

# ***Trabalho de Conclusão de Curso***

*Sistemas de informação*

*Modelagem Computacional de Sistemas Biológicos*

---

*Aluno: Raphael Silva de Abreu*

*Orientador: Fábio Barreto*

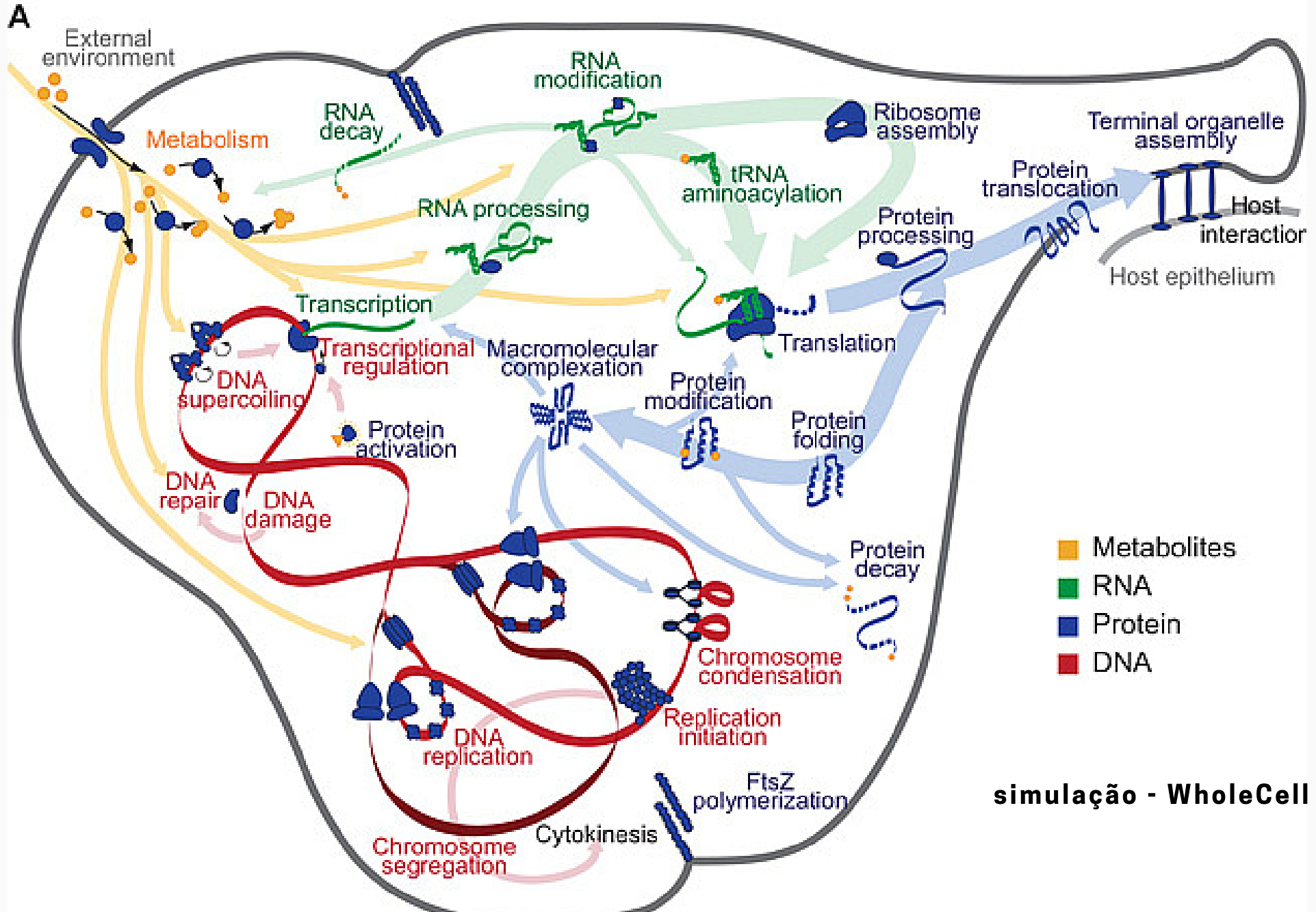
# SUMÁRIO

- Modelo de célula completa
- Motivações
- Objetivos
- Métodos
- Resultados & Discussão
- Conclusão & Trabalhos futuros

# MODELO DE CÉLULA COMPELTA

- Representação matemática e computacional de um fenômeno biológico
- Modelo de célula completa
- Compreender o comportamento de bactérias para descobrir tratamentos.
- Artigo recente sobre Modelagem computacional da bactéria *M.Genitalium*

# MODELO DE CÉLULA COMPELTA



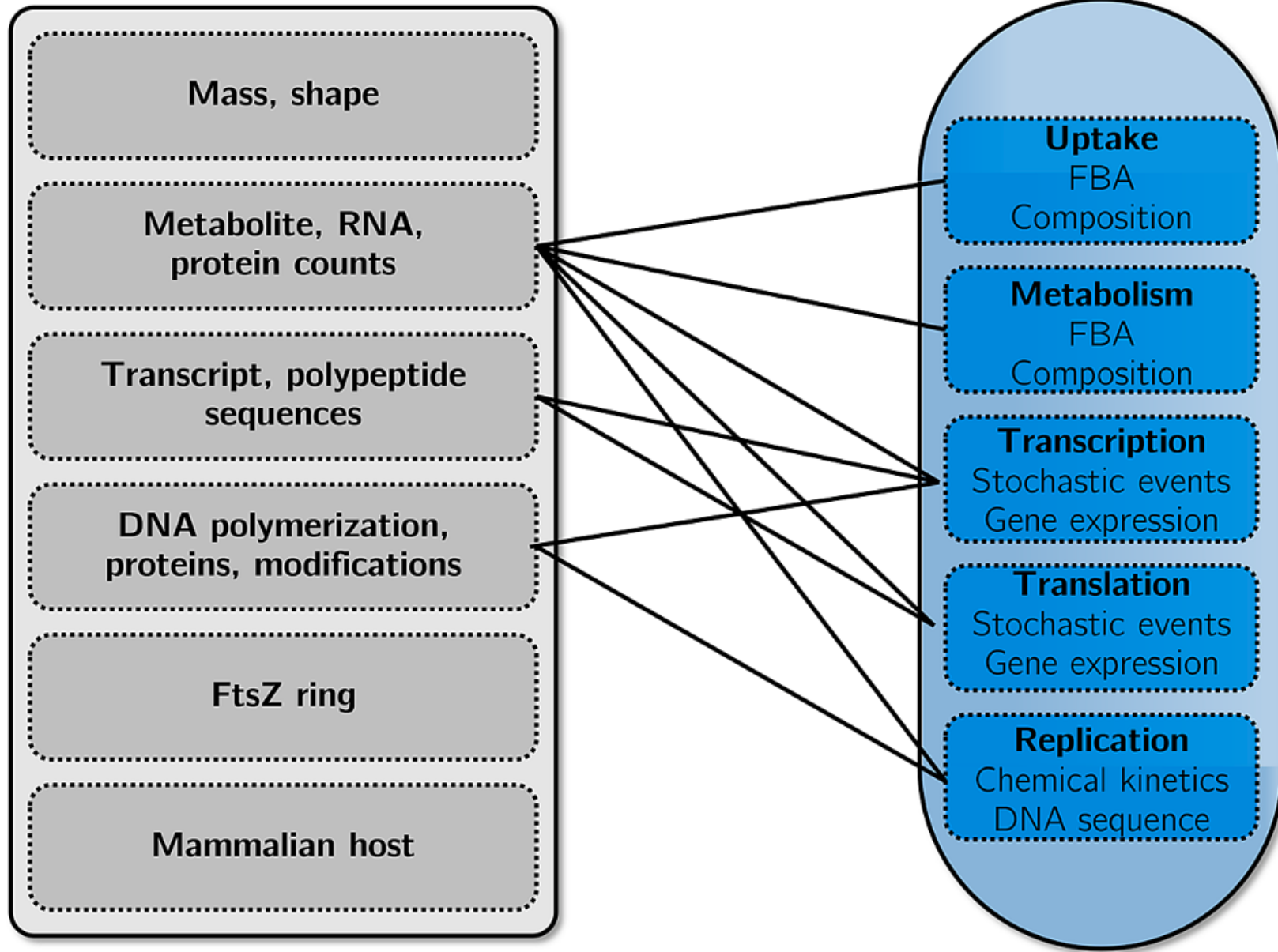
# MODELO DE CÉLULA COMPELTA

- Não é trivial encontrar um método computacional que explique toda essa estruturas complexa resultante de componentes moleculares e suas interações.
- Diversos submodelos são necessários, também é preciso de um meio de integrar esses submodelos
- O WholeCell foi desenvolvido com 28 processos independentes que foram unidos em um único modelo computacional

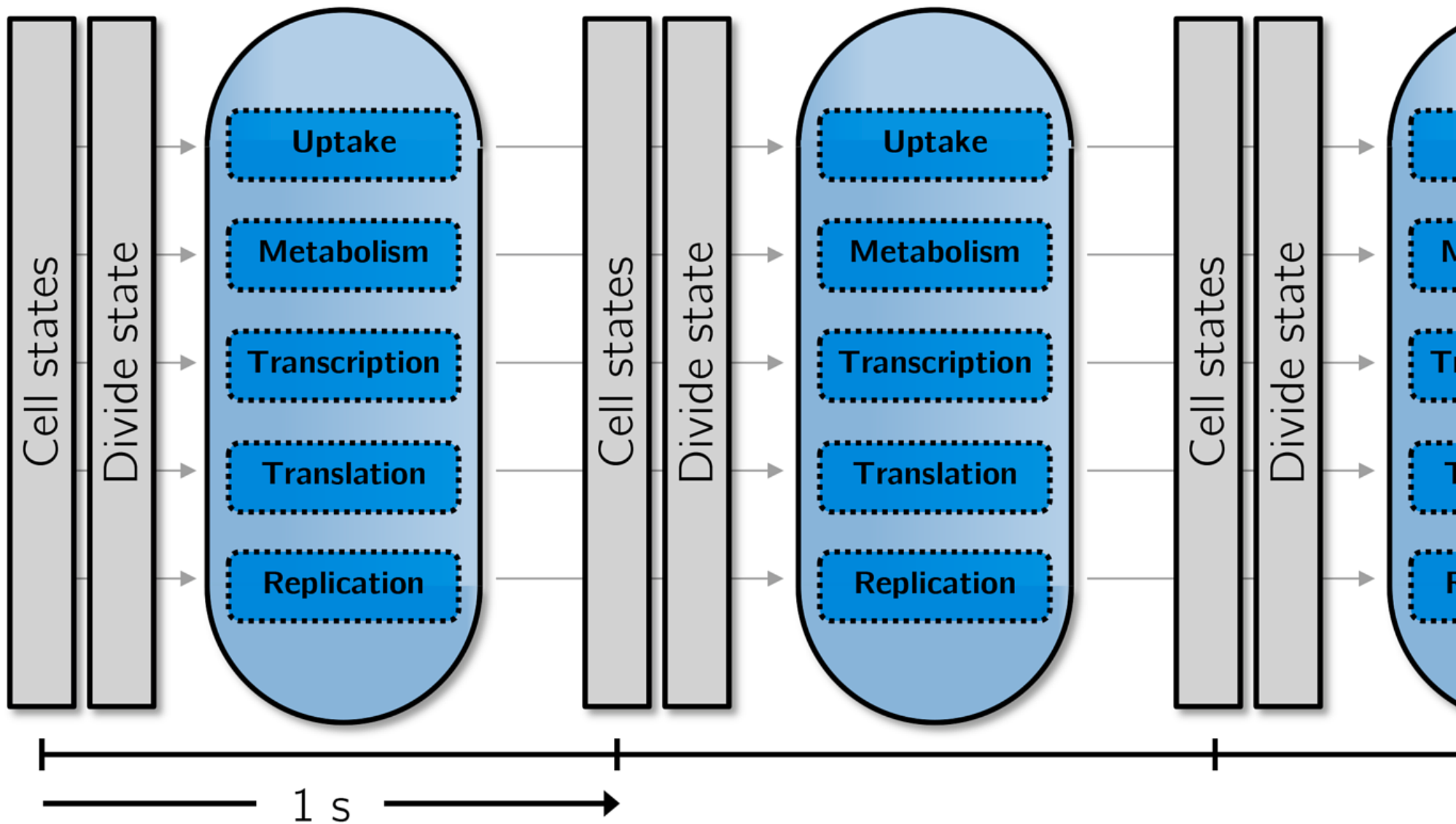
# MODELO DE CÉLULA COMPELTA

Estados

Processos



# MODELO DE CÉLULA COMPELTA



# MODELO DE CÉLULA COMPELTA

## FIOCRUZ

- Utilizar este modelo como base e para a simulação de outros organismos
- Buscar um alvo terapêutico para a *Pseudomonas Aeruginosa*
  
- *M. Genitalium* = 525 genes
- *P. Aeruginosa* = 6,822 genes



# *Simulation Step Size Analysis of a Whole-Cell Computational Model of Bacteria*

*R. Abreu<sup>1</sup> M. C. S. de Castro<sup>2</sup> F. A. B. Silva<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Centro Universitário La Salle do Rio de Janeiro

<sup>2</sup> Universidade do Estado do Rio de Janeiro

<sup>3</sup> Fundação Oswaldo Cruz

**12th International Conference of Computational Methods  
in Science and Engineering - ICCMSE 2016**

\* Qualis B5 em 2014

# MOTIVAÇÃO

- Foi assumido que todos esses processos podem funcionar separados e serem integrados após passar 1s de vida da bactéria
- Para cada segundo os processos efetuam os cálculos com as variáveis de estado e retornam os novos valores para estas variáveis
- ***O passo de simulação tem influência direta no tempo total de simulação***

# OBJETIVO

- **Investigar a suposição que todos os processos podem ser modelados independentes em 1s de passo de simulação**
- Simular o ciclo celular usando passos de tempo maiores para simulação
- Comparar os resultados das novas simulações com aqueles obtidos com o passo de simulação padrão de 1s

# MÉTODOS

- Simulações foram feitas no modelo *in silico* da *M.genitalium*, em MATLAB, com o código alterado para possibilitar maiores passos de simulação.
- Rodar 64 simulações até o fim do ciclo celular para cada um dos passos de tempo: 1.0, 1.25, 1.50, 1.75, 2.0 e 3.0 segundos
- Simulações a serem executadas em cluster linux com 10 nós ( 64 cores cada)

# RESULTADOS

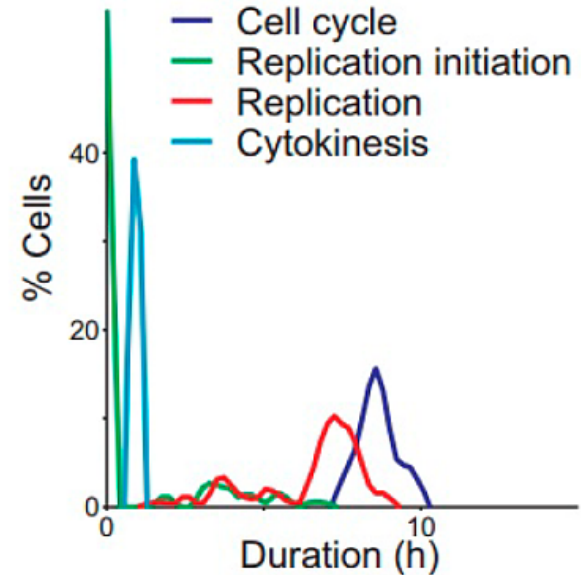
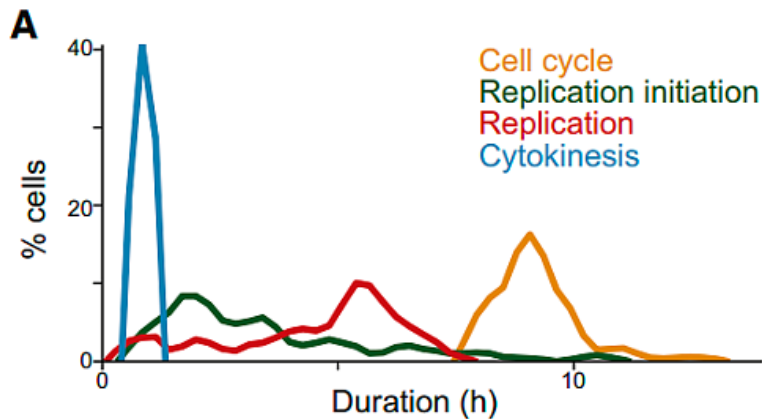
## Passo de simulação de 1s (padrão)

Artigo original

128 simulações

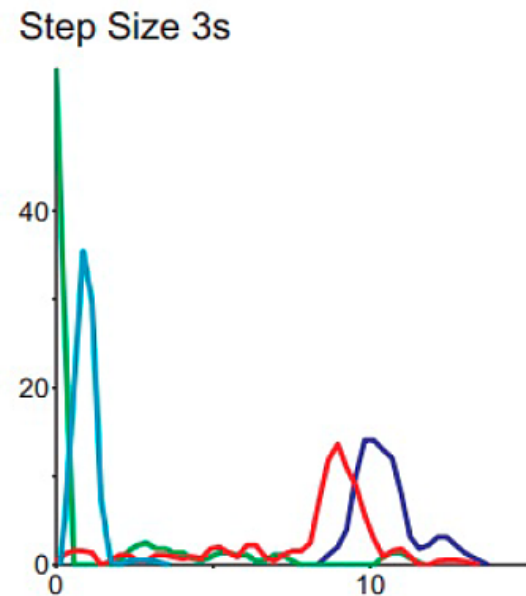
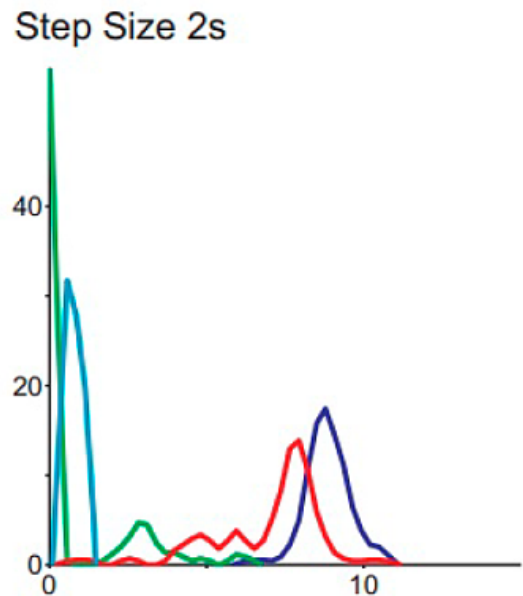
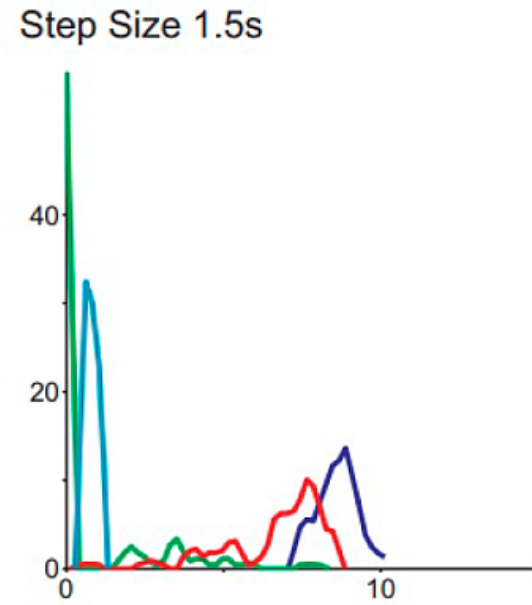
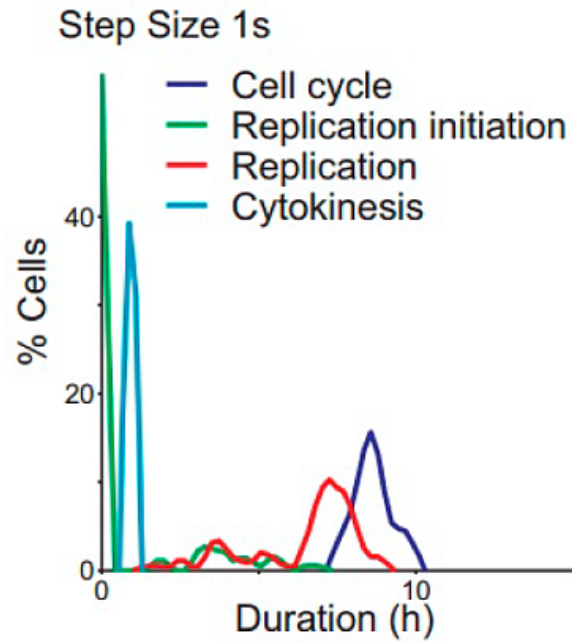
Nossa reprodução

64 simulações



A seguir é mostrada a diferença de duração das fases do ciclo celular para cada aumento de passo de simulação

# RESULTADOS



# RESULTADOS

## Para as variáveis estudadas

- Obtivemos o mesmo comportamento de ciclo celular observado em 1s para os passos de tempo de 1.5 e 2 segundos
- Experimento de 3 segundos mostrou um aumento no comprimento total do ciclo celular.

# RESULTADOS

<b>Passos de tempo (s)</b>	<b>Taxa de crescimento (1/cell/h)</b>	<b>Massa (fg)</b>	<b>Duplicação de Massa (h)</b>	<b>Ciclo Celular (h)</b>	<b>Tempo de processamento (h)</b>
<b>1,0</b>	0,174	2,026	8,4	8,8	47,6
<b>1,25</b>	0,174	1,998	8,4	8,7	38,0
<b>1,50</b>	0,172	1,979	8,6	8,7	32,4
<b>1,75</b>	0,169	1,981	8,7	8,8	25,8
<b>2,0</b>	0,163	1,969	9,0	9,0	20,1
<b>3,0</b>	0,100	2,053	11,0	10,6	12,8

- Taxa de Crescimento  $\Rightarrow$  número de divisões celulares por hora. (1/cell/h).
- Massa  $\Rightarrow$  massa média da 64 simulações ao final do ciclo celular, em femtogramas (fg =  $10^{-15}$  g).
- Duplicação de massa  $\Rightarrow$  Tempo gasto no processo de divisão celular, horas (h)
- Tempo de ciclo celular  $\Rightarrow$  Tempo gasto até o fim da duplicação celular (h)
- Tempo computacional  $\Rightarrow$  Média do tempo de execução das 64 simulações (h)



# RESULTADOS

## Valores padrão

Taxa de Crescimento = 0,170 (1/cell/h)

Massa = 2,0 (fg)

Duplicação de Massa = até 9.0 (h)

Ciclo celular = 8.9 (h)

# RESULTADOS

- Taxa de crescimento e Massa, Houve uma variação de 3% do passo de 2 segundos para mesmas variáveis do passo de simulação de 1 segundo.
- Duplicação de massa, houve uma variação de 7% quando comparada com o passo de 1 segundo. No entanto, este valor reproduz o mesmo comportamento observado experimentalmente.

# DISCUSSÃO

- **Considerando os passos de tempo até 2 segundos e as variáveis analisadas, a hipótese de independência de módulos continua válida.**
- Reduzir o tempo de execução da simulação é muito importante para simular sistemas mais complexos.
- Com a mudança de passo de 1 para 2 segundos, o tempo total de computação foi **reduzido por 57,8%**.

# DISCUSSÃO

- Para o passo de simulação de 3 segundos, a independência dos módulos não pode ser provada.
- Se futuramente puder ser provada, Nossos experimentos indicaram uma redução potencial de tempo computacional em 73,1%.

# CONCLUSÃO

- Apresentamos uma série de experimentos para avaliar o impacto do passo de tempo de simulação do modelo computacional da *M.genitalium*
- Podemos concluir preliminarmente que o passo de tempo de simulação pode ser aumentado sem afetar a hipótese de independência dos submodelos considerada ao desenvolver o modelo de célula completa

# TRABALHOS FUTUROS

- Investigar a hipótese de independência dos módulos para uma análise mais aprofundada das variáveis do modelo e para o passo de tempo de 3 segundos
- Utilizar o modelo para a simulação de organismos mais complexos em recursos computacionais, como a *Pseudomonas Aeruginosa* ( $n^3$ )

Obrigado!

# CÓDIGO

- Alterations on Whole cell model in MATLAB

- Passo de tempo alterado:

Na classe simulação e nos 28 submodelos

```
de> StepSizeSec = 1
```

```
para> StepSizeSec = newTimeStep
```

- Todas as constantes relacionadas a tempo

Exemplo:

```
de> proteinMisfoldingRate = 1e-6 (taxa para 1 segundo)
```

```
para> proteinMisfoldingRate * newTimeStep
```