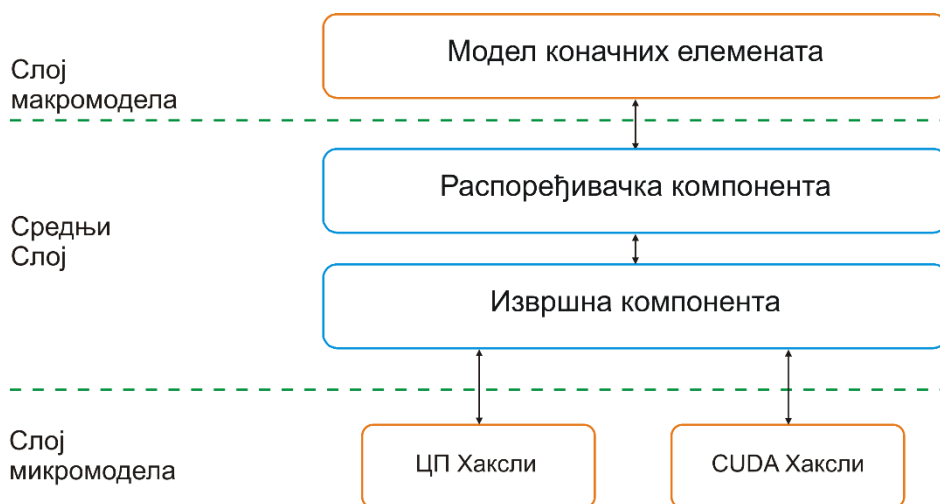
7.1.2 Мапирање, распоређивање и укључивање ГП јединица

У средњем слоју се налазе две компоненте: распоређивачка и извршна (Слика 7.3). Распоређивачка је одговорна:

- за комуникацију са слојем макромодела,
- декомпозицију домена микромодела и мапирање интеграционих тачака на микромоделе,

- дистрибуцију деформација и прикупљање напона и конститутивних релација.

Извршна компонента има референце на све микромоделе којима прослеђује захтеве добијене од распоређивача. Тренутна верзија извршне компоненте располаже са две различите софтверске имплементације Хакслијевог микромодела: имплементацију која подржава извршавање микромодела на ЦП јединицама и имплементацију која подржава извршавање прорачуна микромодела на ГП јединицама и користи CUDA платформу [41].



Слика 7.3 Две компоненте средњег слоја: распоређивачка и извршна. Извршна компонента подржава извршавање две имплементације Хакслијевог микромодела: ЦП Хаксли и CUDA Хаксли.

У слоју микромодела се налазе две имплементације Хакслијевог модела, једна која се извршава на ЦП јединицама и једна која се извршава на ГП јединицама. CUDA имплементација Хакслијевог микромодела подразумева извршавање рачунски најзахтевнијих делова Хакслијеве симулације на ГП јединицама. ГП јединице изводе векторске операције садржане у итеративном алгоритму решавања једначине (3.9), док се остатак алгоритма изводи секвенцијално на ЦП јединицама. MPI процес који користи услуге ГП јединице иницира покретање CUDA кернела у којима се извршавају операције над векторима x и n , дефинисаних у једначини (6.5). Сваки микромодел описан је једним паром (x, n) вектора, од којих сваки садржи на хиљаде реалних бројева. Будући да сваки MPI процес управља колекцијама микромодела и да кернели могу користити само податке који се налазе у меморији ГП јединица, да би се избегле скупе операције преношења вектора (x, n) из меморије ЦП у свакој итерацији алгоритма, ови вектори се чувају на ГП јединицама током читаве симулације. Оваква стратегија је могућа због тога што је расподела колекција по процесима статичка и не мења се у току симулације. Са друге стране, оваква организације података је ограничена меморијом ГП јединица, због чега је важно увести неки начин паметног распоређивања послова, што је узето у обзир у оквиру алгоритма декомпозиције домена микромодела.

7.2 Поступак декомпозиције домена

Као што је већ речено, поступак паралелизације се примењује само на прорачуне микромодела. Цео домен микромодела се дели у колекције пре почетка извршавања МКЕ (Слика 7.2). Декомпозиција је статичка, па сваки MPI процес добија задужење да извршава прорачуне над истим скупом микромодела током читаве симулације КЕ-Хаксли модела [40]. *Mexie* платформа је устројена тако да може да упосли произвољан број ЦП/ГП јединица. Да би се оптимално искористиле могућности таквог хетерогеног окружења, развијен је специфичан алгоритам расподеле послова.

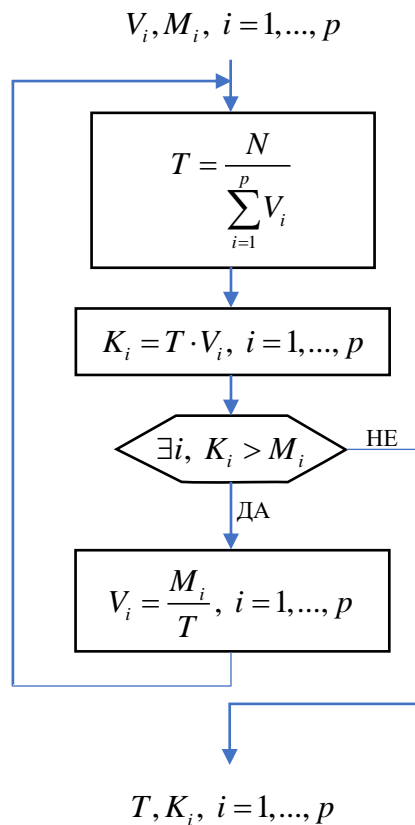
7.2.1 Алгоритам расподела послова у хетерогеном MPI-CUDA окружењу

Због хетерогене природе рачунарског окружења, начин распоређивања послова има значајан утицај на перформансе система. Да би омогућила што равномернију упосленост свих прорачунских јединица, односно минимизовала времена која MPI процеси проводе чекајући нове захтеве за прорачунима, политика поделе узима у обзир:

- брзине процеса,
- капацитете меморија које су на располагању сваком од процеса за чување стања микромодела.

Брзине процеса зависе од брзина ЦП/ГП јединица на којима се процеси извршавају, а изражавају се бројем итерација Хакслијевог микромодела које сваки процес појединачно може да изврши у јединици времена. Капацитет меморије зависи од величине меморије која је на располагању одређеном процесу. У случају да се прорачуни микромодела извршавају на ЦП јединици, стања микромодела се чувају у радној меморији са којом је та јединица повезана. У случају да се прорачуни извршавају на ГП јединици, стања микромодела се бележе у глобалној меморији ГП јединице. Капацитет меморије се изражава максималним бројем микромодела чија се стања у тој меморији могу чувати истовремено.

Брзине процеса и капацитети припадајућих меморија су улазне величине алгоритма расподеле послова (Слика 7.4). У наставку текста са V_i , $i=1, \dots, p$ ће бити означаване брзине процеса, а са p укупан број процеса. Капацитет меморије доступне i - том процесу ће бити означаван са M_i , $i=1, \dots, p$.



Слика 7.4 Алгоритам распоређивања: приказ алгоритма статичке расподеле послова чији је циљ подела скупа микромодела у колекције, узимајући у обзир брзину процеса и капацитет меморије уређаја на ком се процеси налазе.

У првом кораку алгоритма статичке расподеле послова се врши одређивање очекиваног укупног времена T потребног за извршавање симулација N микромодела, при чему се у обзир узимају само брзине, али не и меморијски капацитети:

$$T = \frac{N}{\sum_{i=1}^p V_i} \quad (7.1)$$

Затим се за сваки процес одређује величина колекције K_i , односно број микромодела за које тај процес може да изведе прорачуне у очекиваном времену T :

$$K_i = T \cdot V_i. \quad (7.2)$$

У случају да је предвиђена величина колекције i -тог процеса већа од меморијског капацитета тог процеса, M_i , алгоритам вршу корекцију брзине тог процеса према следећем обрасцу

$$V_i = \frac{M_i}{T}. \quad (7.3)$$

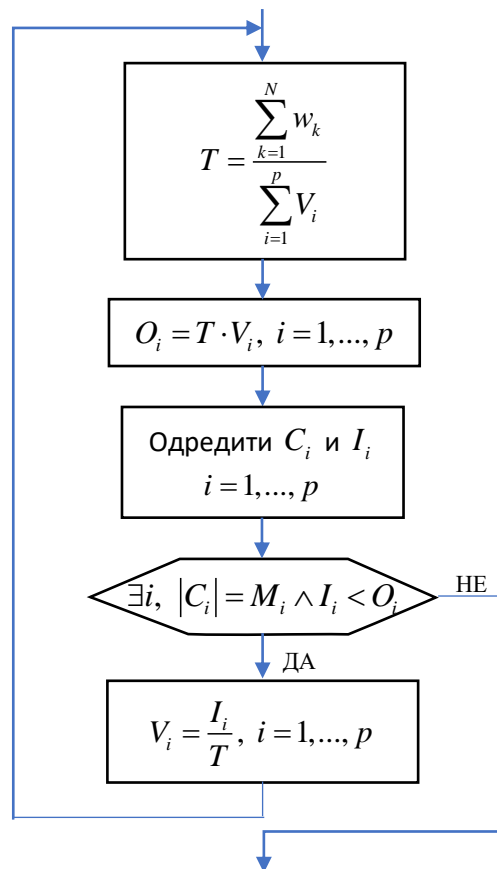
Након извршених потребних корекција брзина, врши се поновна процена очекиваног укупног времена T . Одређивање величина колекција K_i , $i = 1, \dots, p$ се понавља у итеративном поступку све док постоји колекција чија величина превазилази капацитет меморије процеса за који је одређена.

Описани алгоритам даје добру расподелу послова у случају да је рачунска комплексност симулација сваког микромодела иста. Као што је већ напоменуто у уводном делу овог поглавља, сложеност израчунавања микромодела варира током симулације у зависности од придружених материјалних карактеристика и експерименталног режима. Из тог разлога у описани алгоритам расподеле је укључена комплексност извршавања симулација сваког микромодела појединачно (Слика 7.5). Сваком микромоделу се придружује по један тежински фактор w_k , $k=1, \dots, N$, при чему се под тежином подразумева укупан број итерација које се извршавају унутар итеративне шеме Хакслијевог микромодела током целе КЕ-Хаксли симулације. У складу са тим се мења корак израчунавања очекиваног укупног времена. Укупно очекивано време се одређује на основу укупног броја итерација симулација свих микромодела, $\sum_{k=1}^N w_k$, и укупног броја итерација које сви процеси заједно могу извршити у јединици времена, $\sum_{i=1}^p V_i$ према следећој формули

$$T = \frac{\sum_{k=1}^N w_k}{\sum_{i=1}^p V_i}. \quad (7.4)$$

$$V_i, M_i, i = 1, \dots, p$$

$$w_k, k = 1, \dots, N$$



Слика 7.5 Алгоритам распоређивања послова који користи тежинске факторе

Затим се за сваки процес одређује очекивано оптерећење O_i , које представља број итерација микромодела које би тај процес требало да изврши за време T на следећи начин

$$O_i = T \cdot V_i. \quad (7.5)$$

Следећи корак је одређивање пробног распореда послова процесима. То подразумева дефинисање колекција микромодела C_i , $i = 1, \dots, p$, које ће бити додељене процесима, при чему укупан број итерација I_i микромодела из колекције C_i , која је додељена i -том процесу, не сме да буде већи од његовог очекиваног оптерећења O_i , а број микромодела не сме да пређе капацитет додељене меморије M_i (Слика 7.5). Уколико је за i -ти процес досегнут капацитет меморије M_i , а није досегнуто његово очекивано оптерећење, тј. $I_i < O_i$, врши се корекција брзине V_i

$$V_i = \frac{I_i}{T}. \quad (7.6)$$

Одређивање пробног распореда послова се понавља у итеративном поступку све док додељена оптерећења не буду у складу са капацитетима меморија доступних процесима.

7.2.2 Предвиђање тежинских фактора микромодела

Описани алгоритам декомпозиције захтева познавање тежинских фактора, односно познавање потребног броја итерација за сваки микромодел, у сваком тренутку симулације, али пре него што се симулација уопште и изврши. Тачан број итерација је познат тек након извршења симулације, па се вредности тежинских фактора могу само процењивати. За те потребе је развијена посебна компонента названа Предиктор чији је рад заснован на применама техника машинског учења.

Полазећи од претпоставке да број итерација микромодела зависи од:

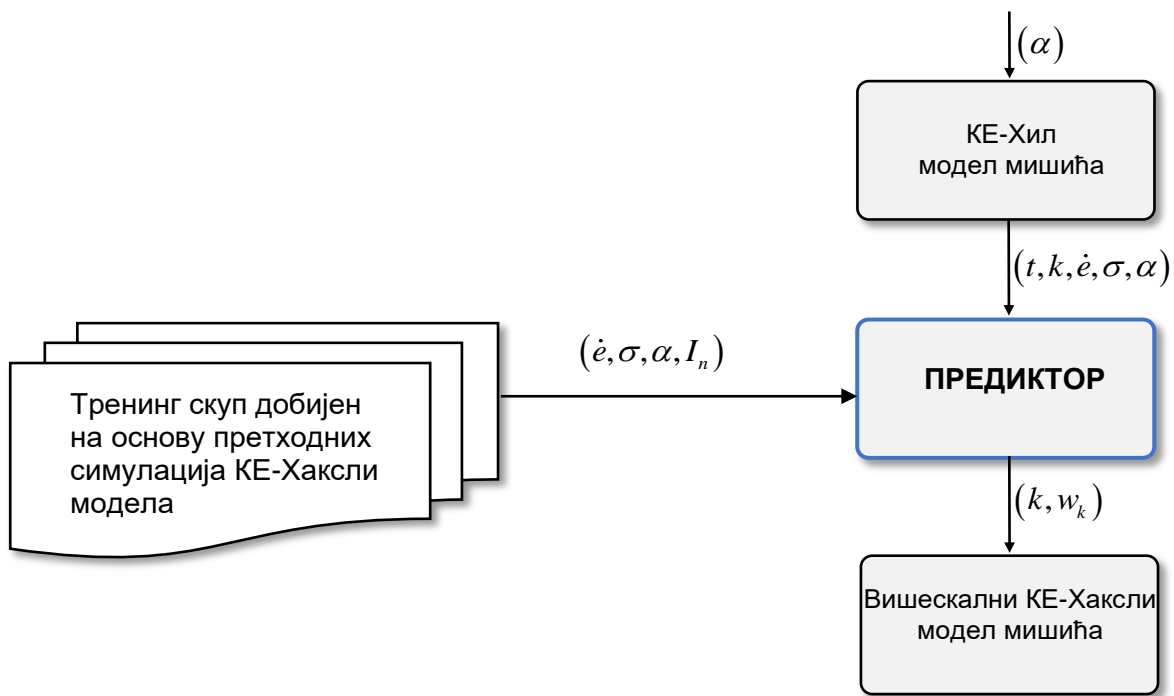
- његовог тренутног стања и
- експерименталног режима који обухвата брзину деформације и тренутни ниво активације,

развијен је специфичан метод којим се доводе у везу ове величине и врши процена броја итерација [83]. Однос између ових величина је нелинеаран. За одређивање њихове повезаности примењен је метод К-најближих суседа. За описивање тренутног стања модела је коришћен напон који заједно са брзином деформације и тренутном активацијом чини улазне величине модела који Предиктор користи. За обучавање модела су коришћени подаци добијени из великог броја симулација КЕ-Хаксли вишескалног модела мишића, покретаних у различитим експерименталним режимима, забележених у форми уређене торке $(\dot{\epsilon}, \sigma, \alpha, I_n)$, где је $\dot{\epsilon}$ брзина деформације, σ напон, α ниво активације и I_n броја итерација.

Да би Предиктор могао да употреби тренирани модел и уради процену броја итерација микромодела за конкретну симулацију КЕ-Хаксли вишескалног модела, потребне су му вредности напона, брзине деформације и нивоа активације у свим интеграционим

тачкама током читавог периода симулације. За приближно одређивање ових вредности Предиктор користи КЕ-Хил модел, који за одређивање материјалних карактеристика у интеграционим тачкама користи Хиллов феноменолошки модел. Пре почетка сваке КЕ-Хаксли симулације се у истоветном експерименталном режиму покреће симулација КЕ-Хил модела. КЕ-Хил модел мора имати потпуно исте карактеристике као и посматрани КЕ-Хаксли вишескални модел. Такав модел у релативно кратком временском периоду обезбеђује вредности напона и брзина деформација у свим интеграционим тачкама у сваком временском кораку симулације. Добијене вредности напона и брзина деформација су довољно блиске вредностима које би се добиле покретањем посматране КЕ-Хаксли симулације [83] да би могле бити искоришћене од стране Предиктора за процену тежинских фактора, што ће бити приказано у резултатима.

Након симулације КЕ-Хил модела, Предиктор као улаз за предикцију добија листу уређених петорки у форми $(t, k, \dot{\epsilon}, \sigma, \alpha)$, где је t временски тренутак, k интеграциона тачка, $\dot{\epsilon}$ брзина деформације, σ напон и α ниво активације. Користећи истренирани модел, за сваку интеграциону тачку Предиктор врши процену броја итерација симулације одговарајућег микромодела за сваки временски корак КЕ-Хаксли симулације појединачно. Потом, одређује тежинске факторе микромодела сабирањем процењених бројева итерација у свим временским корацима. Крајњи резултат његовог рада је листа парова (k, w_k) , где је k интеграциона тачка и w_k њој придружени тежински фактор (Слика 7.6).



Слика 7.6 Предвиђање тежинских фактора извршавања микромодела. Предиктор је трениран на подацима добијеним претходним симулацијама вишескалног модела мишића. Подаци су у форми торке $(\dot{\epsilon}, \sigma, \alpha, I_n)$. КЕ-Хил модел се користи за приближно израчунавање брзине деформације и напона сваке интеграционе тачке. Користећи добијене приближне вредности, предиктор одређује тежинске факторе сваког микромодела придруженог интеграционим тачкама [83].

8 Резултати и анализе

Главни резултат ове дисертације је изградња KE-Хаксли вишескалног модела скелетних мишића, који треба да омогући прецизније предвиђање понашања мишића при различитим оптерећењима. Да би предложени модел био употребљив за моделовање реалних мишићних система и за примену у клиничкој пракси, неопходна је одговарајућа валидација модела.

Сваки модел мишића је описан скупом параметара модела, који се односе на специфичне биофизичке карактеристике. Свака регија моделованог реалног система може имати себи својствене параметре, што омогућава анализу сваког дела посебно и праћење његових аномалија. Први корак у моделовању реалног система, јесте одређивање параметара модела. Вредности неких параметара се могу наћи у литератури, док се неки морају одредити експерименталним путем, о чему ће бити више речи у првом делу овог поглавља.

Предложени вишескални модел мишића, KE-Хаксли, валидован је поређењем са серијом експеримената. Однос између силе и брзине контракције при изотоничким условима је поређен са експерименталним резултатима *Hill*-а [16] за скраћивање мишића и *Katz*-а [22] за издуживање мишића. С обзиром је Хилов модел валидан само за изотоничка скраћивања мишића, а да се Кац ослања само на успорена издуживања мишића, потребно је било извршити и додатне валидације модела. Предвиђено понашање мишића добијено KE-Хаксли моделом поређено је са резултатима добијеним коришћењем платформе MUSICO [14], која је детаљно описана у Поглављу 3.3.

Посебан акценат дат је анализи понашања мишића у неким прелазним стањима, при неизометријским условима и наглим активацијама мишића. Одређеним експерименталним протоколима приказан је значај оригиналне имплементације Гордонове криве, описане у Поглављу 6.1.2, у односу на већ постојеће начине рачунања активног напона у мишићу.

Поред анализе адекватности предложеног модела у погледу способности да реално репродукује физиолошке феномене, веома битан фактор за употребљивост овог модела су и његове прорачунске перформансе. KE-Хаксли вишескални модел има прецизно дефинисану мрежу микромодела која може да ухвати нехомогену природу мишића и његову комплексну структуру, без потребе за хомогенизацијом. Ово доводи до велике рачунарске сложености, која је превазиђена коришћењем софтверског оквира *Mexie*, описаног у Поглављу 7. У циљу тестирања употребљивости предложеног вишескалног модела мишића у моделовању сложених мишићних структура, дефинисан је поједностављен 2Д модел људског језика, који симулира његово понашање током

гутања. Показана је и предност коришћења предиктора заснованог на Хиловом феноменолошком моделу при расподели послова на доступним ресурсима, у поступку паралелизације прорачуна симулација.

8.1 Одређивање параметара модела

Параметри предложеног вишескалног модела могу се поделити у три групе: на оне који одговарају макромоделу, на оне који се односе на микромоделе и на материјалне карактеристике које одговарају околном везивном ткиву и неактивним деловима мишићног влакна.

Параметри макромодела подразумевају укупно време трајања симулације T и временски корак инкременталне шеме макромодела, Δt . У показном примеру (Табела 8.1), укупно време трајања симулације је $T = 2$ s, док је временски корак $\Delta t = 0.001$ s. Постављање ових вредности зависи од конкретног примера који се моделује и трајања његове симулације.

Параметри микромодела се односе на параметре Хакслијевог модела попречних мостова, описаног у Поглављу 3.2. Вредности већине параметара су преузете из литературе [25], [31]. Од посебног значаја су параметри који се односе на стопе успостављања и раскидања попречних мостова, $f_1 = 43.3$ s⁻¹, $g_1 = 10.0$ s⁻¹ и $g_2 = 209.0$ s⁻¹, при чему дата вредност за f_1 представља стопу успостављања везе између актина и миозина при пуној активацији. Та вредност се скалира у зависности од вредности функције активације, на начин описан у Поглављу 6.1.3. Вредности параметра m_{Kxb} и m_{Zah} , који представљају редом крутост попречног моста и Захалак фактор f_{Zah} , добијене су прорачунима рачунарске платформе MUSICO. Неопходни параметри симулације Хакслијевог микромодела су временски корак, m_{dt} , инкременталне шеме описане у оквиру Поглавља 6.1, као и услови конвергенције итеративног поступка, $EpsXerr$, $EpsNerr$. Преостали параметри микромодела се односе на геометријске аспекте модела: иницијалну дужину половине саркомере L_0 , максималну дужину попречног моста h и дозвољене опсеге клизања филамената – $leftng$, $rightng$.

Материјалне карактеристике се односе на:

- Јангов модул еластичности пасивног дела мишића, E
- Поасонов коефицијент пасивног дела мишића, ν
- Удео запремине мишићних влакана у укупној запремини мишића, ϕ
- Правац оријентације мишићног влакна. Вредност 0 се односи на прву локалну осу коначног елемента
- Фактор пригушења b , добијен одговарајућим симулацијама KE-Хаксли вишескалног модела

Табела 8.1 Параметри Ке-Хаксли вишескалног модела мишића

1 Параметри макромодела

```
FEM =
{
  T = 2.00;
  dt = 0.001;
};
```

2 Параметри микромодела

```
HuxleyParameters =
{
  xmin = 0.0;
  xmax = 15.6;
  L0 = 1100.0;
  A = 130.0;
  m_Kxb = 0.58;
  m_Zah = 4.0;

  m_dt = 0.0001;
  m_ng = 1000;
  leftng = 1500;
  rightng = 5500;
  m_h = 15.6;
  m_f1 = 43.3;
  m_g1 = 10.0;
  m_g2 = 209.0;
  EpsXerr = 1.0e-5;
  EpsNerr = 1.0e-5;
  maxIter = 1000;
```

```
};
```

3 Материјалне карактеристике

```
МК =
{
  E = 1.0;
  ni = 0.45;
  fi = 0.7;
  direction = 0;
  b = 0.01;
};
```

Додатни параметри који се могу наћи у моделу односе се на конкретан мишићни систем који се моделује. Потребна је прецизна подела мишићних влакана на одређене групе, при чему је за сваку групу дефинисана посебна функција активације, док се за сваку интеграциону тачку може задати оријентација мишићног влакна која одговара тој позицији.

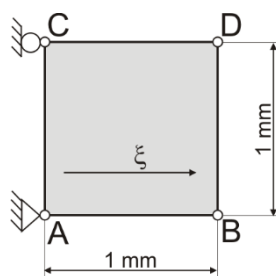
8.1.1 Одређивање крутости попречног моста

У оквиру групе параметара микромодела било је неопходно одредити вредност параметра κ који представља крутост попречног моста. У раду [14], објашњен је поступак одређивања дате вредности коришћењем рачунарске платформе MUSICO. У ту сврху коришћене су оригиналне вредности стопа успостављања и раскидања везе између актина и миозина. Жељеном максималном изометријском напону по филаменту миозина, ~ 530 pN, или експериментално добијеном напону у скелетном мишићу жабе, ~ 270 kPa, одговарала је крутост попречног моста од $\kappa = 0.58$ pN/nm.

8.1.2 Одређивање фактора пригушења

Имајући у виду да се Хакслијев модел састоји само од еластичних елемената, нагле промене у оптерећењу изазивају осцилаторно кретање саркомере. У складу са вискоеластичном природом живих ткива, у циљу пригушења неприродних осцилација приликом наглих промена оптерећења, уведена је вискозна компонента напона. Она је дефинисана увођењем фактора пригушења, b , што је објашњено у оквиру Поглавља 6.3. У наставку текста је описан експеримент којим је утврђена вредност овог параметра. Циљ је био одредити вредност параметра b тако да крива зависности силе од брзине изотоничке контракције која одговара резултатима КЕ-Хаксли вишескалног модела, најмање одступа од референтне Хилове експерименталне криве. Са друге стране, добијена вредност параметра b мора бити довољно велика како би пригушила осцилаторно понашање саркомере.

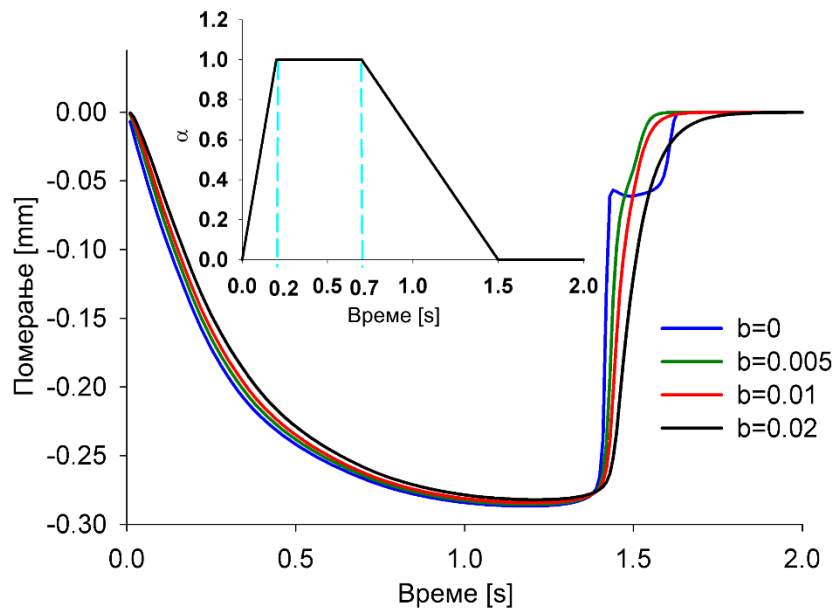
Да би се демонстрирале главне предности увођења фактора пригушења и одредила одговарајућа вредност, посматран је једноставан модел, представљен као квадратна мишићна трака (1×1 mm) дискретизована четворочворним 2Д коначним елементима јединичне дебљине. Правац мишићних влакана, ξ , у свакој интеграционој тачки прати x осу. Слика 8.1 приказује модел са задатим граничним условима.



Слика 8.1 Гранични услови за квадратну 2Д мишићну траку јединичне дебљине.

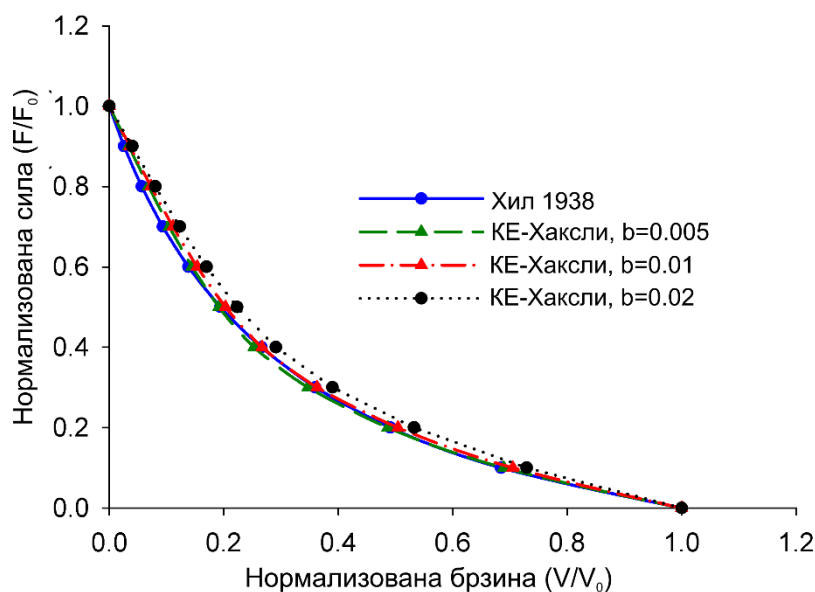
Да би се показала зависност понашања модела мишића од вредности фактора пригушења, посматрано је померање чвора B при слободној контракцији изазваној функцијом активације $\alpha(t)$, трапезастог облика (Слика 8.2). Мишић се постепено активира до 0.2 s, након чега је наредних 0.5 s изложен пуној активацији. Након датог временског периода долази до брзог опуштања мишића, што доводи до неприродних осцилација које се могу уочити на дијаграму померања током времена (Слика 8.2).

Осцилације се посебно могу уочити при тоталном одсуству параметра b ($b = 0$). Такође, мале вредности параметра b () нису довољне за сузбијање тих осцилација, док при вредностима $b = 0.01$ и $b = 0.02$ долази до потпуног пригушења тих осцилација.



Слика 8.2 Померање чвора В изазвано трапезастом активационом функцијом [24].

Избор параметра b се не може базирати само на датом примеру, јер превелика вредност овог параметра може довести до одступања од референтне Хилове криве [16]. Из тог разлог је утицај различитих вредности параметра b на облик Хилове криве испитан симулацијом Хиловог експеримента. Хилов експеримент је подразумевао стимулацију мишића до развијања максималне изометријске силе, F_0 , након чега је десни крај мишића нагло ослобођен и оптерећен силом F , која је мања од F_0 . Однос нормализоване силе и брзине за различита оптерећења F добијен током симулација КЕ-Хаксли моделом, поређен је са Хиловом кривом (Слика 8.3).



Слика 8.3 Поређење односа брзине и силе, израчунаог KE-Хаксли моделом за различите вредности параметра b , са референтном Хиловом кривом [24].

Узимајући у обзир оба експеримента утврђено је да је вредност $b = 0.01 \text{ MPa} \cdot \text{s}$ довољно велика да сузбије неприродно осцилаторно понашање мишића, а да при томе рачунски однос силе и брзине при изотоничкој контракцији не одступа значајно од референтне Хилове криве (Слика 8.3).

8.2 Валидација вишескалног KE-Хаксли модела

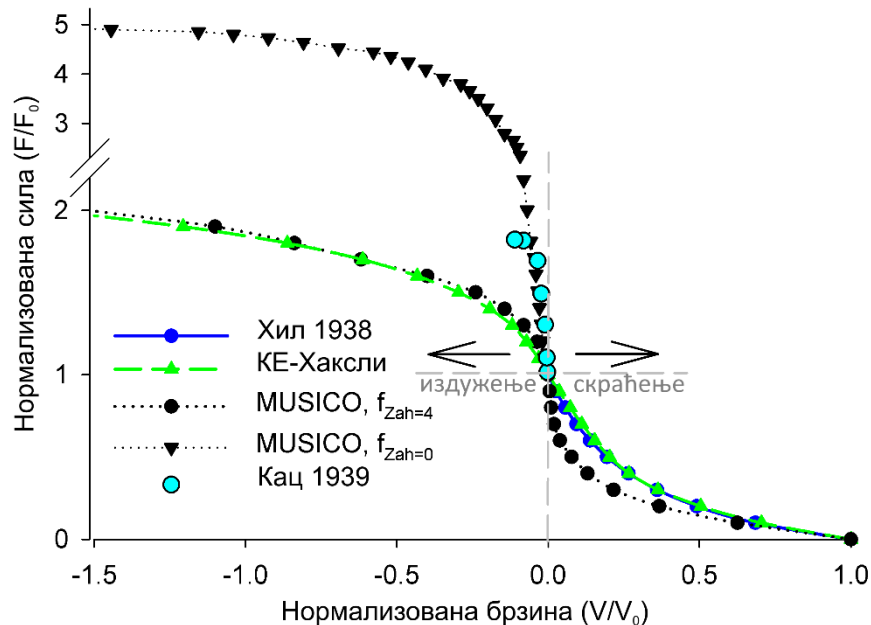
Однос између силе и брзине контракције при изотоничким условима добијен симулацијама вишескалног KE-Хаксли модела валидован је поређењем са Хиловом кривом [16] и са Кацовим експерименталним резултатима [22]. Како дате референтне криве не покривају случајеве брзог издужења мишића, резултати генерисани KE-Хаксли моделом поређени су са резултатима добијеним коришћењем рачунарске платформе MUSICO [14].

8.2.1 Израчунавање односа силе и брзине

У циљу валидације криве односа силе и брзине добијене KE-Хаксли вишескалним моделом, извршена је симулација модела мишића под изотоничким условима и пуној активацији мишића ($\alpha = 1$). Као и код одређивања параметара модела, посматран је једноставан, 2Д квадратни модел мишићне траке, са граничним условима приказаним на Слика 8.1.

Слика 8.4 приказује резултате експеримената изотоничког скраћивања и издуживања изведеног над датим 2Д моделом. Поређен је однос нормализоване силе и брзине, добијен током симулација KE-Хаксли моделом и MUSICO платформом са Хиловом аналитичком кривом и Кацовим експерименталним резултатима. У режиму скраћивања, резултати добијени симулацијама KE-Хаксли моделом одговарају Хиловој кривој, што

проистиче из физиолошке заснованости Хакслијевог модела. Додатно, Хилова крива је послужила као референтна крива при одређивању параметра b , за случајеве брзих контракција и издужења. Имајући у виду да Хилова крива није доступна за режим издужења, у сврху валидације предвиђања изотоничког издуживања мишића, коришћени су резултати наведени у раду [14].



Слика 8.4 Нормализовани односи силе и брзине за режиме скраћења и издужења мишића, добијени коришћењем KE-Хаксли модела и MUSICO платформе. Као референца су приказане Хилова крива за скраћивање и Кацови експериментални резултати за издужење мишића [24].

Симулација процеса издуживања мишића је још увек нерешен проблем већине биофизичких модела клизајућих филамената. Како је напоменуто у оквиру Поглавља 3.2, Захалак фактор f_{Zah} је уведен како би се повећала стопа откачињања при издужењу. Самим тим, Захалак фактор има велики утицај на предвиђање понашања мишића у режиму издуживања. У раду [14], у коме су представљени резултати симулација MUSICO платформе, наведена су два асимптотска случаја:

- Оригинална Хакслијева стопа раскидања везе миозина и актина $g(x)$, за $x > 0$ и вредност Захалак фактора $f_{Zah} = 0$ гарантује добро поклапање са Кацовим експерименталним подацима. При доста већим брзинама, долази до предвиђања сила које не одговарају реалним експериментима и не може се постићи плато који наговештава Кац.
- Оригинална Хакслијева стопа раскидања везе миозина и актина $g(x)$, за $x > 0$ и вредност Захалак фактора $f_{Zah} = 4$ при већим брзинама издужења мишића доводе до очекиваних вредности, док нагиб Кацове криве при успореним издуживањима није постигнут.

С обзиром да вредности прорачуна MUSICO платформе при вредности Захалак фактора $f_{Zah} = 0$ не одговарају реалним експериментима, у раду [14] се истиче да је опште

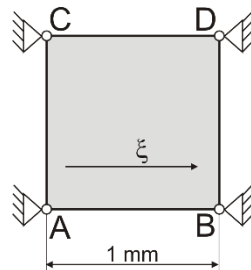
прихваћена вредност Захалак фактора $f_{Zah} = 4$. Стога, вредност Захалак фактора која је коришћена у свим симулацијама KE-Хаксли вишескалног модела је $f_{Zah} = 4$.

На слици (Слика 8.4) се може уочити да су резултати симулације процеса изотоничког издуживања мишића добијени KE-Хаксли моделом, при вредности Захалак фактора $f_{Zah} = 4$ блиски одговарајућим резултатима добијеним прорачунима MUSICO платформе.

Наведеним симулацијама вишескалног KE-Хаксли модела показано је поклапање добијених резултата, како са постојећим експерименталним подацима, тако и са прорачунима MUSICO платформе, чиме је верификована тачност предложеног модела који је резултат ове дисертације.

8.2.2 Генерисање изометријске силе

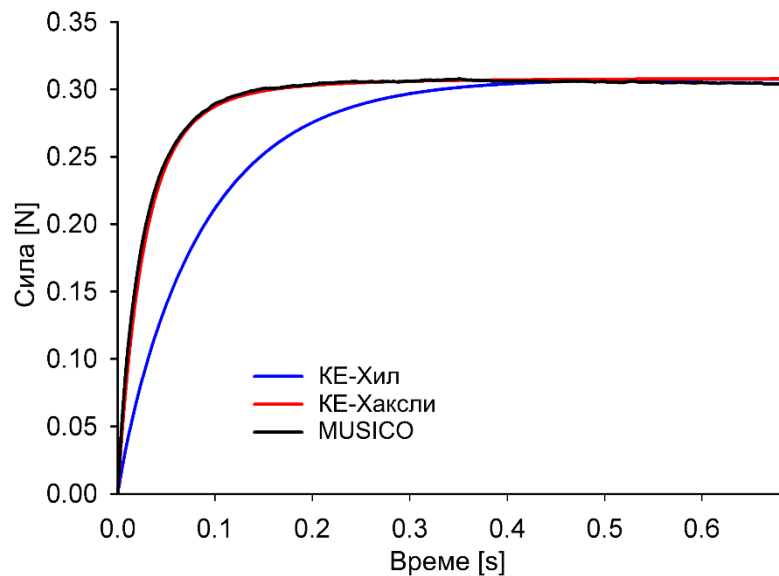
Контракција мишића се назива изометријском ако се напон у мишићу мења, а дужина мишића остаје непромењена, што се постиже тако што се мишић активира док су му крајеви чврсто фиксирани. Као и у претходним примерима, посматрана је једноставна 2Д мишићна трака, чији гранични услови одговарају изометријској контракцији (Слика 8.5).



Слика 8.5 Гранични услови при изометријској контракцији.

Да би се утврдило да је предложени KE-Хаксли модел валидан при изометријским условима, изведен је одговарајући експериментални протокол при пуној активацији мишића ($\alpha = 1$). Слика 8.6 плавом бојом приказује развој силе израчунате коришћењем KE-Хил модела. KE-Хил модел је вишескални модел мишића код кога улогу микромодела има Хиллов феноменолошки модел [18]. Такође, на слици су приказани и резултати KE-Хаксли модела [24], као и резултати рачунарске платформе MUSICO [14], при истим експерименталним условима. Максимална сила достигнута KE-Хаксли моделом је еквивалентна сили добијеној од стране KE-Хил модела. Међутим, постоје значајне разлике током периода развијања силе. KE-Хаксли модел брже достиже максималну силу, што је последица различитог начина рачунања генерисане силе и крутости у мишићу. Хиллов материјални модел приказане вредности израчунава на основу параметара добијених током изотоничке контракције и претпоставља линеарну зависност између крутости и силе у мишићу, о чему је било речи у Поглављу 3.1. Хакслијев материјални модел своје прорачуне крутости и силе заснива на расподели формираних попречних мостова, чији се број постепено повећава током активирања и оптерећења. KE-Хаксли и MUSICO предвиђају готово исти развој изометријске силе.

Мале разлике узроковане су тиме што MUSICO може да узме у обзир већи број актинских и миозинских филамената, што није случај са KE-Хаксли моделом.

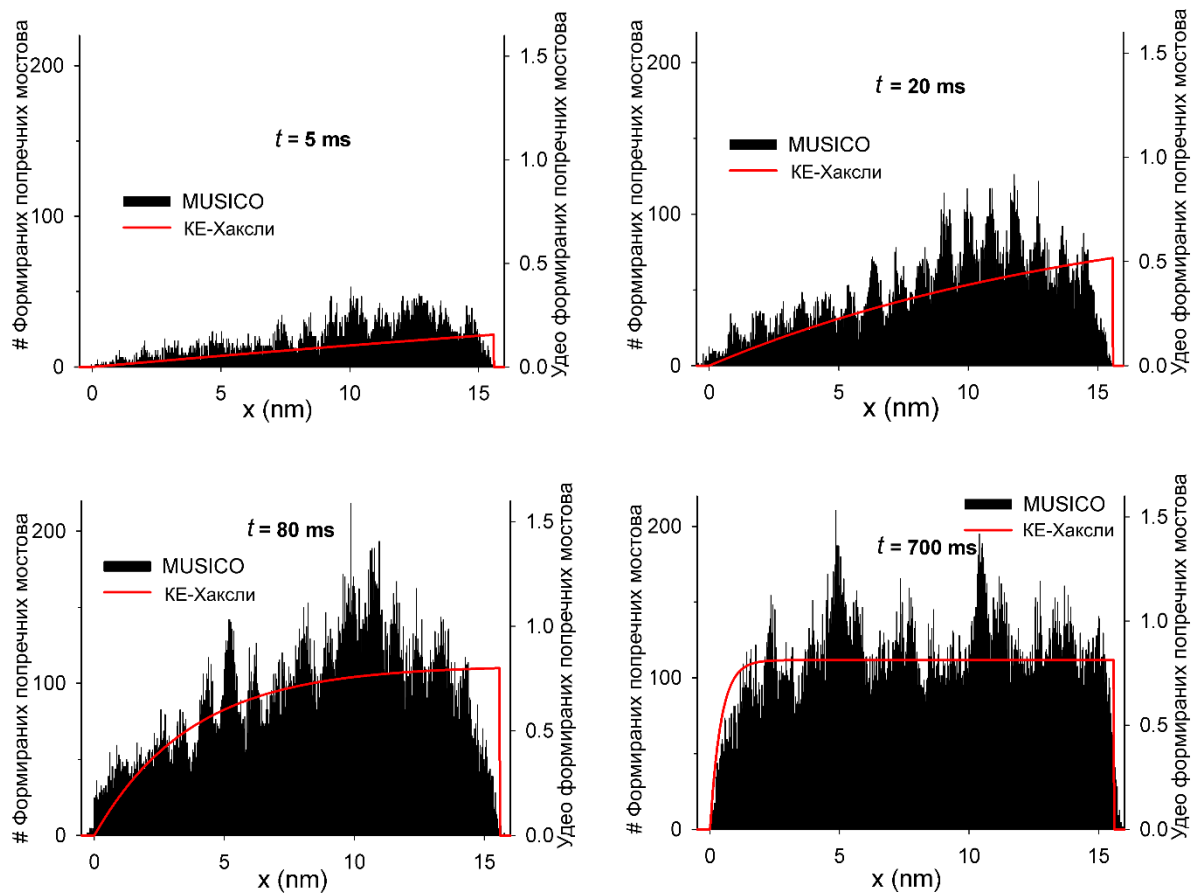


Слика 8.6 Развијање силе при изометријској контракцији [24].

Разумевање сложеног одзива мишићних влакана на дејство активације мишића и механичког оптерећења се темељи на расподели попречних мостова, њихових издужења и стања у којима се налазе. Разлике у предвиђањима понашања мишића између модела се такође могу објаснити упоређивањем просторне расподеле попречних мостова. Расподела попречних мостова у просторно експлицитном моделу, као што је MUSICO, се може представити као број попречних мостова унутар неке прописане ширине, Δx , нормализован просечним бројем попречних мостова на половини саркомера при потпуно развијеној изометријској сили. Расподела формираних попречних мостова при потпуно развијеној сили дефинисана је као $p_{formirani}^{iso} = f_1 / (f_1 + g_1)$, за опсег $0 < x < h$, при чему је $p_{neformirani}^{iso} = 1 - p_{formirani}^{iso}$. Ограничавањем неформираних попречних мостова такође на опсег $0 < x < h$, могуће је одредити удео формираних попречних мостова у односу на број могућих попречних мостова у оквиру датог опсега. Удео формираних попречних мостова је пропорционалан броју формираних попречних мостова израчунатих коришћењем MUSICO платформе. Добијен фактор пропорционалности се користи као фактор нормализације који повезује број попречних мостова и функцију расподеле попречних мостова.

Слика 8.7 приказује расподеле попречних мостова у одређеним тренуцима симулације развоја изометријске силе (Слика 8.6). Приказана су стања у тренуцима: 5 ms, 20 ms, 80 ms и 700 ms. Дата су предвиђања расподела формираних попречних мостова добијених KE-Хаксли моделом и коришћењем MUSICO платформе. Током времена расподела попречних мостова је иста код оба модела, на целом посматраном опсегу $0 < x < h$ ($h = 15 \text{ nm}$), изузев области $x \sim h$ због ефекта еластичности филамената код платформе MUSICO. На слици се може уочити да због нормализација броја попречних мостова бројем попречних мостова при максималној изометријској сили, као и неуниформности попречних мостова проузроковане непоклапањем доступних глава миозина и места за качење на актину, број попречних мостова на некој локацији може

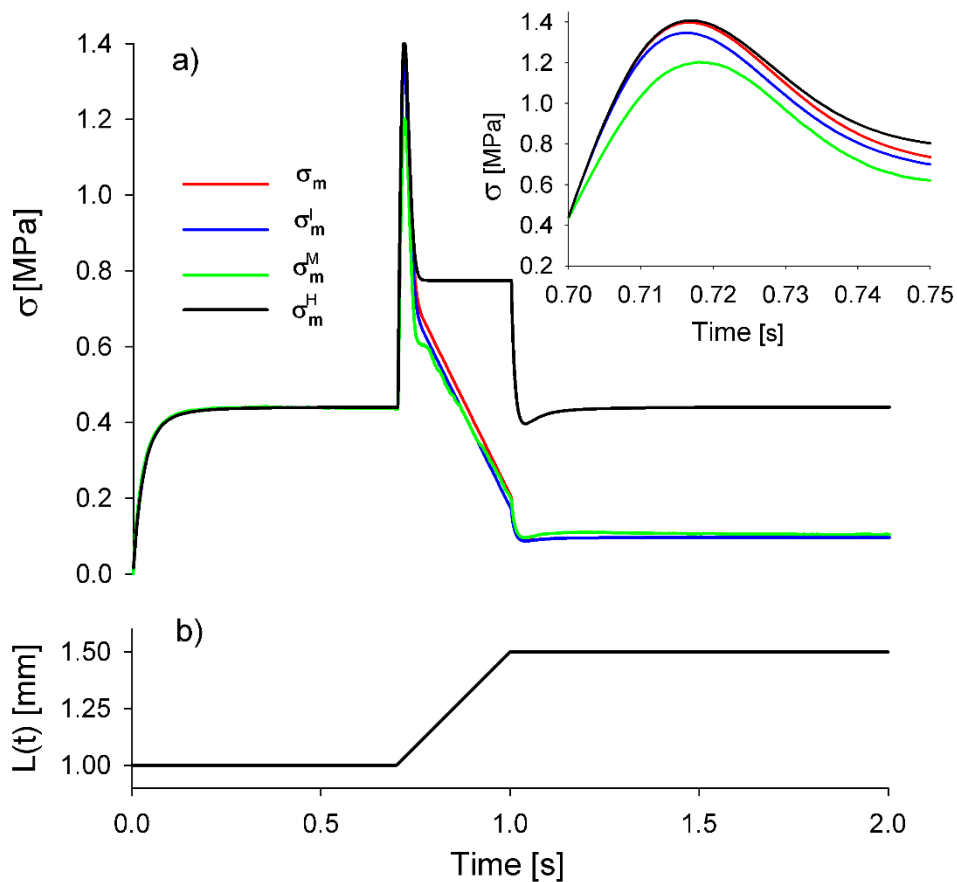
прећи 150. Имајући у виду да број 150 одговара Хакслијевом уделу величине 1, број у смислу удела може имати вредност изнад 1.



Слика 8.7 Поређење MUSICO и KE-Хаксли модела: расподела попречних мостова. Приказане расподеле одговарају тренуцима 5 ms , 20 ms , 80 ms и 700 ms . Црни стубићи одговарају расподелама предвиђеним коришћењем MUSICO платформе, док се црвене линије односе на предвиђања KE-Хаксли модела. Лева оса се односи на фреквенцију формираних попречних мостова, док десна представља удео формираних попречних мостова у односу на број могућих попречних мостова [24].

8.3 Поређење различитих начина рачунања активног напона у мишићу

Један од најважнијих резултата ове дисертације је специфична примена Гордонове криве, која представља однос дужине и напона у мишићу, детаљно описан у оквиру Поглавља 6.1.2. Како би се анализирали ефекти предложеног приступа, потребно је извести одговарајућу симулацију KE-Хаксли модела. Као модел мишића, посматрана је 2Д квадратна мишићна трака. Експериментални протокол претпоставио је пуно активацију мишића током читаве симулације дуге 2 s . Током првих 0.7 s мишић задовољава изометријске услове (Слика 8.5), достижући максималну изометријску силу. Након тога, наредне 0.3 s мишић се равномерно издужује до 150% своје оригиналне дужине (Слика 8.8б). Остатак експеримента, мишић је у изометријском режиму и не мења достигнуту дужину.



Слика 8.8 Активан напон у мишићу током развоја изометријске силе и издуживања константном брзином након тога, израчунат на четири различита начина. а) Приказани су напони за: σ_m - Ке-Хаксли модел, σ_m^I - са изометријским односом дужине и напона, σ_m^M - MUSICO, σ_m^H - без разматрања односа дужине и напона. б) Издужење мишића током симулације [24].

Слика 8.8а приказује различите начине рачунања активног напона у мишићу током наведеног експерименталног протокола. На слици се може видети напон σ_m израчунат коришћењем Ке-Хаксли модела, заједно са три додатна приступа. Напон σ_m^H одговара напону оригиналног Хакслијевог модела [4], који не узима у обзир однос дужине и напона у мишићу. Активни напон σ_m^I је такође добијен коришћењем оригиналне Хакслијево интерпретације, али је добијена вредност скалирана нормализованом вредношћу Гордонове изометријске криве односа дужине и напона (Слика 3.2). Директно скалирање добијеног активног напона у мишићу је најчешће коришћено код неких већ постојећих вишескалних модела мишића [63]. Напон σ_m^M се односи на предвиђања добијена коришћењем платформе MUSICO [14].

Као што је и очекивано, због недостатка имплементације зависности напона од дужине мишића, оригинални Хакслијев модел не доводи до смањења напона у мишићу након већих издужења. Током константне брзине издуживања (Слика 8.8б), напон σ_m^H је

константан и може се уочити да његов однос са максималним изометријским напоном одговара управо издужењу од 150% почетне дужине мишића (Слика 8.4).

Уградња Гордонове нормализоване функције као фактора скалирања Хакслијевог активног напона, σ_m^I , резултира адекватним стационарним понашањем, које је у складу са експерименталним Гордоновим резултатима [23]. Међутим, уколико се посматрају прелазна стања током издуживања (Слика 8.8 – мали график дела а)), може се уочити да су вредности σ_m^I генерално мање од вредности σ_m . Ако су прелазна стања довољно брза, већ формираним попречним мостовима је потребан изванредан временски период за раскидање везе, што доводи до већих сила. У оквиру израчунавања напона σ_m^I , занемарују се ови прелазни процеси на микроскали, и врши се директно и моментално смањење активног напона према тренутном издужењу.

Такође, може се уочити да σ_m^M приказује нешто нижу максималну вредност током прелазних стања. То је последица експлицитних прорачуна у оквиру платформе MUSICO, који узимају у обзир да су само незакачене миозинске главе и слободна места на актину доступни за везивање. Не треба занемарити чињеницу да већина ових модела, изузев MUSICO платформе, не узима у обзир геометријске аспекте везивања миозина, и разлика између напона σ_m^M и σ_m је последица тих поједностављења.

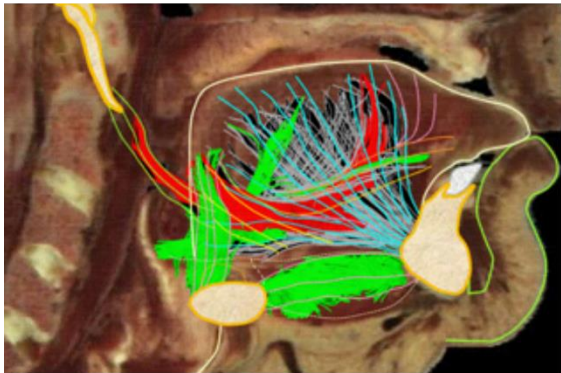
8.4 Примена КЕ-Хаксли модела у симулацијама сложених мишићних структура

У овом поглављу ће бити приказано како вишескални КЕ-Хаксли модел може бити коришћен за проучавање понашања неких реалних мишићних органа. У ту сврху, развијен је поједностављени 2Д модел људског језика. Језик је сложен мишићни орган одговоран за манипулацију и транспорт хране у усну шупљину, као и за разне варијације облика и крутости током говора. Велика покретљивост језика повезана је са његовом сложеност миоархитектуром. Језик је издељен на осам група мишића, које се класификују као унутрашње и спољашње. Четири унутрашње групе су задужене за промену облика језика и нису везане за неку спољну кост (*palatoglossus*, *styloglossus*, *genioglossus* и *hyoglossus*). Преостале четири групе делују на промену положаја језика и везане су за кости. Унутрашњи мишићи су деликатно спојени са спољашњим, што омогућава веома комплексну промену облика и положаја језика. Односи између структуре ткива и механичке функције су од суштинског значаја за разумевање функционисања овог органа.

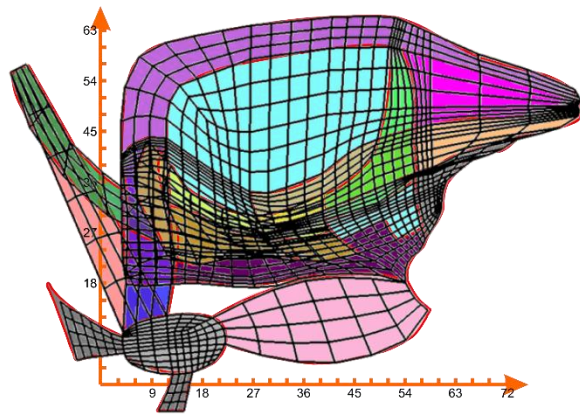
Током нормалног гутања језик пролази кроз низ деформација. Први корак у моделовању језика, јесте одредити прецизну геометрију и извршити дискретизацију посматраног домена мрежом коначних елемената. Поред геометријских облика сваке специфичне групе мишића, потребно је одредити и правце мишићних влакана унутар сваке групе. Аутоматско генерисање геометрије је могуће помоћу неких метода наведених у [86] или сегментацијом трактографске слике изведене из DTI (*Diffusion Tensor Imaging*) снимака.

Прецизна геометрија и сложена конфигурација мишићних влакана језика одређена је на основу DTI снимка људског језика у будном стању. Мрежа коначних елемената је усклађена са датим снимком и анатомијом људског језика [87], [88] (Слика 8.9).

а) Анатомија језика са придруженим трактографским снимцима мишићних влакана

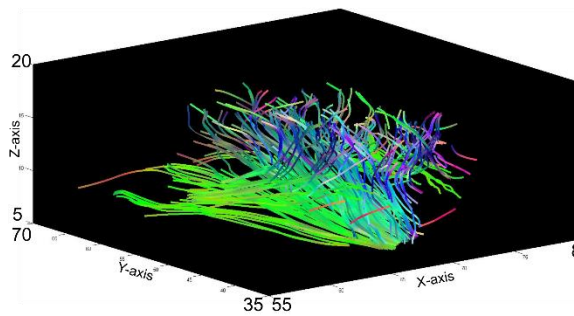


б) КЕ мрежа

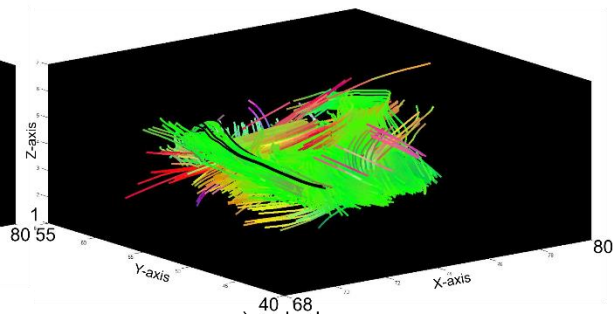


Слика 8.9 Анатомија људског језика са придруженом мрежом коначних елемената

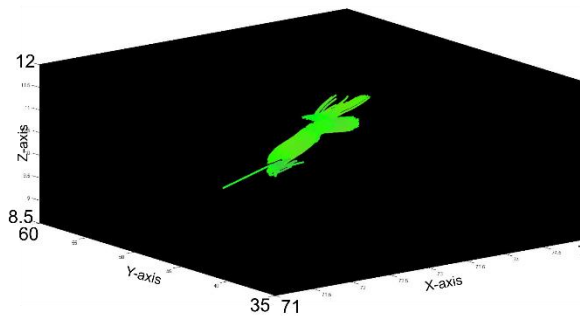
а) genioglossus



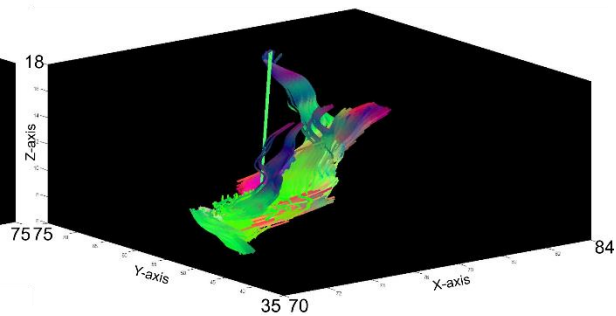
б) geniohyoid



в) inferior longitudinalis

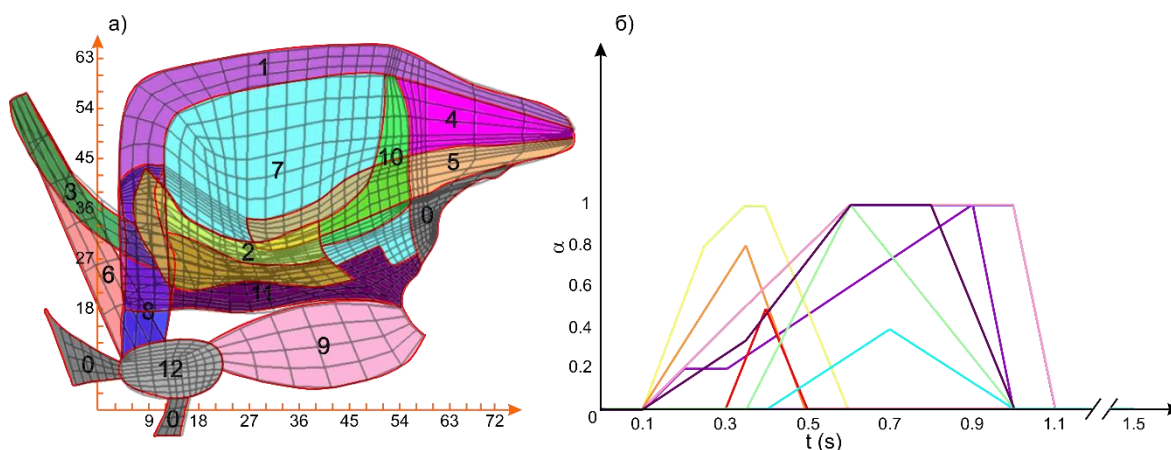


г) styloglossus



Слика 8.10 3Д трактографија специфичних мишићних група у стварним димензијама

Слика 8.10 приказује трактографске снимке специфичних мишићних група језика у стварним димензијама. На основу датих снимака, свакој интеграционој тачки мреже КЕ је на основу њеног положаја могуће придружити вектор оријентације мишићног влакна коме она припада.



Слика 8.11 а) Мрежа КЕ људског језика са специфичним мишићним групама изведеним на основу DTI снимака и активирања делова људског језика. Оријентација коначних елемената је усклађена са главним правцима дифузије. Бели простор представља меко ткиво које има одређени утицај на механику језика али се у анализи МКЕ не узима у обзир. б) Активационе функције различитих мишићних група [24].

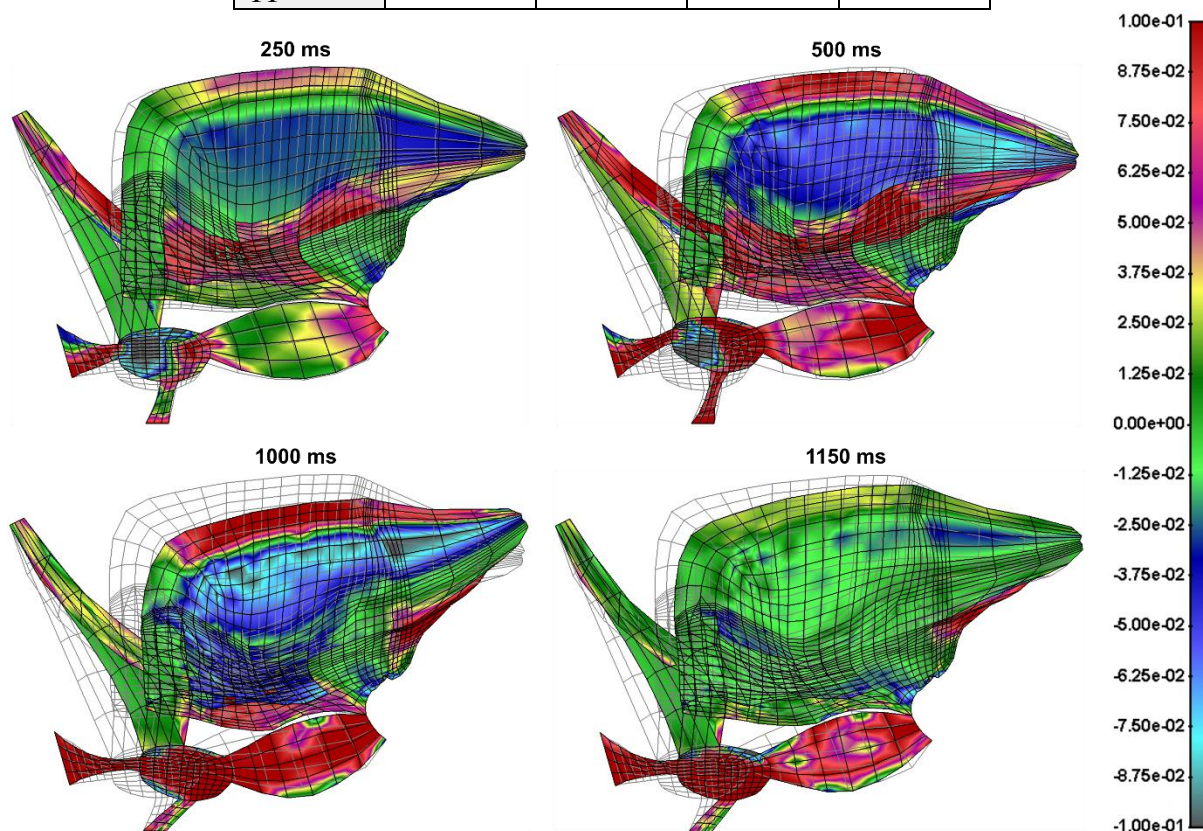
Детаљним праћењем снимака утврђене су физиолошке карактеристике делова језика приликом гутања. Те карактеристике омогућиле су прецизно моделовање људског језика, поделом формиране мреже коначних елемената на специфичне групе (Слика 8.11а). Сиве групе представљају пасивне делове и односе се на кости или на везивно еластично ткиво. Остале групе елемената су формиране на основу способности да се приликом гутања посебно активирају појединачни делови мишића језика. У складу са тиме је свакој групи елемената придружена специфична активациона функција (Слика 8.11б). Функцијама активације је предвиђено да се модел језика на крају симулације врати у првобитан положај.

Изведена је симулација деформације људског језика током гутања у трајању од 1.5 s, подељена у 1500 временских корака. Слика 8.12 приказује напоне у правцу мишићних влакана у одабраним временским тренуцима током активирања појединих делова језика, дефинисаног активационим функцијама (Слика 8.11б). Напони у правцу мишићних влакана су представљени различитим бојама, чије се вредности изражене у МРа могу прочитати са палете. Дистрибуција напона је повезана са моторичким активностима језика (Табела 8.2). Највеће вредности напона се могу уочити током контракција мишићних влакана који припадају групи *genioglossus*, која обухвата највећу површину унутрашњости језика.

Табела 8.2 Вредности активационих функција мишићних група у одабраним временским тренуцима

| Ознака групе | 250 ms | 500 ms | 1000 ms | 1150 ms |
|--------------|--------|--------|---------|---------|
| 1 | 0.2 | 0.4665 | 0 | 0 |
| 2 | 0.8 | 0.5 | 0 | 0 |
| 3 | 0.8 | 0.5 | 0 | 0 |
| 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | 0.5 | 0 | 0 | 0 |
| 6 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 7 | 0 | 0.1333 | 0 | 0 |

| | | | | |
|----|-----|-----|---|---|
| 8 | 0.3 | 0.8 | 1 | 0 |
| 9 | 0.3 | 0.8 | 1 | 0 |
| 10 | 0 | 0.6 | 0 | 0 |
| 11 | 0.3 | 0.8 | 0 | 0 |



Слика 8.12 Укупни напон (активни и пасивни) у правцу мишићног влакна ξ током гутања изражен у МПа. Сиве линије представљају референтну конфигурацију у тренутку $t = 0$, пре активирања мишића [24].

8.4.1 Перформансе Mexie платформе у случају деформације језика током гутања

Симулација представљеног експерименталног протокола извршена је над датим моделом језика који се састоји од 1238 коначних елемената, са укупно 4952 интеграционе тачке. Свакој интеграционој тачки је придружен вектор правца оријентације мишићног влакна коме та тачка припада. Са друге стране, сваки коначни елемент припада одговарајућој мишићној групи, која има своју специфичну активацију (Слика 8.11).

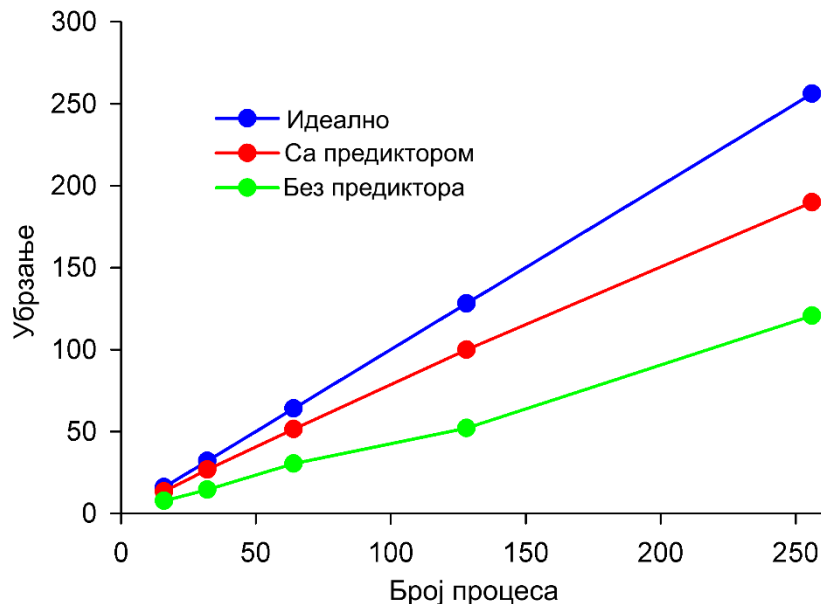
У сврху тестирања употребљивости KE-Хаксли модела у реалним условима и у клиничкој пракси, коришћено је паралелно извршавање симулација предложеног вишескалног модела помоћу *Mexie* платформе, описане у Поглављу 7.

Употребљен је кластер од 22 чвора, где сваки чвор садржи *dual Intel Xeon E5-2670@2.6GHz 8-core* процесор и 48GB меморије, са *InfiniBand QDR* мрежном

инфраструктуром. Због извршавања симулације у оквиру хетерогеног рачунарског окружења, четири чвора поседују Tesla M2090 картицу од 6GB GDDR5 меморије. Као референца при тестирању метода убрзавања коришћено је секвенцијално извршавање симулације предложеног модела људског језика. Укупно секвенцијално време извршавања је 248.62 сата, што је неприхватљиво за практичну употребу, а посебно имајући у виду да је у питању поједностављен 2Д модел, док би за добијање релевантнијих резултата било неопходно користити детаљнији 3Д модел.

Као што је наведено у оквиру дисертације [82] *Mexie* платформа омогућава паралелно извршавање симулација вишескалних модела мишића у хетерогеном рачунарском окружењу. У ту сврху развијена су два приступа: први претпоставља да је свака појединачна симулација микромодела исте захтевности; други се заснива на концептима машинског учења у циљу одређивања комплексности извршавања симулација сваког микромодела придруженог интеграционим тачкама.

Извршено је поређење предложених приступа у случају симулације деформисања језика током гутања. Слика 8.13 приказује убрзање *Mexie* платформе у извршавању симулације датог модела језика на 16, 32, 64, 128 и 256 процеса. На слици се може уочити убрзање постигнуто претпостављањем једнаких тежина сваког микромодела, без коришћења предиктора оптерећења (Поглавље 7.2.1), у односу на убрзање добијено коришћењем предиктора којим се одређује сложеност сваког микромодела (Поглавље 7.2.2). Свако убрзање је добијено као просек укупног времена извршавања 10 узастопних извођења симулације. Повећање убрзања од око 40% потврдило је значај предложене стратегије одређивања тежинских фактора сваке интеграционе тачке модела.



Слика 8.13 Убрзање добијено коришћењем: (1) униформне расподеле симулација микромодела (без предиктора); (2) расподеле коришћењем тежинских фактора придружених сваком микромоделу (са предиктором) [24].

Табела 8.3 приказује укупна време трајања симулација у секвенцијалном режиму и паралелном режиму у конфигурацији 4/124 ЦП/ГП при униформној расподели симулација микромодела (без предиктора) и при расподели коришћењем тежинских фактора (са предиктором).

Табела 8.3 Времена извршавања симулације језика током гутања

| Секвенцијално | Паралелно без предиктора | Паралелно са предиктором |
|---------------|--------------------------|--------------------------|
| 248.62 h | 2.13 h | 1.37 h |

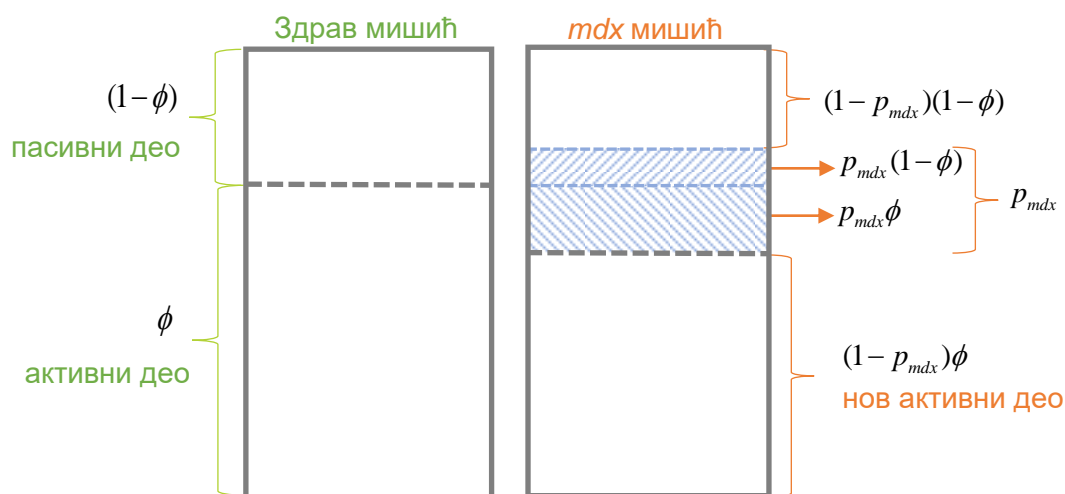
Остварено трајање симулације од 1.37 h је разуман временски оквир за моделе овакве сложености, чиме се омогућава коришћење предложеног KE-Хаксли модела у моделовању сложених мишићних система.

8.5 Процена ефеката мишићних болести на генерисање силе у мишићу

Експериментима спроведеним у оквиру претходних поглавља показана је тачност и употребљивост предложеног модела у предвиђању функционалног понашања мишића. Посебан изазов представља употреба KE-Хаксли вишескалног модела за моделовање неких болести или поремећаја у функционисању рада мишића.

DMD (*Duchenne muscular dystrophy*) [89] је тежак облик мишићне дистрофије. Обично се јавља код дечака узраста око четири године. Болест је прогресивна и смртоносна и утиче на рад скелетних и срчаних мишића. Постоје третмани лечења који повећавају квалитет живота пацијената, али тренутно не постоји лек за ову болест. Последње студије усмерене на спречавање или успоравање прогресије мишићне дистрофије укључују терапије матичним ћелијама. Иако су показале одређени напредак, процена ефеката ових терапија је првенствено извођена на *mdx* мишевима. *Mdx* мишеви садрже мутације одређеног гена, исто као многи DMD пацијенти, али опет не показују озбиљне карактеристике људске болести. У оквиру овог поглавља *mdx* ефекти ће бити моделовани коришћењем KE-Хаксли модела.

Засновано на спроведеним експериментима, постоји претпоставка да *mdx* ефекат подразумева да одређен проценат активног дела мишића постаје пасиван, док се еластичност пасивног дела повећава приближно два пута. Слика 8.14 илуструје однос активног и пасивног дела здравог и болесног мишића.



Слика 8.14 Однос активног и пасивног дела здравог и болесног мишића

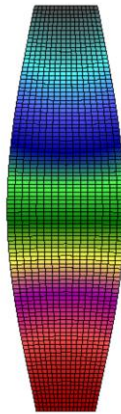
На основу услова експеримента може се поставити следећа релација

$$2E \cdot p_{mdx} (1 - \phi) + E \cdot (1 - p_{mdx}) (1 - \phi) = E_{mdx} ((1 - p_{mdx}) (1 - \phi) + p_{mdx}), \quad (8.1)$$

где је p_{mdx} удео активног дела мишића који је постао пасиван. На основу дате једначине може се одредити ефективна вредност Јанговог модула еластичности

$$E_{mdx} = \frac{E(1 - \phi)(p_{mdx} + 1)}{(1 - p_{mdx})(1 - \phi) + p_{mdx}}. \quad (8.2)$$

Да бисмо приказали моделоване mdx ефекте, коришћена је једноставна 2Д геометрија мишића, при чему правац влакна у свакој интеграционој тачки прати облик мишића (Слика 8.15).

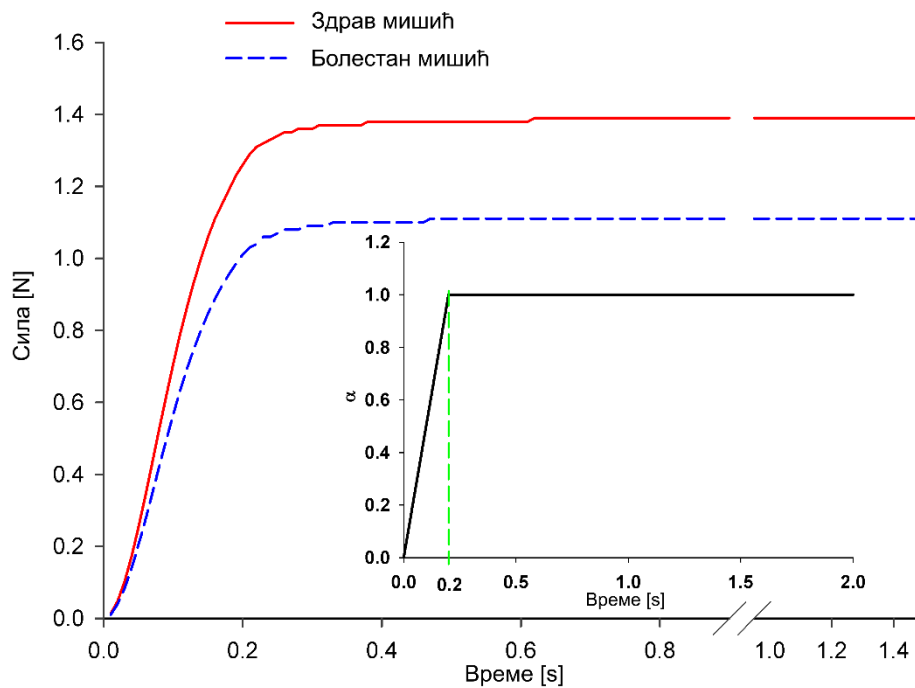


Слика 8.15 2Д геометрија мишића.

Удео запремине мишићних влакана у укупној запремини болесног мишића се може изразити као

$$\phi_{mdx} = (1 - p_{mdx}) \phi \quad (8.3)$$

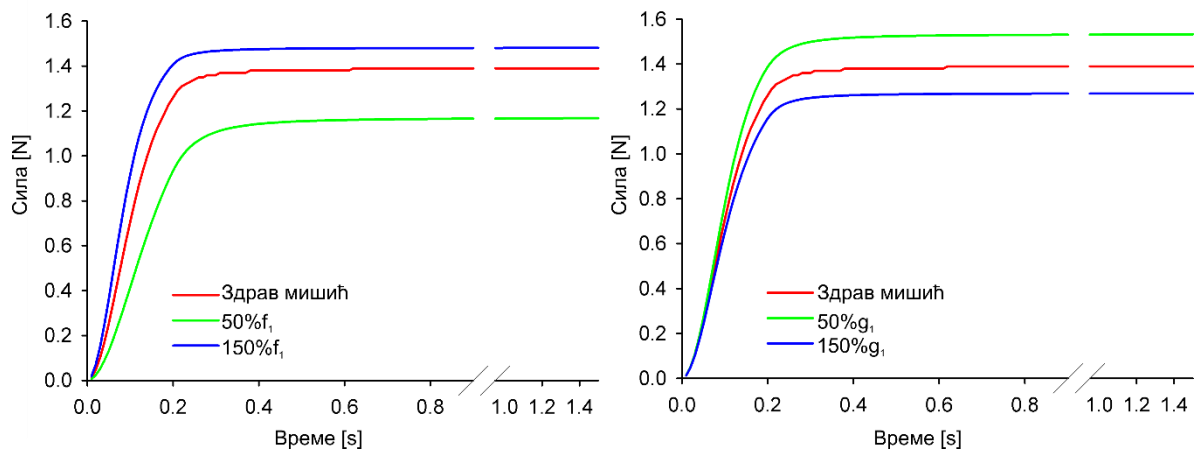
Овим су одређени сви параметри модела болесног мишића и могуће је извести жељена тестирања. Циљ је истражити како ефекти болести утичу на генерисање силе у мишићу. У ту сврху је изведен експеримент изометријског генерисања силе (Слика 8.16).



Слика 8.16 Изометријска сила код здравог и болесног мишића.

Слика 8.16 приказује развој силе при изометријским условима, при чему се мишић постепено активира до 0.2 s, након чега је потпуно активиран до краја симулације. Предвиђена изометријска сила модела здравог мишића је за око 20% већа од генерисане силе оболелог мишића, што се подудара са експерименталним резултатима [90].

Приказани начин моделовања поменуте болести реализован је променом параметара макромодела. Међутим, постоје поремећаји у функционисању мишића код којих је при моделовању потребно извршити промене параметара микромодела. На пример, услед одређених мутација протеина који су део актинских и миозинских филамената, долази до промена вредности стопе успостављања и раскидања веза између њих, f_1 и g_1 . Слика 8.17 приказује утицај промене вредности ова два параметра микромодела на генерисање максималне изометријске силе. Може се уочити да услед смањења вредности стопе успостављања везе између филамената долази до генерисања мање силе од силе генерисане код здравог мишића, док повећање вредности доводи до веће силе. Промене вредности стопе раскидања везе доводе до обрнутог утицаја на генерисање силе.



Слика 8.17 Утицај промене вредности параметара микромодела f_1 и g_1 на генерисање максималне изометријске силе.

Приказани експеримент показује да се развијени вишескални модел може искористити за предвиђање утицаја појединих болести на функционалне карактеристике читавог мишића или мишићног органа. Осим анализирања утицаја различитих обољења, овакав модел се може успешно применити и на предвиђање ефеката појединих лекова који утичу на механизме молекуларних интеракција унутар мишићних ћелија.

9 Закључна разматрања

Рачунарска биомеханика се све чешће бави проблемима у којима се део физичке стварности моделује по широком распону просторних и временских скала. Одатле се јавила потреба за вишескалним моделима мишића који описују сложен процес повезивања феномена на различитим скалама и објашњавају размену информација између тих скала. С обзиром на то да моделовање реалних мишићних система захтева добро познавање физичких и хемијских процеса који се одвијају на више просторних и временских скала, детаљан вишескални модел мишића мора обухватати све те процесе.

Разматрањем постојећих вишескалних модела мишића, чији је преглед дат у оквиру четвртог поглавља ове дисертације, може се закључити да симулирање понашања мишића у великој мери зависи од уграђеног микромодела. Недостаци постојећих вишескалних модела најчешће произилазе управо из одабира микромодела и огледају се у:

- имплементацији односа брзине и силе која се ослања на Хилов феноменолошки модел, који је валидан само за изотоничке режиме скраћивања мишића;
- занемаривању просторне дистрибуције попречних мостова и њихове међусобне зависности;
- директном скалирању активног напона одговарајућом вредношћу са Гордонове криве добијене при изометријским условима, што резултује неадекватним симулацијама у условима динамичних контракција и издужења.

У циљу отклањања недостатака постојећих вишескалних модела мишића дефинисан је КЕ-Хаксли модел скелетних мишића заснован на вишескалној механици, који представља главни исход дисертације. Представљени модел мишић посматра као биомеханички систем са карактеристикама ортотропних вискоеластичних материјала. За потребе израчунавања активног напона и крутости мишића на микроскали, симулација користи побољшану верзију Хакслијевог модела попречних мостова, док се карактеристике везивног ткива и неконтрактилних делова мишића дефинишу на макроскали. Коришћењем принципа механике континуума активне и пасивне материјалне карактеристике се на макроскали интегришу, резултујући унутрашњим силама и померањима мишића.

За потребе решавања проблема механике континуума, у дисертацији су наведени и основни принципи решавања проблема механике солида методом коначних елемената,

са нагласком на моделовање структура које су изложене великим померањима и деформацијама, што је код мишића доминантан случај оптерећивања. Због своје веома сложене структуре, мишићи показују изразито нелинеарне материјалне карактеристике, па се приликом њиховог моделовања користи итеративни поступак решавања једначина равнотежног стања.

Генерисана сила у мишићу се израчунава на основу тренутне расподеле попречних мостова у свакој интеграционој тачки макромодела, због чега предложени биофизички модел мишића даје прецизније предвиђање понашања мишића у прелазним и нестабилним режимима у односу на феноменолошке еквиваленте. Активна сила и тренутна крутост у посматраном мишићном влакну прослеђују се макромоделу и на тај начин одражавају колективни ефекат формираних попречних мостова. Представљени модел директно у кинетичку једначину Хакслијевог модела укључује и смањење максималног броја могућих попречних мостова у функцији дужине саркомере. На овај начин се омогућава тачније предвиђање понашања мишића у режимима скраћивања и издуживања, узимањем у обзир да у таквим условима постоје места на филаментима на којима физички није могуће успоставити везу.

Због велике рачунске захтевности, за извршавање сложених КЕ-Хаксли симулација је коришћена специфична софтверска платформа *Mexie*, која омогућава извођење прорачуна у хетерогеном рачунарском окружењу са произвољним бројем централних процесорских и графичких процесорских јединица. Примењени метод паралелизације врши статичку декомпозицију домена микромодела засновану на специфичном алгоритму којим се обезбеђује равномерно оптерећење доступних ЦП/ГП јединица коришћењем техника машинског учења.

Сва предвиђања добијена предложеним КЕ-Хаксли вишескалним моделом валидована су поређењем са експерименталним резултатима и резултатима симулација просторно експлицитног молекуларног модела (MUSICO). Извршене анализе су показале да предложени вишескални модел мишића даје реалније симулације понашања мишића у односу на постојеће моделе засноване на феноменолошким микромоделима. Употреба КЕ-Хаксли модела у симулацијама сложених модела приказана је на поједностављеном 2Д моделу људског језика. Извршене симулације су показале да се, захваљујући представљеном концепту паралелизације прорачуна, предвиђања понашања комплексних мишићних структура могу добити у разумном временском року. Поред могућности моделовања здравих мишића, у овој дисертацији је приказана и могућност коришћења КЕ-Хаксли модела у симулацијама болести мишића кроз промене одговарајућих кинетичких параметара микромодела.

Отклањајући поменуте недостатке постојећих модела, КЕ-Хаксли вишескални модел мишића представља значајан напредак у области вишеслојне механике мишића. У поређењу са постојећим феноменолошким моделима мишића, предложени вишескални КЕ-Хаксли модел значајно је побољшао симулирање понашања мишића у неким прелазним стањима, при наглим оптерећењима и наглим активацијама мишића. Предложени вишескални приступ омогућава анализирање понашања мишића у различитим физиолошким и патофизиолошким условима, као и квантитативне процене ефеката лекова. Тако развијен модел је погодан за употребу у будућим истраживањима поремећаја рада мишића, као и за праћење напредовања различитих болести и дефинисање терапија специфичних за сваког посматраног појединца. Такође, КЕ-Хаксли модел може бити веома моћан алат у пројектовању разних спортских реквизита, који су засновани на адекватном оптерећењу мишића. На основу специфичних прорачуна КЕ-Хаксли симулација, кондициони тренери могу базирати програм и анализу вежби за

сваког индивидуалног спортисту. На овај начин могу се спречити спортске повреде настале услед неадекватних вежби, које нису прилагођене конкретном појединцу.

Даљи развој KE-Хаксли модела биће усмерен ка још детаљнијој дефиницији микромодела, која ће укључивати кооперативност миозина, истегљивост филамената, и друге појаве које утичу на способност мишића да генерише силу. Додатно унапређен KE-Хаксли модел омогућио би још детаљнија истраживања постојећих механизма унутар скелетних мишића. Други могући правац развоја је укључивање KE-Хаксли модела у моделовање комплексних мишићно-скелетних структура, за шта би се морао дефинисати специфичан контактни однос између мишића и костију. Изградња таквог свеобухватног модела би поред унапређења научних истраживања и примене у клиничкој пракси, омогућила и уштеду у финансијском смислу, кроз смањење трошкова експеримената, трошкова развоја лекова и финансијских одштета услед повреда на раду или спортских повреда.

Додатак

10 Анализа великих деформација МЕТОДОМ КОНАЧНИХ ЕЛЕМЕНАТА

10.1 Основни појмови анализе великих деформација

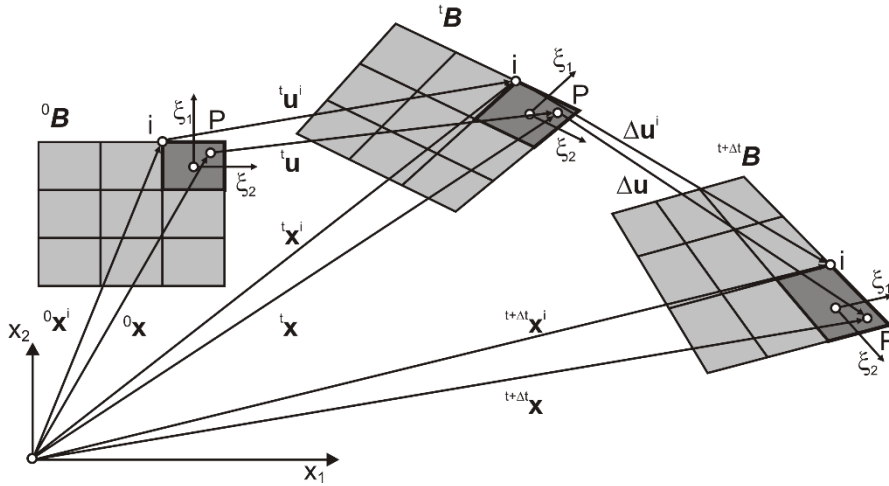
Мишић је услед оптерећења изложен великим померањима и великим деформацијама. За успешно моделовање мишића потребно је увести релације које важе у свим условима, а не само при малим деформацијама и линеарним проблемима. Сама нелинеарност произилази из нелинеарног односа напона и деформације, али и из нелинеарних промена геометрије посматраног домена. Детаљна разматрања из области великих деформација дата су у књигама [71], [73].

Може се посматрати једно материјално тело, које представља мишић (Слика 10.1), дискретизовано на коначан број елемената. За сваки елемент, у почетном тренутку је познат правац мишићног влакна коме тај елемент припада (Слика 6.1а). Услед оптерећења, конфигурација мишића се континуирано мења. Може се посматрати кретање једне материјалне тачке у Декартовом простору (x_1, x_2, x_3) током промена. У почетној конфигурацији, у тренутку $t = 0$, материјална тачка има координате

$${}^0 \mathbf{x} = \mathbf{x}(0). \quad (10.1)$$

Током кретања мења се позиција материјалне тачке, чиме се мењају и њене координате

$${}^t \mathbf{x} = \mathbf{x}(t). \quad (10.2)$$



Слика 10.1 Приказ кретања 2Д мреже коначних елемената током времена [73]

Ако се посматра кретање једног сегмента мишића (Слика 10.1), померање је дефинисано кретањем коначног броја материјалних тачака, ${}^t \mathbf{x}^i = \mathbf{x}^i(t)$, при чему се позиција материјалне тачке унутар елемента дефинише као

$${}^t \mathbf{x} = \sum_{i=1}^N h_i {}^t \mathbf{x}^i \quad (10.3)$$

где су h_i интерполационе функције у локалном координатном систему (ξ_1, ξ_2, ξ_3) и N је број материјалних тачака. На основу почетне позиције материјалне тачке ${}^0 \mathbf{x}$ и на основу позиције у неком тренутку t , ${}^t \mathbf{x}$, могуће је дефинисати померање тачке у току тог временског периода:

$${}^t \mathbf{u} = {}^t \mathbf{x} - {}^0 \mathbf{x} \quad (10.4)$$

или, коришћењем формулације КЕ:

$${}^t \mathbf{u} = \sum_{i=1}^N h_i ({}^t \mathbf{x}^i - {}^0 \mathbf{x}^i) = \sum_{i=1}^N h_i {}^t \mathbf{u}^i, \quad (10.5)$$

где су ${}^t \mathbf{u}^i$ померања материјалних тачака, дефинисана као

$${}^t \mathbf{u}^i = {}^t \mathbf{x}^i - {}^0 \mathbf{x}^i. \quad (10.6)$$

Основна мера деформације тела у тренутку t дата је *градијентом деформације* у тренутку t , у односу на почетну конфигурацију:

$${}^t_0 \mathbf{G} = \frac{\partial {}^t \mathbf{x}}{\partial {}^0 \mathbf{x}} \quad (10.7)$$

или коришћењем компоненти

$${}^t_0 G_{ij} = \frac{\partial {}^t x_i}{\partial {}^0 x_j}. \quad (10.8)$$

Уколико се све пренесе на концепт КЕ, градијент деформације се може дефинисати као

$${}^t_0 \mathbf{G} = \begin{bmatrix} \frac{\partial {}^t x_i}{\partial \xi_n} & \frac{\partial \xi_n}{\partial {}^0 x_j} \end{bmatrix} = {}^t \mathbf{J}^T ({}^0 \mathbf{J}^{-1})^T \quad (10.9)$$

где су ${}^t\mathbf{J}$ и ${}^0\mathbf{J}$ *Јакобијан матрице* између Декартових и природних (локалних) координата које одговарају тренутку t и почетном временском тренутку. Ознака ξ_n представља одговарајућу компоненту природног координатног система, $n = 1, 2, 3$. Као и у случају дефинисање градијента деформације у компонентном облику, Јакобијан матрице је такође могуће изразити на сличан начин

$${}^tJ_{in} = \frac{\partial^t x_n}{\partial \xi_i} = \sum_{l=1}^N \frac{\partial h_l}{\partial \xi_i} {}^t x_n^l ; \quad {}^0J_{nj} = \frac{\partial^0 x_j}{\partial \xi_n} = \sum_{l=1}^N \frac{\partial h_l}{\partial \xi_n} {}^t x_j^l. \quad (10.10)$$

У раду са великим деформацијама се често користи и *инверзни градијент деформације*

$${}^0\mathbf{G} = \frac{\partial^0 \mathbf{x}}{\partial^t \mathbf{x}} = \left[\frac{\partial^0 x_i}{\partial^t x_j} \right], \quad (10.11)$$

при чему важи да је

$${}^t\mathbf{G} {}^0\mathbf{G} = \left[\frac{\partial^t x_i}{\partial^0 x_l} \frac{\partial^0 x_l}{\partial^t x_j} \right] = \mathbf{I}. \quad (10.12)$$

Односно,

$${}^0\mathbf{G} = {}^t\mathbf{G}^{-1}. \quad (10.13)$$

Уколико се посматра градијент деформације материјалне тачке у тренутку $t + \Delta t$, применом једначине (10.7) може се извести да важи

$${}^{t+\Delta t}{}_0\mathbf{G} = {}^{t+\Delta t}{}_t\mathbf{G} {}^t{}_0\mathbf{G}. \quad (10.14)$$

где се променљива ${}^{t+\Delta t}{}_t\mathbf{G}$ назива *релативним градијентом деформације*.

Уколико се у цео изложен поступак укључи појам померања, градијент деформације се може изразити као

$${}^t{}_0\mathbf{G} = \mathbf{I} + \frac{\partial^t \mathbf{u}}{\partial^0 \mathbf{x}} \quad (10.15)$$

где се $\frac{\partial^t \mathbf{u}}{\partial^0 \mathbf{x}}$ назива *градијентом померања*. Слично се може извести и за инверзни градијент деформације:

$${}^0\mathbf{G} = \mathbf{I} - \frac{\partial^t \mathbf{u}}{\partial^t \mathbf{x}}. \quad (10.16)$$

Померај материјалне тачке од тренутка t до тренутка $t + \Delta t$ се може означити са $\Delta \mathbf{u}$.

Тада се релативни градијент деформације може дефинисати као

$${}^{t+\Delta t}{}_t\mathbf{G} = \mathbf{I} + \frac{\partial(\Delta \mathbf{u})}{\partial^t \mathbf{x}}. \quad (10.17)$$

Градијент деформације има и физичко значење, тако што повезује диференцијалне материјалне векторе посматране тачке у иницијалном тренутку и у неком произвољном тренутку t . Веза је дата следећом једначином

$$d^t \xi = {}^t\mathbf{G} d^0 \xi \quad (10.18)$$

На основу дате једначине може се одредити вектор правца мишићног влакна у сваком тренутку. Слично, уколико је познат диференцијални материјални вектор посматране

тачке у тренутку t , може се одредити диференцијални материјални вектор тачке у тренутку $t + \Delta t$ на основу релативног градијента деформације

$$d^{t+\Delta t} \xi = {}^{t+\Delta t} \mathbf{G} d^t \xi \quad (10.19)$$

Уколико је потребно одредити издужење (стреч) материјалног елемента у тренутку t , то је могуће израчунати на основу градијента деформације, ${}^t \mathbf{G}$, и вектора правца материјалног елемента у иницијалном тренутку, ${}^0 \xi$, као

$${}^t \lambda = \left\| {}^t \mathbf{G} {}^0 \xi \right\| \quad (10.20)$$

Стреч материјалног елемента у тренутку t је могуће изразити и преко инверзног градијента деформације, ${}^0 \mathbf{G}$, и вектора правца материјалног елемента у тренутку t , ${}^t \xi$,

$${}^t \lambda = \left\| {}^0 \mathbf{G} {}^t \xi \right\| \quad (10.21)$$

Дужине материјалних вектора $d^t \xi$ и $d^0 \xi$ се могу редом означити са $d^t \xi$ и $d^0 \xi$. Ако се посматрају квадрати ових дужина добијају се следећи изрази

$$\left(d^t \xi \right)^2 = d^0 \xi^T {}^t \mathbf{C} d^0 \xi \quad ; \quad \left(d^0 \xi \right)^2 = d^t \xi^T {}^0 \mathbf{B} d^t \xi \quad (10.22)$$

где је ${}^t \mathbf{C}$ десни Коши-Гринов (енг. *Cauchy-Green*) тензор деформације

$${}^t \mathbf{C} = {}^t \mathbf{G}^T {}^t \mathbf{G}, \quad (10.23)$$

и ${}^0 \mathbf{B}$ Finger-ов тензор деформације

$${}^0 \mathbf{B} = {}^0 \mathbf{G}^T {}^0 \mathbf{G}. \quad (10.24)$$

Компоненте датих тензора су

$${}^t C_{ij} = \frac{\partial^t x_n}{\partial^0 x_i} \frac{\partial^t x_n}{\partial^0 x_j} \quad (10.25)$$

и

$${}^0 B_{ij} = \frac{\partial^0 x_n}{\partial^t x_i} \frac{\partial^0 x_n}{\partial^t x_j}. \quad (10.26)$$

Често је у употреби и тензор

$${}^t \mathbf{B} = {}^t \mathbf{G} {}^0 \mathbf{G}^T \quad (10.27)$$

који се назива левим Коши-Гриновим тензором деформације и важи да је

$${}^0 \mathbf{B} = {}^t \mathbf{B}^{-1} = \left({}^t \mathbf{G}^{-1} \right)^T {}^t \mathbf{G}^{-1}. \quad (10.28)$$

Коришћењем наведених тензора деформације могуће је одредити стреч материјалног елемента у тренутку t као

$${}^t \lambda = \left({}^0 \xi^T {}^t \mathbf{C} {}^0 \xi \right)^{1/2} \quad ; \quad {}^t \lambda = \left({}^t \xi^T {}^0 \mathbf{B} {}^t \xi \right)^{-1/2}. \quad (10.29)$$

10.2 Тензори напона и деформације

Услед великих деформација посебну пажњу треба посветити чињеници да се конфигурација читавог тела мења континуирано. У циљу решења овог проблема могу се увести додатне мере напона и деформације, које ће омогућити инкрементално разлагање напона и деформације током времена. Линеаризација проблема постигнута је коришћењем другог Пиола-Кирхофовог (енг. *2nd Piola-Kirchhoff*) тензора напона, уместо Кошијевог (енг. *Cauchy*) напона, и употребом Грин-Лагранжовог (енг. *Green-Lagrange*) тензора деформације.

Може се успоставити веза између другог Пиола-Кирхофовог тензор напона, ${}^t_0\mathbf{S}$, и Кошијевог напона, ${}^t\boldsymbol{\sigma}$, у облику

$${}^t_0S_{ij} = \frac{{}^0\rho}{{}^t\rho} {}^0g_{im} {}^t\sigma_{mn} {}^0g_{jn} \quad (10.30)$$

где је ${}^0g_{im} = \partial^0x_i / \partial^t x_m$, што представља елемент инверзног градијента деформације (10.11), о чему је било речи у Поглављу 10.1. Однос густине масе у почетном тренутку и у тренутку t , означен је са ${}^0\rho / {}^t\rho$. Може се успоставити и обрнута веза између датих напона

$${}^t\sigma_{mn} = \frac{{}^t\rho}{{}^0\rho} {}^t g_{mi} {}^t_0S_{ij} {}^0g_{nj} \quad (10.31)$$

где је ${}^t g_{mi} = \partial^t x_m / \partial^0 x_i$ елемент градијента деформације (10.7).

Однос густине масе у почетном тренутку и у тренутку t се може израчунати из чињенице да је маса честица током времена сачувана

$$\int_V {}^t\rho d^t x_1 d^t x_2 d^t x_3 = \int_{V_0} {}^0\rho d^0 x_1 d^0 x_2 d^0 x_3 \quad (10.32)$$

$$d^t x_1 d^t x_2 d^t x_3 = (\det {}^t_0\mathbf{G}) d^0 x_1 d^0 x_2 d^0 x_3$$

Имајући у виду да дата релација важи за произвољан број честица, може се закључити да је

$${}^0\rho = {}^t\rho \det {}^t_0\mathbf{G} \quad (10.33)$$

Када је познат градијент деформације, промене у густини масе се могу једноставно израчунати на основу дате релације (10.33). С обзиром да је познат и Кошијев напон, једноставним трансформацијама је могуће одредити и други Пиола-Кирхофов напон. С обзиром да је Кошијев напон симетричан, на основу једначина (10.30) и (10.31) се може закључити да је и други Пиола-Кирхофов напон симетричан.

Најважнија особина другог Пиола-Кирхофовог тензора напона је та да су компоненте тензора инваријантне иако је само тело под утицајем ротација. Односно, тензори се не мењају иако је материјал изложен крутим покретима тела.

Одговарајући тензор деформације који се користи уз други Пиола-Кирхофов тензор напона је Грин-Лагранжов тензор деформације, који је дефинисан као

$${}^t_0\boldsymbol{\varepsilon}_{ij} = \frac{1}{2} ({}^t u_{ij} + {}^t u_{ji} + {}^t u_{ki} {}^t u_{kj}) \quad (10.34)$$

где је ${}^t u_{ij} = \partial^t u_i / \partial^0 x_j$.

Може се посматрати и Грин-Лагранжов тензор деформације ${}^{t+\Delta t} \boldsymbol{\varepsilon}$ у односу на конфигурацију у тренутку t

$${}^{t+\Delta t} \boldsymbol{\varepsilon}_{ij} = \Delta_t \boldsymbol{\varepsilon}_{ij}. \quad (10.35)$$

Инкремент деформације у односу на конфигурацију у тренутку t се може изразити као збир линеарног и нелинеарног инкремента Грин-Лагранжове деформације

$$\Delta_t \boldsymbol{\varepsilon}_{ij} = \Delta_t e_{ij} + \Delta_t \eta_{ij} \quad (10.36)$$

где је

$$\Delta_t e_{ij} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial(\Delta u_i)}{\partial^t x_j} + \frac{\partial(\Delta u_j)}{\partial^t x_i} \right) \quad (10.37)$$

и

$$\Delta_t \eta_{ij} = \frac{1}{2} \frac{\partial(\Delta u_k)}{\partial^t x_j} \frac{\partial(\Delta u_k)}{\partial^t x_i}. \quad (10.38)$$

Грин-Лагранжов тензор деформације је могуће изразити и коришћењем десног Коши-Гриновог тензора деформације (10.23)

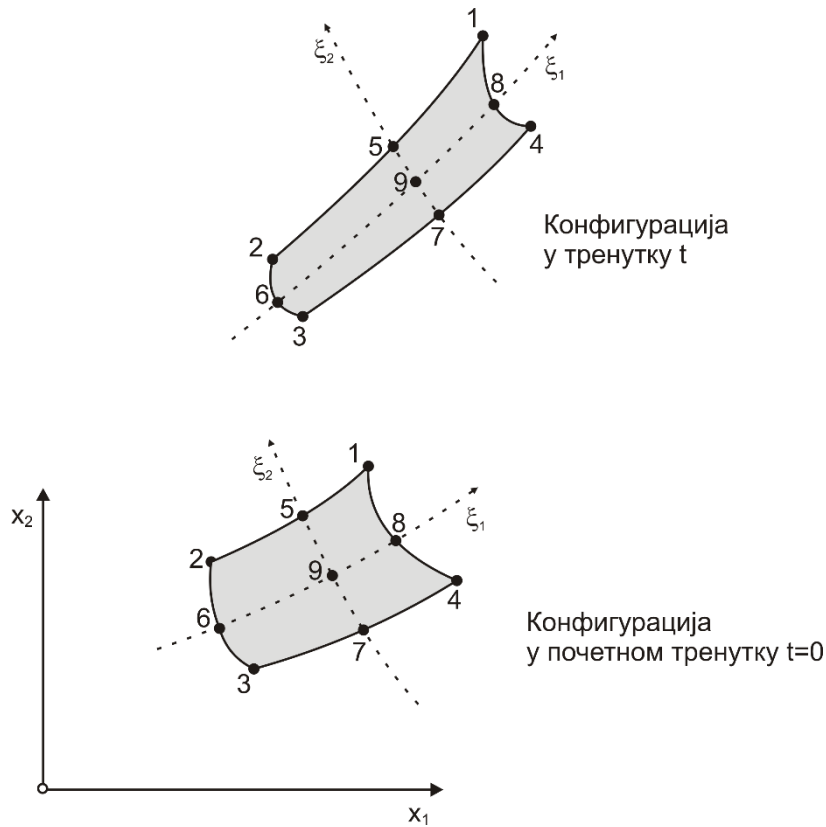
$${}^t \boldsymbol{\varepsilon} = \frac{1}{2} ({}^t \mathbf{C} - \mathbf{I}) \quad (10.39)$$

У књизи [71] дат је доказ да су други Пиола-Кирхофов тензор напона и Грин-Лагранжов тензор деформације енергетски компатибилни и да се као такви могу користити у итеративној шеми (6.15).

10.3 Линеарна и нелинеарна матрица извода интерполационих функција

Нелинеарност одзива механичког система се може раздвојити на геометријску и на материјалну нелинеарност. Геометријска нелинеарност је последица великих померања током оптерећења и може се приметити приликом одређивања извода интерполационих функција, али и приликом промене у запремини коначног елемента. Нелинеарно понашање материјала огледа се кроз конститутивну матрицу и представља материјалну нелинеарност. У случају материјалне нелинеарности конститутивна матрица ${}^{t+\Delta t} \mathbf{C}^{(i-1)}$ зависи од деформације материјала и самим тим се мења током времена. Обе врсте нелинеарности су укључене у оквиру релација (6.15) и (6.16).

Због извођења потребних матрица и вектора који учествују у релацијама (6.15) и (6.16), биће приказан типичан 2Д елемент у његовој почетној конфигурацији и у конфигурацији у тренутку t (Слика 10.2) [71]. Глобалне координате чворних тачака елемента у почетном тренутку су $({}^0 x_1^i, {}^0 x_2^i)$, док су у тренутку t , $({}^t x_1^i, {}^t x_2^i)$. Индекс i представља редни број посматране чворне тачке, $i = 1, 2, \dots, N$, где је N укупан број чворних тачака датог елемента.



Слика 10.2 2Д елемент у глобалном координатном систему (x_1, x_2) .

Коришћењем концепта интерполације, који је детаљно представљен у књизи [71], врши се интерполација тачака у почетном тренутку

$${}^0x_1 = \sum_{i=1}^N h_i {}^0x_1^i \quad ; \quad {}^0x_2 = \sum_{i=1}^N h_i {}^0x_2^i \quad (10.40)$$

и у тренутку t

$${}^tx_1 = \sum_{i=1}^N h_i {}^tx_1^i \quad ; \quad {}^tx_2 = \sum_{i=1}^N h_i {}^tx_2^i \quad (10.41)$$

где су h_i интерполационе функције у локалном координатном систему (ξ_1, ξ_2) .

Интерполација померања може се извршити на исти начин

$$\begin{aligned} {}^tu_1 &= \sum_{i=1}^N h_i {}^tu_1^i \quad ; \quad {}^tu_2 = \sum_{i=1}^N h_i {}^tu_2^i \\ u_1 &= \sum_{i=1}^N h_i u_1^i \quad ; \quad u_2 = \sum_{i=1}^N h_i u_2^i \end{aligned} \quad (10.42)$$

Рачунање деформације захтева израчунавање градијента деформације, објашњеног у оквиру Поглавља 10.1

$$\frac{\partial {}^tu_i}{\partial {}^0x_j} = \sum_{l=1}^N \left(\frac{\partial h_l}{\partial {}^0x_j} \right) {}^tu_l^i, \quad i, j = 1, 2 \quad (10.43)$$

али и додатних извода

$$\begin{aligned}\frac{\partial u_i}{\partial^0 x_j} &= \sum_{l=1}^N \left(\frac{\partial h_l}{\partial^0 x_j} \right) u_i^l \\ \frac{\partial u_i}{\partial^t x_j} &= \sum_{l=1}^N \left(\frac{\partial h_l}{\partial^t x_j} \right) u_i^l\end{aligned}\quad i, j = 1, 2; \quad (10.44)$$

Рачунање ових извода је исто као и у линеарној анализи, коришћењем Јакобијан матрице

$${}^t \mathbf{J} = \begin{bmatrix} \frac{\partial^t x_1}{\partial \xi_1} & \frac{\partial^t x_2}{\partial \xi_1} \\ \frac{\partial^t x_1}{\partial \xi_2} & \frac{\partial^t x_2}{\partial \xi_2} \end{bmatrix} \quad (10.45)$$

Правило промене са координатног система (x_1, x_2) у координатни систем (ξ_1, ξ_2) дато је релацијом

$$\begin{bmatrix} \frac{\partial}{\partial \xi_1} \\ \frac{\partial}{\partial \xi_2} \end{bmatrix} = {}^t \mathbf{J} \begin{bmatrix} \frac{\partial}{\partial^t x_1} \\ \frac{\partial}{\partial^t x_2} \end{bmatrix} \quad (10.46)$$

Инвертовањем Јакобијан матрице може се добити обрнута релација

$$\begin{bmatrix} \frac{\partial}{\partial^t x_1} \\ \frac{\partial}{\partial^t x_2} \end{bmatrix} = \frac{1}{\det {}^t \mathbf{J}} \begin{bmatrix} \frac{\partial^t x_1}{\partial \xi_1} & -\frac{\partial^t x_2}{\partial \xi_1} \\ -\frac{\partial^t x_1}{\partial \xi_2} & \frac{\partial^t x_2}{\partial \xi_2} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \frac{\partial}{\partial \xi_1} \\ \frac{\partial}{\partial \xi_2} \end{bmatrix} \quad (10.47)$$

Извод координата у односу на природне координате дат је једначином

$$\frac{\partial^t x_1}{\partial \xi_1} = \sum_{i=1}^N \frac{\partial h_i}{\partial \xi_1} {}^t x_1^i. \quad (10.48)$$

Са наведеним изводима сада је могуће дефинисати све неопходне линеарне и нелинеарне матрице трансформација елемената. У даљем тексту биће дат пример матрица у оквиру ТЛ формулације за 2Д елемент. Цео поступак се може поделити у четири корака:

1) Инкременти деформације по компонентама

$$\begin{aligned}{}_0 \mathcal{E}_{11} &= {}_0 u_{11} + {}^t u_{11} {}_0 u_{11} + {}^t u_{21} {}_0 u_{21} + \frac{1}{2} \left(({}_0 u_{11})^2 + ({}_0 u_{21})^2 \right) \\ {}_0 \mathcal{E}_{22} &= {}_0 u_{22} + {}^t u_{12} {}_0 u_{12} + {}^t u_{22} {}_0 u_{22} + \frac{1}{2} \left(({}_0 u_{12})^2 + ({}_0 u_{22})^2 \right) \\ {}_0 \mathcal{E}_{12} &= \frac{1}{2} ({}_0 u_{12} + {}_0 u_{21}) + \frac{1}{2} ({}^t u_{11} {}_0 u_{12} + {}^t u_{21} {}_0 u_{22} + {}^t u_{12} {}_0 u_{11} + {}^t u_{22} {}_0 u_{21}) + \frac{1}{2} ({}_0 u_{11} {}_0 u_{12} + {}_0 u_{21} {}_0 u_{22})\end{aligned} \quad (10.49)$$

где је ${}_0 u_{ij} = \frac{\partial u_i}{\partial^0 x_j}$ и ${}^t u_{ij} = \frac{\partial^t u_i}{\partial^t x_j}$.

2) Формирање линеарне матрице извода интерполационих функција
Важи да је ${}_0\mathbf{e} = {}^t\mathbf{B}_L\hat{\mathbf{u}}$, где је

$${}_0\mathbf{e}^T = [{}_0e_{11} \quad {}_0e_{22} \quad 2{}_0e_{12}] \text{ и } \hat{\mathbf{u}}^T = [u_1^1 \quad u_2^1 \quad u_1^2 \quad u_2^2 \quad \cdots \quad u_1^N \quad u_2^N]$$

$${}^t\mathbf{B}_L = {}^t\mathbf{B}_{L0} + {}^t\mathbf{B}_{L1} \quad (10.50)$$

Матрице ${}^t\mathbf{B}_{L0}$ и ${}^t\mathbf{B}_{L1}$ су дефинисане на следећи начин

$${}^t\mathbf{B}_{L0} = \begin{bmatrix} {}_0h_{11} & 0 & \cdots & {}_0h_{N1} & 0 \\ 0 & {}_0h_{12} & \cdots & 0 & h_{N2} \\ {}_0h_{12} & {}_0h_{11} & \cdots & h_{N2} & h_{N1} \end{bmatrix} \quad (10.51)$$

где је ${}_0h_{ij} = \frac{\partial h_i}{\partial {}_0x_j}$, и

$${}^t\mathbf{B}_{L1} = \begin{bmatrix} l_{11}{}_0h_{11} & l_{21}{}_0h_{11} & \cdots & l_{11}{}_0h_{N1} & l_{21}{}_0h_{N1} \\ l_{12}{}_0h_{12} & l_{22}{}_0h_{12} & \cdots & l_{12}{}_0h_{N2} & l_{22}{}_0h_{N2} \\ (l_{11}{}_0h_{12} + l_{12}{}_0h_{11}) & (l_{21}{}_0h_{12} + l_{22}{}_0h_{11}) & \cdots & (l_{11}{}_0h_{N2} + l_{12}{}_0h_{N1}) & (l_{21}{}_0h_{N2} + l_{22}{}_0h_{N1}) \end{bmatrix} \quad (10.52)$$

где је $l_{11} = \sum_{i=1}^N {}_0h_{i1} {}^t u_1^i$; $l_{22} = \sum_{i=1}^N {}_0h_{i2} {}^t u_2^i$; $l_{21} = \sum_{i=1}^N {}_0h_{i1} {}^t u_2^i$; $l_{12} = \sum_{i=1}^N {}_0h_{i2} {}^t u_1^i$.

3) Формирање нелинеарне матрице извода интерполационих функција

$${}^t\mathbf{B}_{NL} = \begin{bmatrix} {}_0h_{11} & 0 & \cdots & {}_0h_{N1} & 0 \\ {}_0h_{12} & 0 & \cdots & {}_0h_{N2} & 0 \\ 0 & {}_0h_{11} & \cdots & 0 & {}_0h_{N1} \\ 0 & {}_0h_{12} & \cdots & 0 & {}_0h_{N2} \end{bmatrix} \quad (10.53)$$

4) Матрица и вектор другог Пиола-Кирхофовог напона

$${}^t\mathbf{S} = \begin{bmatrix} {}^t\mathcal{S}_{11} & {}^t\mathcal{S}_{12} & 0 & 0 \\ {}^t\mathcal{S}_{21} & {}^t\mathcal{S}_{22} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & {}^t\mathcal{S}_{11} & {}^t\mathcal{S}_{12} \\ 0 & 0 & {}^t\mathcal{S}_{21} & {}^t\mathcal{S}_{22} \end{bmatrix}; \quad {}^t\hat{\mathbf{S}} = \begin{bmatrix} {}^t\mathcal{S}_{11} \\ {}^t\mathcal{S}_{22} \\ {}^t\mathcal{S}_{12} \end{bmatrix}; \quad {}^t\mathcal{S}_{12} = {}^t\mathcal{S}_{21}. \quad (10.54)$$

За 3Д елемент важи слична процедура која се може видети у књизи [71].

Литература

- [1] H. Gray *et al.*, *Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice*. Elsevier, 2016.
- [2] B. Stojanović, “Generalizacija fenomenološkog Hilovog modela u cilju izučavanja zamora mišića,” Univerzitet u Kragujevcu, 2007.
- [3] U. Windhorst, “Sensory Systems,” in *Encyclopedia of Neuroscience*, Springer, 2009, pp. 3663–3673.
- [4] A. F. Huxley, “Muscle structure and theories of contraction,” *Prog. Biophys. Biophys. Chem*, vol. 7, pp. 255–318, 1957.
- [5] A. F. Huxley and R. Niedergerke, “Structural Changes in Muscle During Contraction: Interference Microscopy of Living Muscle Fibers,” *Nature*, vol. 173, no. 4412, pp. 971–973, 1954.
- [6] H. Huxley and J. Hanson, “Changes in the Cross-Striations of Muscle during Contraction and Stretch and their Structural interpretation,” *Nature*, vol. 173, no. 4412, pp. 973–976, 1954.
- [7] S. I. Fox, *Human physiology*. McGraw-Hill, 2002.
- [8] C. L. Stanfield, *Principles of human physiology*. Pearson Higher Ed, 2012.
- [9] E. Eisenberg, T. L. Hill, and Y. Chen, “Cross-bridge model of muscle contraction. Quantitative analysis,” *Biophys. J.*, vol. 29, no. 2, p. 195, 1980.
- [10] T. L. Daniel, A. C. Trimble, and P. B. Chase, “Compliant realignment of binding sites in muscle: transient behavior and mechanical tuning,” *Biophys. J.*, vol. 74, no. 4, pp. 1611–1621, 1998.
- [11] M. V Razumova, A. E. Bukatina, and K. B. Campbell, “Stiffness-distortion sarcomere model for muscle simulation,” *J. Appl. Physiol.*, vol. 87, no. 5, pp. 1861–1876, 1999.
- [12] L. Chin, P. Yue, J. J. Feng, and C. Y. Seow, “Mathematical simulation of muscle cross-bridge cycle and force-velocity relationship,” *Biophys. J.*, vol. 91, no. 10, pp. 3653–3663, 2006.
- [13] S. M. Mijailovich, J. J. Fredberg, and J. P. Butler, “On the theory of muscle contraction: filament extensibility and the development of isometric force and stiffness,” *Biophys. J.*, vol. 71, no. 3, pp. 1475–84, Sep. 1996.

- [14] S. M. Mijailovich, O. Kayser-Herold, B. Stojanovic, D. Nedic, T. C. Irving, and M. A. Geeves, “Three-dimensional stochastic model of actin-myosin binding in the sarcomere lattice,” *J. Gen. Physiol.*, vol. 148, no. 6, pp. 459–488, 2016.
- [15] P. R. Shorten, P. O’Callaghan, J. B. Davidson, and T. K. Soboleva, “A mathematical model of fatigue in skeletal muscle force contraction,” *J. Muscle Res. Cell Motil.*, vol. 28, no. 6, pp. 293–313, 2007.
- [16] A. V Hill, “The heat of shortening and the dynamic constants of muscle,” *Proc. R. Soc. London B Biol. Sci.*, vol. 126, no. 843, pp. 136–195, 1938.
- [17] B. Stojanovic, M. Kojic, M. Rosic, C. P. Tsui, and C. Y. Tang, “An extension of Hill’s three-component model to include different fibre types in finite element modelling of muscle,” *Int. J. Numer. Methods Eng.*, vol. 71, no. 7, pp. 801–817, 2007.
- [18] S. M. Mijailovich, B. Stojanovic, M. Kojic, A. Liang, V. J. Wedeen, and R. J. Gilbert, “Derivation of a finite-element model of lingual deformation during swallowing from the mechanics of mesoscale myofiber tracts obtained by MRI,” *J. Appl. Physiol.*, vol. 109, no. 5, pp. 1500–14, Nov. 2010.
- [19] M. Blix, “Die Lange und die Spannung des Muskels I,” *Skand Arch Physiol.*, vol. 3, pp. 295–318, 1891.
- [20] M. Blix, “Die Lange und die Spannung des Muskels II,” *Skand Arch Physiol.*, vol. 4, pp. 399–409, 1893.
- [21] M. Blix, “Die Lange und die Spannung des Muskels III,” *Skand Arch Physiol.*, vol. 5, pp. 149–206, 1894.
- [22] B. Katz, “The relation between force and speed in muscular contraction,” *J. Physiol.*, vol. 96, no. 1, pp. 45–64, 1939.
- [23] A. M. Gordon, A. F. Huxley, and F. J. Julian, “The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibres,” *J. Physiol.*, vol. 184, no. 1, pp. 170–192, 1966.
- [24] B. Stojanovic, M. Svcevic, A. Kaplarevic-Malisic, R. J. Gilbert, and S. M. Mijailovich, “Multi-scale striated muscle contraction model linking sarcomere length-dependent cross-bridge kinetics to macroscopic deformation,” *J. Comput. Sci.*, vol. 39, p. 101062, 2020.
- [25] T. A. McMahon, *Muscles, reflexes and locomotion*. Princeton, New Jersey: Prenceton University Press, 1984.
- [26] R. W. Lymn and E. W. Taylor, “Mechanism of adenosine triphosphate hydrolysis by actomyosin,” *Biochemistry*, vol. 10, no. 25, pp. 4617–4624, 1971.
- [27] A. F. Huxley, “A note suggesting that the cross-bridge attachment during muscle contraction may take place in two stages,” *Proc. R. Soc. London. Ser. B, Biol. Sci.*, pp. 83–86, 1973.
- [28] B. Brenner and E. Eisenberg, “The mechanism of muscle contraction. Biochemical, mechanical, and structural approaches to elucidate cross-bridge action in muscle,” *Basic Res. Cardiol.*, vol. 82, pp. 3–16, 1986.
- [29] H. E. Huxley, A. Stewart, H. Sosa, and T. Irving, “X-ray diffraction measurements of the extensibility of actin and myosin filaments in contracting muscle,” *Biophys. J.*, vol. 67, no. 6, pp. 2411–2421, 1994.

- [30] K. Wakabayashi, Y. Sugimoto, H. Tanaka, Y. Ueno, Y. Takezawa, and Y. Amemiya, “X-ray diffraction evidence for the extensibility of actin and myosin filaments during muscle contraction,” *Biophys. J.*, vol. 67, no. 6, pp. 2422–2435, 1994.
- [31] G. Zahalak, “A Distribution-Moment Approximation for Kinetic Theories of Muscular Contraction,” *Elsevier North Holl.*, vol. 14, no. 198 I, 1981.
- [32] A. Yang, “On the Common Conceptual and Computational Frameworks for Multiscale Modelling,” *Ind. Eng. Chem. Res.*, vol. 52, no. 33, pp. 1–30, 2013.
- [33] D. G. Vlachos, “A review of multiscale analysis: examples from systems biology, materials engineering, and other fluid–surface interacting systems,” *Adv. Chem. Eng.*, vol. 30, pp. 1–61, 2005.
- [34] L. A. Ricardez-Sandoval, “Current challenges in the design and control of multiscale systems,” *Can. J. Chem. Eng.*, vol. 89, no. 6, pp. 1324–1341, 2011.
- [35] V. Gravemeier, S. Lenz, and W. A. Wall, “Towards a taxonomy for multiscale methods in computational mechanics: building blocks of existing methods,” *Comput. Mech.*, vol. 41, no. 2, pp. 279–291, 2008.
- [36] M. L. Martins, S. C. Ferreira, and M. J. Vilela, “Multiscale models for biological systems,” *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, vol. 15, no. 1, pp. 18–23, 2010.
- [37] J. O. Dada and P. Mendes, “Multi-scale modelling and simulation in systems biology,” *Integr. Biol.*, vol. 3, no. 2, pp. 86–96, 2011.
- [38] P. M. A. Slood and A. G. Hoekstra, “Multi-scale modelling in computational biomedicine,” *Brief. Bioinform.*, vol. 11, no. 1, pp. 142–152, 2009.
- [39] J. Southern *et al.*, “Multi-scale computational modelling in biology and physiology,” *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, vol. 96, no. 1–3, pp. 60–89, Jan. 2008.
- [40] D. Groen, S. J. Zasada, and P. V. Coveney, “Taxonomy of multiscale computing communities,” in *e-Science Workshops (eScienceW), 2011 IEEE Seventh International Conference on*, 2011, pp. 120–127.
- [41] M. Ivanovic, B. Stojanovic, A. Kaplarevic-Malisic, R. Gilbert, and S. Mijailovich, “Distributed multi-scale muscle simulation in a hybrid MPI-CUDA computational environment,” *Simulation*, 2015.
- [42] M. Doi, “Material modeling platform,” *J. Comput. Appl. Math.*, vol. 149, no. 1, pp. 13–25, 2002.
- [43] “No TiVPH/Physiome project.” .
- [44] C. M. Lloyd, M. D. B. Halstead, and P. F. Nielsen, “CellML: its future, present and past,” *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, vol. 85, no. 2, pp. 433–450, 2004.
- [45] G. R. Christie, P. M. F. Nielsen, S. A. Blackett, C. P. Bradley, and P. J. Hunter, “FieldML: concepts and implementation,” *Philos. Trans. R. Soc. London A Math. Phys. Eng. Sci.*, vol. 367, no. 1895, pp. 1869–1884, 2009.
- [46] “The CellML project: CellML viewer.” [Online]. Available: <https://www.cellml.org/tools/downloads/cellml-viewer>.
- [47] C. Bradley *et al.*, “OpenCMISS: a multi-physics & multi-scale computational infrastructure for the VPH/Physiome project,” *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, vol. 107, no. 1, pp. 32–47, 2011.

- [48] J. O. Dada and P. Mendes, “Multi-scale modelling and simulation in systems biology,” *Integr. Biol. (Camb.)*, vol. 3, no. 2, pp. 86–96, Feb. 2011.
- [49] R. Morales-Rodríguez and R. Gani, “Computer-aided multiscale modelling for chemical process engineering,” *Comput. Aided Chem. Eng.*, vol. 24, pp. 207–212, 2007.
- [50] T. Johansson, P. Meier, and R. Blickhan, “A finite-element model for the mechanical analysis of skeletal muscles,” *J. Theor. Biol.*, vol. 206, no. 1, pp. 131–149, 2000.
- [51] C. W. J. Oomens, M. Maenhout, C. H. Van Oijen, M. R. Drost, and F. P. Baaijens, “Finite element modelling of contracting skeletal muscle,” *Philos. Trans. R. Soc. London. Ser. B Biol. Sci.*, vol. 358, no. 1437, pp. 1453–1460, 2003.
- [52] S. S. Blemker, P. M. Pinsky, and S. L. Delp, “A 3D model of muscle reveals the causes of nonuniform strains in the biceps brachii,” *J. Biomech.*, vol. 38, no. 4, pp. 657–665, 2005.
- [53] O. Röhrle, J. B. Davidson, and A. J. Pullan, “Bridging scales: a three-dimensional electromechanical finite element model of skeletal muscle,” *SIAM J. Sci. Comput.*, vol. 30, no. 6, pp. 2882–2904, 2008.
- [54] M. Böl and S. Reese, “Micromechanical modelling of skeletal muscles based on the finite element method,” *Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin.*, vol. 11, no. 5, pp. 489–504, 2008.
- [55] M. Böl, A. Pipetz, and S. Reese, “Finite element model for the simulation of skeletal muscle fatigue,” *Mater. und Werkstofftechnik Entwicklung, Fert. Prüfung, Eig. und Anwendungen Tech. Werkstoffe*, vol. 40, no. 1-2, pp. 5–12, 2009.
- [56] J. W. Fernandez, M. L. Buist, D. P. Nickerson, and P. J. Hunter, “Modelling the passive and nerve activated response of the rectus femoris muscle to a flexion loading: a finite element framework,” *Med. Eng. Phys.*, vol. 27, no. 10, pp. 862–870, 2005.
- [57] M. Böl, R. Weikert, and C. Weichert, “A coupled electromechanical model for the excitation-dependent contraction of skeletal muscle,” *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, vol. 4, no. 7, pp. 1299–1310, 2011.
- [58] B. Hernández-Gascón, J. Grasa, B. Calvo, and J. F. Rodríguez, “A 3D electro-mechanical continuum model for simulating skeletal muscle contraction,” *J. Theor. Biol.*, vol. 335, pp. 108–118, 2013.
- [59] J. Bestel and M. Sorine, “A differential model of muscle contraction and applications,” in *In: schloessmann Seminar on Mathematical Models in Biology*, 2000, pp. 19–23.
- [60] H. El Makssoud *et al.*, “Multiscale modeling of skeletal muscle properties and experimental validations in isometric conditions,” *Biol. Cybern.*, vol. 105, no. 2, pp. 121–138, 2011.
- [61] N. P. Smith, D. P. Nickerson, E. J. Crampin, and P. J. Hunter, “Multiscale computational modelling of the heart,” *Acta Numer.*, vol. 13, no. May, p. 371, 2004.
- [62] O. Röhrle, J. B. Davidson, and A. J. Pullan, “A physiologically based, multi-scale model of skeletal muscle structure and function,” *Front. Physiol.*, vol. 3, 2012.
- [63] T. Heidlauf and O. Röhrle, “A multiscale chemo-electro-mechanical skeletal muscle model to analyze muscle contraction and force generation for different muscle fiber arrangements,” *Front. Physiol.*, vol. 5, no. DEC, pp. 1–14, 2014.

- [64] T. Heidlauf and O. Röhrle, “Modeling the Chemoelectromechanical Behavior of Skeletal Muscle Using the Parallel Open-Source Software Library OpenCMISS.”
- [65] E. Winsberg, *Computer simulations in science*. Stanford Encycl. Philos., 2013.
- [66] A. Hrennikoff, “Solution of problems of elasticity by the framework method,” *J. Appl. Mech.*, vol. 8, no. 4, pp. 169–175, 1941.
- [67] T. L. Turner MJ, Clough RW, Martin HC, “Stiffness and deflection analysis of complex structures,” *J. Aeronaut. Sci.*, vol. 23, pp. 805–823, 1956.
- [68] R. W. Clough, “The finite element method in plane stress analysis,” *Proceedings, Second ASCE Conf. Electron. Comput. Pittsburgh, PA*, pp. 345–378, 1960.
- [69] M. Kojić, R. Slavković, M. Živković, and N. Grujović, “Metod konačnih elemenata I - linearna analiza,” Mašinski fakultet u Kragujevcu, Kragujevac, 1998.
- [70] K. Ho-Le, “Finite element mesh generation methods: a review and classification,” *Comput. Des.*, vol. 20, no. 1, pp. 27–38, 1988.
- [71] K. J. Bathe, “Finite Element Procedures in Engineering Analysis.” Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1982.
- [72] K. J. Bathe, “Finite element procedures. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall; 1996.”
- [73] M. Kojic and K.-J. Bathe, *Inelastic analysis of solids and structures*. Springer, 2005.
- [74] M. Lister, “The numerical solution of hyperbolic partial differential equations by the method of characteristics,” *Math. methods Digit. Comput. Ed. by Ralston, A. HS Wilf*, pp. 165–179, 1960.
- [75] E. H. Twizell, *Computational methods for partial differential equations*, no. 1–176. Halsted Press, 1984.
- [76] L. C. Evans, “Partial differential equations,” 2010.
- [77] H. L. Granzier and G. H. Pollack, “The descending limb of the force- sarcomere length relation of the frog revisited.,” *J. Physiol.*, vol. 421, no. 1, pp. 595–615, 1990.
- [78] S. M. Mijailovich *et al.*, “Nebulin and titin modulate cross-bridge cycling and length-dependent calcium sensitivity,” 2019.
- [79] P. P. de Tombe, R. D. Mateja, K. Tachampa, Y. A. Mou, G. P. Farman, and T. C. Irving, “Myofilament length dependent activation,” *J. Mol. Cell. Cardiol.*, vol. 48, no. 5, pp. 851–858, 2010.
- [80] M. Kojic, S. Mijailovic, and N. Zdravkovic, “Modelling of muscle behaviour by the finite element method using Hill’s three-element model,” *Int. J. Numer. Methods Eng.*, vol. 43, no. 5, pp. 941–953, 1998.
- [81] M. Kojic, N. Filipovic, B. Stojanovic, and N. Kojic, “Computer modeling in Bioengineering,” *Theo-retical Background, Examples Software, J Wiley Sons, Chichester*, 2008.
- [82] A. Капларевић-Малишић, “Развој и анализа метода паралелизације вишескалних модела мишића,” Универзитет у Крагујевцу, 2016.
- [83] M. Ivanović, A. Kaplarević-Mališić, B. Stojanović, M. Svičević, and S. M. Mijailovich, “Machine learned domain decomposition scheme applied to parallel multi-scale muscle simulation,” *Int. J. High Perform. Comput. Appl.*, 2019.

- [84] “MPI, Message Passing Interface Forum.” [Online]. Available: <http://www.mpi-forum.org/>.
- [85] “NVIDIA, NVIDIA CUDA Compute Unified Device Architecture Programming Guide.” [Online]. Available: <http://docs.nvidia.com/cuda/cuda-c-programming-guide/>.
- [86] S. L. Delp *et al.*, “OpenSim: open-source software to create and analyze dynamic simulations of movement,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 54, no. 11, pp. 1940–1950, 2007.
- [87] S. M. Felton, T. A. Gaige, T. G. Reese, V. J. Wedeen, and R. J. Gilbert, “Mechanical basis for lingual deformation during the propulsive phase of swallowing as determined by phase-contrast magnetic resonance imaging,” *J. Appl. Physiol.*, vol. 103, no. 1, pp. 255–265, 2007.
- [88] S. M. Felton *et al.*, “Associating the mesoscale fiber organization of the tongue with local strain rate during swallowing,” *J. Biomech.*, vol. 41, no. 8, pp. 1782–1789, 2008.
- [89] S. E. Berry, J. Liu, E. J. Chaney, and S. J. Kaufman, “Multipotential mesoangioblast stem cell therapy in the mdx/utrn^{-/-} mouse model for Duchenne muscular dystrophy,” *Regen. Med.*, vol. 2, no. 3, pp. 275–288, 2007.
- [90] R. M. Grady, H. Teng, M. C. Nichol, J. C. Cunningham, R. S. Wilkinson, and J. R. Sanest, “Skeletal and cardiac myopathies in mice lacking utrophin and dystrophin: A model for Duchenne muscular dystrophy,” *Cell*, vol. 90, no. 4, pp. 729–738, 1997.

Биографија

Марина Свичевић је рођена 20.05.1985. године у Крагујевцу. Основну школу „Наталија-Нана Недељковић“ завршила је као носилац Вукове дипломе. Средњу школу, Прву крагујевачку гимназију, одељење талентованих ученика за математику завршила је 2004. године. Током средњошколског 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 октобра 2009. до децембра 2012. године била је запослена као истраживач-приправник на Математичком институту САНУ. Од јануара 2013. године ангажована је као асистент у Институту за математику и информатику Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област програмирање.

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 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 на три научна пројекта Министарства просвете и науке Републике Србије:

- 2011 – 2019: пројекат број III 044006, под називом Развој нових информационо-комуникационих технологија, коришћењем напредних математичких метода, са применама у медицини, телекомуникацијама, енергетици, заштити националне баштине и образовању, Математички институт САНУ

- 2011 – 2019: пројекат број 174026 , под називом Репрезентације логичких структура и примене у рачунарству, Математички институт САНУ
- 2009 – 2011: пројекат број 144013, под називом Репрезентације логичких структура и примене у рачунарству, Математички институт САНУ

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.

Радови објављени у међународним часописима

- S.M. Mijailovich, D. Nedic, **M. Svcevic**, B. Stojanovic, J. Walklate, Z. Ujfalusi, M.A. Geeves. Modeling the actin. myosin ATPase cross-bridge cycle for skeletal and cardiac muscle myosin isoforms. *Biophysical journal* 2017, 112(5):984-96. DOI: 10.1016/j.bpj.2017.01.021, ISSN 0006-3495, M21
- M. Ivanovic, **M. Svcevic**, S. Savovic. Numerical solution of Stefan problem with variable space grid method based on mixed finite element/finite difference approach. *International Journal of Numerical Methods for Heat & Fluid Flow* 2017, DOI: 10.1108/HFF-11-2016-0443, ISSN 0961-5539, M21
- Z. Ujfalusi, C.D. Vera, S.M. Mijailovich, **M. Svcevic**, E.C. Yu, M. Kawana, K.M. Ruppel, J.A. Spudich, M.A. Geeves, L.A. Leinwand. Dilated cardiomyopathy myosin mutants have reduced force-generating capacity. *Journal of Biological Chemistry* 2018, 293(23):9017-29. DOI: 10.1074/jbc.RA118.001938, ISSN 0021-9258, M21
- M. Ivanović, A. Kaplarević-Mališić, B. Stojanović, **M. Svičević**, S.M. Mijailovich. Machine learned domain decomposition scheme applied to parallel multi-scale muscle simulation. *The International Journal of High Performance Computing Applications* 2019, 33(5): 885-896. DOI: 10.1177/1094342019833151, ISSN 1094-3420, M21
- C.A. Johnson, J. Walklate, **M. Svcevic**, S.M. Mijailovich, C. Vera, A. Karabina, L.A. Leinwand, M.A. Geeves. The ATPase cycle of human muscle myosin II Isoforms: adaptation of a single mechanochemical cycle for different physiological roles. *Journal of Biological Chemistry* 2019, 294(39):14267-14278. DOI: 10.1074/jbc.RA119.009825, ISSN 0021-9258, M21
- C.D. Vera, C.A. Johnson, J. Walklate, A. Adhikari, **M. Svcevic**, S.M. Mijailovich, A.C. Combs, S.J. Langer, K.M. Ruppel, J.A. Spudich, M.A. Geeves. Myosin motor domains carrying mutations implicated in early or late onset hypertrophic cardiomyopathy have similar properties. *Journal of Biological Chemistry* 2019, 294(46):17451-17462. DOI: 10.1074/jbc.RA119.010563, ISSN 0021-9258, M21
- S.M. Mijailovich, B. Stojanovic, D. Nedic, **M. Svcevic**, M.A. Geeves, T.C. Irving, H.L. Granzier. Nebulin and titin modulate cross-bridge cycling and length-dependent calcium sensitivity. *Journal of General Physiology* 2019, 151(5):680-704. DOI: 10.1085/jgp.201812165, ISSN 0022-1295, M21
- B. Stojanovic, **M. Svcevic**, A. Kaplarevic-Malistic, R.J. Gilbert, S.M. Mijailovich. Multi-scale striated muscle contraction model linking sarcomere length-dependent cross-bridge kinetics to macroscopic deformation. *Journal of Computational Science* 2020, 39:101062. DOI: 10.1016/j.jocs.2019.101062, ISSN: 1877-7503, M21

Радови објављени у часописима националног значаја

- B. Stojanovic, **M. Svicevic**, Dj. Nedic, M. Ivanovic, S. M. Mijailovich. Estimating parameters of a model of thin filament regulation in solution using genetic algorithms. *Journal of the Serbian Society for Computational Mechanics* 2012, 6(1):41-55. ISSN 1820-6530, M53
- B. Stojanovic, M. Ivanovic, A. Kaplarević-Malistic, V. Simic, M. Milivojevic, Dj. Nedic, **M. Svicevic**, N. Milivojevic, S. M. Mijailovich. Multi-modeling and multi-scale modeling as tools for solving complex real-world problems. *Journal of Serbian Society for Computational Mechanics* 2016, 10(1):34-49. ISSN 1820-6530, M53

Саопштења на међународним научним скуповима

- B. Stojanovic, M. Ivanovic, Dj. Nedic, **M. Svicevic**. 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* 2012. ISBN 978-86-83573-22-6, M33
- S.M. Mijailovich, B. Stojanovic, D. Nedic, **M. Svicevic**, R.J. Gilbert, M.A. Geeves, T. Irving. Modulation of crossbridge cycling kinetics and length dependent calcium sensitivity by titin and nebulin. *Biophysical Journal* 2013, 104(2):310a. ISSN 0006-3495, M34
- **M. Svičević**, M. Ivanović. Finite Element Solution of One-Dimensional Stefan Problem. *12th YOUNG RESEARCHERS' CONFERENCE Materials Science and Engineering* 2013. ISBN 978-86-80321-28-8, M33
- Dj. Nedić, **M. Svičević**, B. Stojanović, S. Mijailović. Computational methods for muscle modeling at the molecular level. *12th YOUNG RESEARCHERS' CONFERENCE Materials Science and Engineering* 2013. ISBN 978-86-80321-28-8, M33
- **M. Svicevic**, S.M. Mijailovich, M. Janco, M.A. Geeves. Myosin Binding to Human Cardiac Thin Filaments Containing Tropomyosin Carrying DCM & HCM Mutations; Fitting of Complex Binding Transients. *Biophysical Journal* 2014, 106(2):769a. ISSN 0006-3495, M34
- B. Stojanovic, **M. Svicevic**, R.J. Gilbert, S.M. Mijailovich. Nonlinear Elasticity of a Crossbridge in Sarcomere Lattice. *Biophysical Journal* 2014, 106(2):158a. ISSN 0006-3495, M34
- D. Nedic, **M. Svicevic**, B. Stojanovic, M.A. Geeves, T. Irving, R.J. Gilbert, S.M. Mijailovich. Effect of Mutations in cMyBP-C on Sarcomere Mechanical Function. *Biophysical Journal* 2015, 108(2):200a. ISSN 0006-3495, M34
- S.M. Mijailovich, D. Nedic, **M. Svicevic**, B. Stojanovic, M.A. Geeves. Modelling the calcium dependent actin-myosin ATP-ase cycle in solution. *Biophysical Journal* 2015 Jan 27;108(2):594a. ISSN 0006-3495, M34
- Kaplarević-Mališić, M. Ivanović, B. Stojanović, M. Svičević, D. Antonijević. Employing phenomenological model in load-balancing optimization of parallel multi-scale muscle simulations. 15th International Conference on Bioinformatics and Bioengineering (BIBE) 2015. DOI: 10.1109/BIBE.2015.7367673, ISBN 978-1-4673-7982-3, M34
- Stojanovic, **M. Svicevic**, A. Kaplarevic-Malistic, M. Ivanovic, D. Nedic, N. Filipovic, S.M. Mijailovich. Coupling finite element and huxley models in multiscale muscle modeling. *15th International Conference on Bioinformatics and Bioengineering (BIBE)* 2015. DOI: 10.1109/BIBE.2015.7367674, ISBN 978-1-4673-7982-3, M34

- S.M. Mijailovich, D. Nedic, **M. Svcevic**, B. Stojanovic, M. Regnier, M.A. Geeves. Dynamic Transient Responses of Muscle Fibers with a Heterogeneous Populations of Isoforms and Mutation. *Biophysical Journal* 2016, 110(3):299a. ISSN 0006-3495, M34
- S.M. Mijailovic, D. Nedic, **M. Svcevic**, B. Stojanovic, M.A. Geeves, M. Regnier. Tuning Cardiomyocyte Dynamic Transient Responses with a Heterogeneous Populations of cTnC Mutations. *Biophysical Journal* 2017, 112(3):256a. ISSN 0006-3495, M34
- S.M. Mijailovich, **M. Svcevic**, D. Nedic, B. Stojanovic, J. Walklate, Z. Ujfalusi, M.A. Geeves. Modeling the ATPase Cycle of Human Myosin II Isoforms and their Mutations. *Biophysical Journal* 2017, 112(3):265a. ISSN 0006-3495, M34
- M.A. Geeves, Z. Ujfalusi, C. Vera, S.M. Mijailovich, **M. Svcevic**, L. Leinwand. ATPase Cycle Analysis Predicts that Mutations Linked to Dilated Cardiomyopathy in Human Beta Myosin Will Impair Force Generation. *Biophysical Journal* 2018, 114(3):210a. ISSN 0006-3495, M34
- Stojanovic, A. Kaplarevic-Malisic, **M. Svcevic**, S.M. Mijailovich. Assessing the effects of muscle disease on force generation using multi-scale muscle model. *14th Serbian Mathematical Congress* 2018. M34



Multi-scale striated muscle contraction model linking sarcomere length-dependent cross-bridge kinetics to macroscopic deformation

Boban Stojanovic^{a,b}, Marina Svcevic^a, Ana Kaplarevic-Maliscic^a, Richard J. Gilbert^{c,d}, Srboj M. Mijailovich^{c,e,*}

^a University of Kragujevac, Faculty of Science, Kragujevac, Serbia

^b BioIRC Research and Development Center for Bioengineering, Kragujevac, Serbia

^c Department of Chemistry and Chemical Biology, College of Science, Northeastern University, Boston, MA, USA

^d Research Service, Departments of Medicine and Family Medicine, Providence VA Medical Center, Providence, RI, USA

^e Department of Biology, College of Science, Illinois Institute of Technology, Chicago, IL, 60616, USA

ARTICLE INFO

Article history:

Received 1 February 2019

Received in revised form

21 November 2019

Accepted 23 November 2019

Available online 25 November 2019

Keywords:

Muscle modeling

Multi-scale

Finite elements

Sliding filaments

Two-state model

ABSTRACT

The investigation of healthy and diseased muscle behavior via *in silico* analysis requires the modeling of biophysical processes on multiple spatial and temporal scales. Owing to the complexity of the phenomena in question, simultaneous simulations of all the processes across different scales are extremely computationally expensive. Therefore, many multi-scale models utilize simplified phenomenological models at the micro level. However, such models may not be able to predict transient contractile behavior accurately when the deformation is unsteady or non-uniform. To overcome these deficiencies of phenomenological models, we propose a novel multi-scale muscle model in which continuum muscle mechanics are modeled utilizing the finite element method, and the material characteristics of muscle tissues at the microscopic scale are defined by Huxley's model of muscle contraction. Owing to the specific application of the sliding-filament theory coupled with the kinetic formulation of Gordon's length-tension relationship, the proposed model can provide more precise simulations of muscle behavior under both isotonic and transient conditions. The proposed model is verified using both benchmark data and real-world examples, and the results are compared to corresponding predictions obtained using the FE-Hill model. Specific implementations of biophysical components at the muscle fiber scale are validated by comparing them to predictions obtained using a spatially explicit molecular model implemented on the MUSICO platform. To enable the execution of two-scale simulations in a reasonable timeframe, we utilize a custom-tailored parallelization platform called Mexie. The ability of the proposed model to describe tissue-scale motor system behavior and the efficiency of its parallel execution are demonstrated through simulations of tongue movement during the propulsive phase of human swallowing. In these simulations the tissue's complex muscular structure is represented by a 2D finite element mesh. The proposed model provides tools for the scientific investigation of musculoskeletal disorders and facilitates the prospective development of clinical applications for characterizing neuromuscular disorders and monitoring disease progression during therapy.

© 2019 Published by Elsevier B.V.

1. Introduction

The study of muscular disorders requires comprehensive knowledge of the individual and aggregate structures that comprise normal and abnormal tissues. The functional behavior of a muscle is determined by the structural and kinetic changes in multiple components of the muscle [1,2], which can be identified through *in vivo*

and *in vitro* experimentation. However, the progression of such research is characteristically slow based on limitations in terms of carrying out such experimentation for all relevant physiological conditions. However, the *in silico* analysis of detailed muscle models may accelerate the rate of discovery while reducing the need for expensive lab work and clinical trials.

Regarding levels of approximation, existing computational muscle models can be divided into two subcategories: (1) biophysical models, which are based on the energetic and kinetic properties of contractile proteins that provide force and movement on a cellular level, and (2) phenomenological models, which define the material characteristics and contractile properties of an entire mus-

* Corresponding author at: 182C Robert A. Pritzker Science Centre, USA.

E-mail address: smijailovic@iit.edu (S.M. Mijailovich).

¹ <http://www.csrii.iit.edu/MUSICO>.

Machine learned domain decomposition scheme applied to parallel multi-scale muscle simulation

The International Journal of High Performance Computing Applications 1–12

© The Author(s) 2019

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/1094342019833151

journals.sagepub.com/home/hpc



Miloš Ivanović¹, Ana Kaplarević-Mališić¹, Boban Stojanović¹,
Marina Svičević¹ and Srboľjub M Mijailovich²

Abstract

Since multi-scale models of muscles rely on the integration of physical and biochemical properties across multiple length and time scales, they are highly processor and memory intensive. Consequently, their practical implementation and usage in real-world applications is limited by high computational requirements. There are various reported solutions to the problem of parallel computation of various multi-scale models, but due to their inherent complexity, load balancing remains a challenging task. In this article, we present a novel load balancing method for multi-scale simulations based on finite element (FE) method. The method employs a computationally simple single-scale model and machine learning in order to predict computational weights of the integration points within a complex multi-scale model. Employing the obtained weights, it is possible to improve the domain decomposition prior to the complex multi-scale simulation run and consequently reduce computation time. The method is applied to a two-scale muscle model, where the FE on macroscale is coupled with Huxley's model of cross-bridge kinetics on the microscale. Our massive parallel solution is based on the static domain decomposition policy and operates in a heterogeneous (central processing units + graphics processing units) environment. The approach has been verified on a real-world example of the human tongue, showing high utilization of all processors and ensuring high scalability, owing to the proposed load balancing scheme. The performance analysis shows that the inclusion of the prediction of the computational weights reduces execution time by about 40% compared to the run which uses a trivial load balancer which assumes identical computational weights of all micro-models. The proposed domain decomposition approach possesses a high capability to be applied in a variety of multi-scale models based on the FE method.

Keywords

Multi-scale modeling, parallel computing, load-balancing, muscle simulation, Huxley's muscle model

1. Introduction

Multi-scale models that are characterized by a range of spatial-temporal scales arise widely in many scientific domains. Despite the diversity in subject areas and terminology, there are many common challenges in multi-scale modeling, especially their real-world validation and high computational requirements (Karabasov et al., 2014).

In the field of bioengineering, the models can be classified as phenomenological and biophysical. Phenomenological models predict the response to a specified input based on experimental measurements. Biophysically based models attempt to predict the tissue response as emerging from the underlying physiology of the system and often take a multi-scale approach. A large category of multi-scale models uses an approach where a reliable finite element (FE) method covers macroscale behavior,

while a microscale molecular interaction model acts in each FE integration point in order to provide instantaneous macroscopic constitutive material characteristics. Ivanović et al. (2016) demonstrate the mentioned approach on a skeletal muscle model.

However, greater accuracy of multi-scale models comes at a certain price. Their practical implementation and usage in real-world applications is limited by their high computational requirements. Feasible usage of these models could

¹ Faculty of Science, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

² Department of Biology, Illinois Institute of Technology, Chicago, USA

Corresponding author:

Marina Svičević, Faculty of Science, University of Kragujevac, R. Domanovića Str. 12, 34000 Kragujevac, Serbia.

Email: marina.svicevic@gmail.com

Multi-modeling and multi-scale modeling as tools for solving complex real-world problems

B. Stojanovic^{1*}, M. Ivanovic¹, A. Kaplarević-Malisc¹, V. Simic¹, M. Milivojevic², Dj. Nedic¹, M. Svcevic¹, N. Milivojevic³, S. Mijailovich⁴

¹ University of Kragujevac, Faculty of Science, Kragujevac, Serbia

e-mail: bobi@kg.ac.rs

² Technical and Business College, Uzice, Serbia

³ "Jaroslav Cerni" Institute for the Development of Water Resources, Belgrade, Serbia

⁴ Department of Chemistry and Chemical Biology, Northeastern University, Boston, USA

**corresponding author*

Abstract

In previous decades a number of computational methods for calculation of very complex physical phenomena with a satisfactory accuracy have been developed. Most of these methods usually model only a single physical phenomenon, while their performance regarding accuracy and efficiency are limited within narrow spatial and temporal domains. However, solving real-world problems often requires simultaneous analysis of several coupled physical phenomena that extend over few spatial and temporal scales. Thus, in the last decade, simultaneous modeling of a number of physical phenomena (multi-modeling) and modeling across few scales (multi-scale modeling) have gained huge importance. In this paper, we give an overview of multi-modeling and multi-scale methods developed during the last decade within the Group for Scientific Computing at the Faculty of Science, University of Kragujevac. In addition, we give a short review of accompanying problems that we had to be solved in order to make the methods applicable in practice, such as parallelization of computations, parameters calibration, etc.

In the first part of the paper we present methods for modeling various aspects of muscle behavior and their coupling into complex multi-models. The mechanical behavior of muscles is derived from the behavior of many individual components working together across spatial and temporal scales. Capturing the interplay between these components resulted in efficient multi-scale model.

The rest of the paper is reserved for the presentation of multi-models for solving real-world problems in the field of water resources management, as well as methods for calibration of complex models' parameters. As the most illustrative example, we present methodology for solving the problem of water leakage under Visegrad dam at Drina River in Republic of Srpska. With the aim to support decision-making process during dam remediation, we have developed specialized multi-model that continuously uses the acquired observations to estimate spatial distribution of the main karst conductors, their characteristics, as well as hydraulic variables of the system.

Coupling Finite Element and Huxley Models in Multiscale Muscle Modeling

Boban S. Stojanovic, Marina R. Svcevic, Ana M. Kaplarevic-Malistic, Milos R. Ivanovic, Djordje M. Nedic, Nenad D. Filipovic and Srboljub M. Mijailovich

Abstract— In this paper we present a novel approach in multi-scale muscle modeling based on finite element method and Huxley crossbridge kinetics model. In order to determine the mechanical response of a muscle, we implement basic mechanical principles of motion of deformable bodies using finite element method. Constitutive properties of muscle are defined by the number of molecular interconnections between the myosin and actin filaments. To account for these effects, we used Huxley's micro model based on sliding filament theory to calculate muscle active forces and instantaneous stiffnesses in FE integration points. In order to run these computationally expensive simulations we have also developed a special parallelization strategy which gives speedup of two orders of magnitude. Results obtained using presented multi-scale model are compared to those obtained by Hill's phenomenological model.

I. INTRODUCTION

From an anatomic perspective, each muscle cell is regarded as a cylindrical, elongated cell, surrounded by a thin layer of connective tissue called the endomysium, which is then wrapped by a thin layer of connective tissue termed the perimysium to form the muscle bundle. Because the myofibers in tissue contract in coordinated manner to provide the desired muscle movement, these actions are guided by specified muscle activation and relaxation. The muscle activation involves the mobilization of calcium from the cell's sarcoplasmic reticulum, conformational change of thin-filament regulatory proteins related to the allosteric binding of calcium to troponin C, and crossbridge attachment and cycling. Force generation and muscle stiffness may thus

be considered to be functions of the number of attached crossbridges (i.e., elastic links between myosin and actin filaments) that is modulated by the level of the activation.

Existing computational muscle models fall into two classes: (1) biophysical, which investigates the ability of contractile proteins to generate force and movement at the cellular level and (2) phenomenological, which evaluates the performance of the whole muscle. Most biophysical models evolve from the hypothesized crossbridge kinetic concepts originally formulated by A.F. Huxley [1]. In Huxley-type models [2]–[5], state transitions between myosin and actin states define force generation and relative velocity between sliding filaments. Mijailovich et al. reformulated A. F. Huxley's sliding filament theory by combining the partial differential equations (PDEs) approach to calculate the traction between actin and myosin filaments and the finite element method (FEM) to assess the deformation of extensible actin and myosin filaments [6]. Simulations of these kinetic processes, in the context of whole muscle models are tremendously computationally intensive and require simplifications of geometry, composition, and activation [4]. Even with these simplifications, whole muscle models are still computationally demanding, and therefore models of whole muscles generally employ phenomenological concepts. The most widely used phenomenological model, the Hill model [7]–[9], only takes into account the relationship between active stress and strain rate, and its use is therefore limited to isometric and steady state contractions. Similar to many other phenomenological models, this model exclusively uses macroscopic paradigms, where a muscle is considered to be a mechanical system with defined material characteristics. Thus, while practically useful, the Hill model is often inadequate for simulations of motor physiology. This is due to the fact that the Hill model is defined by a few macroscopically measured constitutive parameters and thus does not take into account the orders of magnitude of change in muscle stiffness during contraction. This condition therefore results in an inappropriate balance between active, passive and external forces, especially when muscle deformation is unsteady and non-uniform. These deficiencies in phenomenological approaches invite the development of multi-scale models of muscle contraction that employ models of molecular interactions to calculate the instantaneous macroscopic constitutive material characteristics of muscle i.e. a dynamic constitutive

Manuscript received September 10, 2015. This work is supported by the Ministry of Science in Serbia, Grants III41007, OI174028, TR37013, and National Institutes of Health AR048776 and DC011528.

B. S. Stojanovic is with Faculty of Science, University of Kragujevac, Radoja Domanovica 12, Kragujevac, Serbia (corresponding author to provide phone: +381 34 336223 ext. 278; fax: +381 34 335040; e-mail: bobi@kg.ac.rs).

M. R. Svcevic, A. M. Kaplarevic-Malistic, M. R. Ivanovic, and Dj. M. Nedic are with Faculty of Science, University of Kragujevac, Radoja Domanovica 12, Kragujevac, Serbia (e-mail: marina.svcevic@kg.ac.rs; ana@kg.ac.rs; mivanovic@kg.ac.rs; djordje.nedic@yahoo.com)

N. D. Filipovic is with Faculty of Engineering University of Kragujevac, Sestre Janjic 6, Kragujevac, Serbia (e-mail: fica@kg.ac.rs)

S. M. Mijailovich is with Department of Chemistry and Chemical Biology, College of Science, Northeastern University, Boston, MA, USA (e-mail: smijailo@gmail.com).

Employing Phenomenological Model in Load-balancing Optimization of Parallel Multi-scale Muscle Simulations

Ana M. Kaplarević-Mališić, Miloš R. Ivanović, Boban S. Stojanović, Marina R. Svičević, and Darko B. Antonijević

Abstract— Since multi-scale models of muscles rely on the integration of physical and biochemical properties across multiple length and time scales, these models are highly CPU consuming and memory intensive. Therefore, their practical implementation and usage in real-world applications is limited by their high requirements for computational power. There are various reported solutions to the problems of the distributed computation of the complex systems that could also be applied to the multi-scale muscle simulations. In this paper, we present a novel load balancing method for parallel multi-scale muscle simulations on distributed computing resources. The method uses data obtained from simple Hill phenomenological model in order to predict computational weights of the integration points within the multi-scale model. Using obtained weights it is possible to improve domain decomposition prior to multi-scale simulation run and consequently significantly reduce computational time. The method is applied to two-scale muscle model where a finite element (FE) macro model is coupled with Huxley’s model of cross-bridge kinetics on the microscopic level. The massive parallel solution is based on decomposition of micro model domain and static scheduling policy. It was verified on real-world example, showing high utilization of all involved CPUs and ensuring high scalability, thanks to the novel scheduling approach. Performance analysis clearly shown that inclusion of complexities prediction in reducing the execution time of parallel run by about 40% compared to the same model with scheduler that assumes equal complexities of all micro models.

I. INTRODUCTION

THE mechanical behavior of muscles is derived from the behavior of many individual components, such as cell membrane electrical conductivity and action potential, calcium dynamics, chemical reaction kinetics, and the actomyosin cycle, working together across spatial and temporal scales. Generally speaking, existing computational muscle models fall into two classes: (1) phenomenological, which evaluates the performance of the whole muscle and (2) biophysical, which investigates the ability of contractile proteins to generate force and movement at the cellular level. The most widely used phenomenological model, the Hill model ([1]–[3]) only takes into account the relationship between active stress

and strain rate, so its use is limited to isometric and steady state contractions. Thus, while practically useful, the Hill model is often inadequate for simulations of motor physiology. Most biophysical models evolve from the hypothesized cross-bridge kinetic concepts originally formulated by A.F. Huxley [4]. Simulations of these kinetic processes, in the context of whole muscle models are tremendously computationally intensive and require simplifications of geometry, composition, and activation [5]. These deficiencies in phenomenological and biophysical approaches invite the development of multi-scale models of muscle contraction that employ models of molecular interactions to calculate the instantaneous macroscopic constitutive material characteristics of muscle necessary for quantitative models of whole muscle functional behavior.

Regarding the fact that multi-scale muscle models are more informative and realistic than phenomenological models, their practical implementation and usage in real-world applications is limited by their requirements for computational power. Feasible usage of these models can be reached only by employing parallelization techniques and high performance computing (HPC) environments. Existing solutions for accelerating multi-scale muscle simulations lean on general parallelization techniques and frameworks [11]. Better utilization of general purpose tools in such context can be improved only by exploiting domain knowledge, i.e. muscle system specifics. This paper considers a new scheduling methodology based on extracting and using domain knowledge about muscle model in order to improve multi-scale muscle simulation efficiency.

Multi-scale muscle simulations use a large set of data to capture complex system state and its dynamics. In this kind of parallel computing problems, the domain decomposition is usually static, due to the fact that the network transfer is too expensive for that amount of data. Thus, the decisions made in initial decomposition have much greater impact on overall performance than in case of dynamic scheduling. Moreover, most realistic models consist of complex geometries with different materials with various characteristics, subjected to various conditions. Computational complexity of each individual model part significantly affects the optimal schedule. In the absence of any knowledge regarding these differences, all of them are

This work is supported by the Ministry of Science in Serbia, Grants III41007, OI174028, TR37013, and National Institutes of Health AR048776 and DC011528.

The authors are with Faculty of Science, University of Kragujevac, Radoja Domanovica 12, Kragujevac, Serbia (e-mail: ana@kg.ac.rs; mivanovic@kg.ac.rs; bobi@kg.ac.rs; marina.svicevic@kg.ac.rs; dantonijevic.kg@gmail.com)

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Марина Свичевић ,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

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

која је одбрањена на Природно-математичком факултету

Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам¹

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевцу _____, 25.9.2020. године,



потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>