

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ФАКУЛТЕТА ИНЖЕЊЕРСКИХ
НАУКА
ВЕЋУ ЗА ТЕХНИЧКО-ТЕХНОЛОШКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Наставно-научног већа Факултета инжењерских наука у Крагујевцу одржаној 06.07.2023. год. (број одлуке: 01-1/2306-6) и на седници Већа за техничко-технолошке науке одржаној 13.07.2023. год. (број одлуке: IV-04-503/20), којом смо одређени као чланови Комисије за подношење извештаја, за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата за израду докторске дисертације: **„Вишескално моделирање утицаја генетских мутација саркомерних протеина и лекова на контракције срчаног мишића”** у научној области **Примењена информатика у инжењерству**, кандидата **Момчила Продановића**, маг. инж. електр. и рачунар. На основу података којима располажемо, достављамо следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације и процена научног доприноса крајњег исхода рада

У предложеном нацрту докторске дисертације, кандидат је образложио предмет истраживања, наводећи актуелност и значај истраживања у области компјутерског моделирања утицаја генетских мутација и лекова на рад срчаног мишића.

Кардиомиопатије су често повезане са бројним наследним генетским мутацијама у саркомерним протеинима. Истраживање механизма генетских мутација и њиховог утицаја на функцију срчаног мишића захтевају мултидисциплинарни приступ и дубоко разумевање структуре мишића и процеса који се у њима дешавају. Експериментална истраживања су значајна, али често спора, скупа и не могу у потпуности да обухвате све аспекте ових сложених болести. Управо зато, развој in-silico алата који су уско повезани са одговарајућим експерименталним опсервацијама, користећи нумеричке методе и компјутерске симулације, омогућава ефикасније и прецизније разумевање начина функционисања мишића и ефеката генетских мутација и лекова на срце. Предложена докторска дисертација ће имати значајан утицај на напредак клиничких истраживања и подстицање развоја нових терапија и третмана за пацијенте са срчаним обољењима. Примена компјутерских симулација у разумевању механизма кардиомиопатија представља важан корак у развоју иновативних метода за боље лечење ових обољења и унапређење квалитета живота пацијената.

Кандидат је предложио програм истраживања у наведеној области у складу са савременим научним методама. Истраживање се заснива на нумеричким методама, калибрацији модела и валидацији добијених нумеричких резултата поређењем са експерименталним опсервацијама.

Имајући у виду приказ проблема истраживања, полазне хипотезе и предложене научне методе истраживања, приказани нацрт докторске дисертације садржи све елементе који су потребни да би се у изради докторске дисертације дао научни допринос, значајан за даљи развој научних истраживања у области нумеричког симулирања утицаја генетских мутација и лекова на рад срчаног мишића.

Веза са досадашњим истраживањима

Увидом у објављене радове, у научним и стручним часописима, као и радове објављене на међународним конференцијама, може се закључити да се кандидат Момчило Продановић бави применом нумеричких метода у области биомедицинског инжењеринга, примарно код проблема који се односе на механизме контракције срчаног мишића. Стручни боровци и усавршавање у иностранству, као и учешће на међународним и националним пројектима представљају добру основу за реализацију ове дисертације.

Рад у оквиру ове дисертације омогућава кандидату да оствари континуитет у свом истраживачком раду, што поред стручног усавршавања кандидата има за циљ и могућност примене решења у клиничкој пракси.

Предстојећа истраживања кандидата настављају истраживања у којима је кандидат учествовао до сада, према листи наведених радова:

(**Prodanovic M., Stojanovic B., Maric M., Prodanovic D., Mijailovich S.M., 2019**)¹ представља нумеричко тестирање хипотезе да регулација дебelih влакана у току контракције мишића зависи од концентрације калцијума унутар ћелије. У раду је показано да се увођењем такве врсте регулације у модел контракције мишића могу добити изометричне силе у стационарном стању, осетљивост на калцијум и коефицијент кооперативности као што су измерени у експериментима. Нумеричким симулацијама је такође показано да промена афинитета срчаног тропонина-Ц (*cTnC*) на концентрацију калцијума код генетских мутација L48Q и I61Q, које су повезане са хипертрофичном и дилатативном кардиомиопатијом, није довољна да се добију експериментални резултати.

¹ Prodanovic M., Stojanovic B., Maric M., Prodanovic D., Mijailovich S.M., Tuning cooperativity of calcium activation in cardiac muscle, In: Filipovic N. (eds) Computational Bioengineering and Bioinformatics. ICCB 2019. Learning and Analytics in Intelligent Systems, Springer, Cham., vol 11, pp. 53-63, ISBN: 978-3-030-43657-5, doi: https://doi.org/10.1007/978-3-030-43658-2_6.

(Mijailovich S.M., **Prodanovic M.**, Poggesi C., Geeves M.A., Regnier M., 2021)² представља основне концепте потребне за прецизно вишескално нумеричко моделирање мишићних контракција срчаног мишића. У досадашњи модел се укључују: (1) регулација дебелих влакана која зависи од концентрације калцијума; (2) еквивалентна серијска еластичност, која је изведена из експеримената, а долази услед реоријентације срчаних мишићних ћелија у току контракције као и од серијске еластичности везивног ткива. Нумеричке симулације су показале су да је за прецизно описивање понашања срчане мишићне ћелије приликом мишићног трзаја потребно укључити оба предложена механизма. Симулације су валидиране на експериментима из различитих лабораторија, који су рађени под различитим условима, као што су температура и механички протоколи.

(Mijailovich S.M., **Prodanovic M.**, Poggesi C., Powers J.D., Davis J., Geeves M.A., Regnier M., 2021)³ користи унапређени вишескални модел контракције срчаног мишића² како би се тестирали ефекти генетских мутација на танким мишићним филаментима, које погађају срчани тропонин-Ц (*cTnC*), на контракције срчаног мишића. Параметри модела су подешени да симулације одговарају експерименталним резултатима за мутације L48Q и I61Q, које су повезане са хипертрофичном и дилатативном кардиомиопатијом. Поред тога, посматра се и утицај процента мутираних тропонинских молекула од укупног броја тропонинских молекула као и њихов распоред дуж танког филамента. Ови ефекти се тренутно могу испитивати једино помоћу прецизних нумеричких симулација, што потврђује да овај приступ може бити веома ефикасан за проучавање вишеструких мутација саркомерних протеина.

(**Prodanovic M.**, Stojanovic B., Prodanovic D., Filipovic N., Mijailovich S.M., 2021)⁴ користећи вишескални модел контракције срчаног мишића^{2,3}, испитују се ефекти мутација на миозинским влакнима и тропонину на контрактилност срчаног мишића. Такође се испитују и ефекти потенцијалних терапеутика који утичу на: (1) интеракцију између протеина у току срчане контракције; (2) промену концентрације унутар ћелијског калцијума у току срчане контракције.

² Mijailovich S.M., Prodanovic M., Poggesi C., Geeves M.A., Regnier M., Multiscale modeling of twitch contractions in cardiac trabeculae, *Journal of General Physiology*, ISSN: 0022-1295, doi: <https://doi.org/10.1085/jgp.202012604>, vol. 153, br. 3, pp. e202012604, 2021.

³ Mijailovich S.M., Prodanovic M., Poggesi C., Powers J.D., Davis J., Geeves M.A., Regnier M., The effect of variable troponin C mutation thin filament incorporation on cardiac muscle twitch contractions, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, ISSN: 0022-2828, doi: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2021.02.009>, vol. 155, pp. 112-124, 2021.

⁴ Prodanovic M., Stojanovic B., Prodanovic D., Filipovic N., Mijailovich S.M., Computational modeling of sarcomere protein mutations and drug effects on cardiac muscle behavior, 2021 IEEE 21st International Conference on Bioinformatics and Biotechnology (BIBE), Kragujevac, Serbia, 2021, 25th-27th October, pp. 1-6, ISBN: 978-1-6654-4261-9, doi: 10.1109/BIBE52308.2021.9635428.

Поред наведених радова, кандидат наводи у својој пријави да ће се истраживања у оквиру теме докторске дисертације ослањати такође на резултате представљене у следећој литератури:

1. N. R. Alpert, C. Brosseau, A. Federico, M. Krenz, J. Robbins, and D. M. Warshaw, "Molecular mechanics of mouse cardiac myosin isoforms," *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 283, no. 4, pp. H1446–H1454, Oct. 2002, doi: 10.1152/ajpheart.00274.2002.
2. R. L. Anderson et al., "Deciphering the super relaxed state of human β -cardiac myosin and the mode of action of mavacamten from myosin molecules to muscle fibers," *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 115, no. 35, Aug. 2018, doi: 10.1073/pnas.1809540115.
3. E. Brunello et al., "Myosin filament-based regulation of the dynamics of contraction in heart muscle," *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 117, no. 14, pp. 8177–8186, Apr. 2020, doi: 10.1073/pnas.1920632117.
4. M. Caremani et al., "Size and speed of the working stroke of cardiac myosin in situ," *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 113, no. 13, pp. 3675–3680, Mar. 2016, doi: 10.1073/pnas.1525057113.
5. C. S. Chung, C. W. Hoopes, and K. S. Campbell, "Myocardial relaxation is accelerated by fast stretch, not reduced afterload," *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol. 103, pp. 65–73, Feb. 2017, doi: 10.1016/j.yjmcc.2017.01.004.
6. R. Coppini et al., "Electrophysiological and Contractile Effects of Disopyramide in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy," *JACC: Basic to Translational Science*, vol. 4, no. 7, pp. 795–813, Nov. 2019, doi: 10.1016/j.jacbts.2019.06.004.
7. R. Coppini et al., "Late Sodium Current Inhibition Reverses Electromechanical Dysfunction in Human Hypertrophic Cardiomyopathy," *Circulation*, vol. 127, no. 5, pp. 575–584, Feb. 2013, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.134932.
8. J. Davis et al., "A Tension-Based Model Distinguishes Hypertrophic versus Dilated Cardiomyopathy," *Cell*, vol. 165, no. 5, pp. 1147–1159, May 2016, doi: 10.1016/j.cell.2016.04.002.
9. J. C. Deacon, M. J. Bloemink, H. Rezavandi, M. A. Geeves, and L. A. Leinwand, "Identification of functional differences between recombinant human α and β cardiac myosin motors," *Cell. Mol. Life Sci.*, vol. 69, no. 13, pp. 2261–2277, Jul. 2012, doi: 10.1007/s00018-012-0927-3.
10. A. F. Huxley, "Muscle structure and theories of contraction.," *Prog Biophys Biophys Chem*, vol. 7, pp. 255–318, 1957.
11. M. Irving, "Regulation of Contraction by the Thick Filaments in Skeletal Muscle," *Biophysical Journal*, vol. 113, no. 12, pp. 2579–2594, Dec. 2017, doi: 10.1016/j.bpj.2017.09.037.

12. F. S. Korte, E. R. Feest, M. V. Razumova, A.-Y. Tu, and M. Regnier, "Enhanced Ca²⁺ binding of cardiac troponin reduces sarcomere length dependence of contractile activation independently of strong crossbridges," *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 303, no. 7, pp. H863–H870, Oct. 2012, doi: 10.1152/ajpheart.00395.2012.
13. K. L. Kreuziger, N. Piroddi, J. T. McMichael, C. Tesi, C. Poggesi, and M. Regnier, "Calcium binding kinetics of troponin C strongly modulate cooperative activation and tension kinetics in cardiac muscle," *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol. 50, no. 1, pp. 165–174, Jan. 2011, doi: 10.1016/j.yjmcc.2010.10.025.
14. U. P. Malmqvist, A. Aronshtam, and S. Lowey, "Cardiac Myosin Isoforms from Different Species Have Unique Enzymatic and Mechanical Properties," *Biochemistry*, vol. 43, no. 47, pp. 15058–15065, Nov. 2004, doi: 10.1021/bi0495329.
15. J. W. McNamara, A. Li, C. G. dos Remedios, and R. Cooke, "The role of super-relaxed myosin in skeletal and cardiac muscle," *Biophys Rev*, vol. 7, no. 1, pp. 5–14, Mar. 2015, doi: 10.1007/s12551-014-0151-5.
16. S. M. Mijailovich, D. Stamenovic, and J. J. Fredberg, "Toward a kinetic theory of connective tissue micromechanics," *Journal of Applied Physiology*, vol. 74, no. 2, pp. 665–681, Feb. 1993, doi: 10.1152/jappl.1993.74.2.665.
17. S. M. Mijailovich, O. Kayser-Herold, X. Li, H. Griffiths, and M. A. Geeves, "Cooperative regulation of myosin-S1 binding to actin filaments by a continuous flexible Tm–Tn chain," *Eur Biophys J*, vol. 41, no. 12, pp. 1015–1032, Dec. 2012, doi: 10.1007/s00249-012-0859-8.
18. 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," *Journal of General Physiology*, vol. 148, no. 6, pp. 459–488, Dec. 2016, doi: 10.1085/jgp.201611608.
19. S. M. Mijailovich et al., "Nebulin and titin modulate cross-bridge cycling and length-dependent calcium sensitivity," *Journal of General Physiology*, vol. 151, no. 5, pp. 680–704, May 2019, doi: 10.1085/jgp.201812165.
20. S. M. Mijailovich et al., "Modeling the Actin.myosin ATPase Cross-Bridge Cycle for Skeletal and Cardiac Muscle Myosin Isoforms," *Biophysical Journal*, vol. 112, no. 5, pp. 984–996, Mar. 2017, doi: 10.1016/j.bpj.2017.01.021.
21. I. Olivetto et al., "Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial," *The Lancet*, vol. 396, no. 10253, pp. 759–769, Sep. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31792-X.
22. J. C. Tardiff, "Thin Filament Mutations: Developing an Integrative Approach to a Complex Disorder," *Circ Res*, vol. 108, no. 6, pp. 765–782, Mar. 2011, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.224170.
23. J. Walklate, C. Ferrantini, C. Johnson, C. Tesi, C. Poggesi, and M. A. Geeves, "Alpha and beta myosin isoforms and human atrial and ventricular contraction," *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2021.

24. D. Wang et al., "Structural and functional consequences of cardiac troponin C L57Q and I61Q Ca²⁺-desensitizing variants," *Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol. 535, no. 1, pp. 68–75, Jul. 2013, doi: 10.1016/j.abb.2013.02.006.
25. D. Wang et al., "Structural and Functional Consequences of the Cardiac Troponin C L48Q Ca²⁺-Sensitizing Mutation," *Biochemistry*, vol. 51, no. 22, pp. 4473–4487, Jun. 2012, doi: 10.1021/bi3003007.

2. Образложење предмета, metoda и циља, који уверљиво упућују да је предложена тема од значаја за развој науке

Предмет, циљеви и хипотезе ове дисертације обухватају следеће

Смањење примарне функције срчаног мишића да пумпа крв, као и да одржава нормални електрични ритам долази услед различитих болести срчаног мишића које се називају кардиомиопатијама. Кардиомиопатије се могу поделити на четири типа: дилатативна (ДКМ), хипертрофична (ХКМ), рестриктивна и аритмогена дисплазија десне коморе. Ове болести најчешће доводе до увећања или истањења зида срчаних комора, као и појаве ожиљака на срчаном ткиву, што постепено слаби срчани мишић, те се јавља срчана инсуфицијенција, аритмије и поремећаји функције срчаних залистака.

Кардиомиопатије су често повезане са бројним наследним генетским мутацијама које су откривене у миозину (*M*), регулаторним протеинима танких филамента (Тропонин, *Tn*, и Тропомозин, *Tm*) и помоћним саркомерним протеинима (као што је Протеин-Ц који везује миозин, срчаног типа, *cMyBP-C*). Међутим, научна и медицинска истраживања мишића и њихових поремећаја захтевају дубоко разумевање њихове структуре и процеса који се у њима дешавају. Такво знање се може добити експерименталним путем, али овај метод је често спор и скуп и представља ограничење достигнућа савремене науке. Како би се стекло боље квантитативно разумевање о начину функционисања мишића и ефектима мутација и лекова на промену понашања саркомерних протеина, а последично и целог срца, потребно је развити *in-silico* алате, уско повезане са експерименталним опсервацијама, који омогућавају компјутерско моделирање сложених биолошких процеса.

Предмет рада предложене докторске дисертације односи се на анализу утицаја генетских мутација саркомерних протеина, повезаних са хипертрофичном и дилатативном кардиомиопатијом, као и на предвиђање утицаја лекова на контракције срчаног мишића. У ту сврху биће коришћене компјутерске симулације на различитим временским и просторним скалама које су директно повезане са одговарајућим експерименталним подацима.

То се може постићи кроз остварење четири главна циља:

1. Креирањем компјутерског модела реалистичне контракције срчаних мишића,
2. Квантитативним одређивањем утицаја генетских мутација $cTnC^{L48Q}$ и $cTnC^{I61Q}$ повезаних са хипертрофичном и дилатативном кардиомиопатијом, као и различитих миозинових изоформи на контракцију срчаног мишића,
3. Предвиђањем утицаја лекова, као што су дизопирамид (*Disopyramide*) и мавакамтен (*Mavacamten*), на контракцију срчаног мишића,
4. Повезивањем модела мишићне контракције на молекуларном нивоу са моделима целог срца заснованим на методама коначних елемената у циљу транслације ефеката мутација и лекова са микро на макро ниво, што се може постићи креирањем сурогат модела.

Моделирање сложених биолошких процеса, попут контракције срчаног мишића, представља велики изазов у погледу развоја нумеричких алгоритама који могу превести ефекте специфичних мутација повезаних са болестима срца. Постоји много ограничења и својстава које треба узети у обзир, попут тачности, нивоа апроксимације, сложености модела и времена извршења, у циљу стварања модела који је довољно моћан да пружи задовољавајуће резултате у разумном временском оквиру. Узимајући у обзир ово, нумерички модели се могу поделити у две подкатеорије, феноменолошки и биофизички. Први модели мишића посматрају контрактилна својства мишића у целини, док други, биофизички модели, интегришу биолошке и биохемијске процесе који се одвијају у мишићној ћелији.

Тренутно најдетаљнији реалистични биофизички модел мишићне контракције је MUSICO (MUScle SIMulation COde) платформа која је уско спрегнута са експерименталним налазима на различитим временским и просторним скалама. MUSICO узима у обзир широк спектар аспеката који утичу на функцију мишића, од тродимензионалне (3D) геометрије саркомере, калцијум активације, преко различитих модела акто-миозинског циклуса, до еластичности филамената, неуниформне расподеле дужине актинских филамената, вишеструких саркомера, итд. Такав модел мишића омогућава детаљан превод структурних и кинетичких промена мутираних саркомерних протеина до нивоа срчаних мишићних влакана и вишећелијских структура као што су трабекуле.

Последњи модел акто-миозинског циклуса попречних мостова који је уграђен у MUSICO платформу садржи пет основних стања циклуса попречних мостова. Поред тога, уграђена је и кинетичка схема везивања калцијума за срчани тропонин-Ц ($cTnC$) и интеракцију срчаног тропонин-И ($cTnI$) са актином, која је типична за срчани мишић. Ово је омогућило да се направи теоријски оквир за симулације срчаних мишића. Међутим, у симулацијама изометријског трзаја мишића на нивоу миофибрила показало се да MUSICO платформа предвиђа спорију релаксацију срчаног мишића у поређењу са експерименталним опажањима. Разлог за то је што је велики број тропомиозинских јединица и даље био отворен у тренутку опадања концентрације калцијума на врло низак ниво током релаксације, што је доводило до тога да се значајан број миозинских

главица које се налазе у откаченом стању активира и поново брзо веже за актин, и самим тим, створи силу која се манифестује као успорена релаксација мишића.

Како би се решио проблем релаксације мишића у току контракције, полази се од претпоставке да је потребно значајно смањити популацију доступних миозинских главица у откаченом стању смањењем флукса везивања миозина када је концентрација калцијума мала. То би било изводљиво уколико би се додало још једно стање у акто-миозинском циклусу које ће складиштити миозинске главице у такозвано супер опуштено стање све док нису потребне за генерисање веће силе при већој концентрацији калцијума. Досадашњи покушаји да се убрза релаксација мишића ослањали су се на регулацију дебелог филамента уз помоћ силе, међутим, овај модел такође показује јако спору релаксацију у поређењу са експерименталним опсервацијама. Нова хипотеза, која претпоставља да је регулација интеракције откачених миозинских главица са стаблом миозинског филамента директно повезана са концентрацијом калцијума има потпору у новим експерименталним налазима који такође указују да би концентрација калцијума заиста могла имати утицаја на регулацију миозинских главица.

Такође, за реалистичне симулације срчаних ћелија, као што је трабекула, потребно је додати у постојећи модел еластичност коју трабекула поседује, а која највероватније произилази из реоријентације мишићних ћелија у току саме контракције као и од серијске еластичности везивног ткива. Са овим предвиђеним изменама MUSICO платформе испунио би се први циљ и отворила могућност за испитивање и разумевање утицаја мутација и лекова на мишићну контракцију.

Међутим, нумеричке симулације које користе комплексне биофизичке моделе, попут MUSICO платформе, се најчешће заснивају на стохастичким методама и рачунарски су изузетно захтевне. Стога употреба оваквих модела за предвиђање понашања мишића на микро скали у сложенијим вишескалним моделима, попут симулације рада целог срца употребом методе коначних елемената (МКЕ), није изводљива. Сходно томе, потребно је користити поједностављен микро модел који ће дати резултате у прихватљивом времену, а који пресликава мишићни одговор на задату активацију који дају сложени стохастички модели. Такви модели се називају сурогат модели и они чине мост за транслацију ефеката генетских мутација и лекова са молекуларног нивоа на понашање целог срца.

У циљу развоја методологије, за анализу утицаја генетских мутација и лекова на промењену функцију срчаног мишића, уведене су полазне хипотезе:

1. Развој реалистичних нумеричких биофизичких модела мишићне контракције утиче на боље разумевање структуре мишића и процеса који се у њима дешавају.
2. Регулација дебелих влакана зависи од концентрације калцијума.
3. Брзе и споре миозинске изоформе се разликују између животињских врста.
4. Нови модел ће моћи да се користи за предвиђање утицаја мутација саркомерних протеина и лекова на контракције срчаног мишића.

5. Пресликавање мишићног одговора на задати калцијум са детаљног модела (MUSICO) на понашање целог срца се може постићи развојем сурогат модела који представља мост за транслацију ефеката мутација и лекова са молекуларног нивоа на ниво ткива зидова срчаних комора моделираних коначним елементима.

У раду се уводе и следеће претпоставке:

1. Еластичност срчаних мишића, као на пример трабекуле, долази од реоријентације мишићних ћелија у току контракције као и од серијске еластичности везивног ткива. Претпоставка је да је еквивалентна изведена серијска еластичност срчаних ћелија иста код свих животињских врста.
2. Серијска еластичност изведена је из експеримената и утврђена је за срчане ћелије код свих животињских врста.
3. Мутације танких мишићних филамената су у овој студији ограничене искључиво на мутације које утичу на везивање калцијума за срчани тропонин-Ц. Такође, овде треба узети у обзир да ове мутације чине одређени проценат од укупног броја тропонинских молекула и нису правилно распоређене дуж танког филамента.
4. Регулација танких мишићних филамената се не разликује међу животињским врстама.
5. Структура срчаног мишића има варијабилну пропорцију брзих и спорих миозинских изоформи, где мање животиње имају претежно брзе миозинске изоформе, док се са порастом величине животиње повећава удео спорих изоформи.

Методe истраживања

За реализацију докторске дисертације кандидат ће користити савремене научно-истраживачке методе, као и различите нумеричке методе и алате за аутоматску претрагу параметара.

Детаљна анализа и прикупљање експерименталних резултата из доступне литературе је веома значајно како би се правилно подесили улазни параметри за MUSICO симулације. С обзиром да има мали број слободних параметара, потребно је прикупити податке о геометрији (дужина саркомере, дужине актинског филамента, растојање између миозина и актина, попречни пресек мишића), температуре на којој је рађен експеримент, хемијском саставу раствора у коме се експериментални узорак налази за време експеримента, итд. Велики изазов у прикупљању експерименталних података је варијабилност експерименталних услова које користе различите истраживачке лабораторије. Поред тога, постоји неколико типова експеримената и већина их се раде под потпуно другачијим условима.

Најчешће коришћена метода за проучавање утицаја који доприносе промени осетљивости мишићне силе на калцијум је мерење изометријске силе у стационарном режиму као функције концентрације калцијума $[Ca^{2+}]$ на срчано мишићном ткиву коме је уклоњена мембрана, појединачним кардиомиоцитима или миофибрилама у раствору са тачно дефинисаном $[Ca^{2+}]$ из које се добијају карактеристике осетљивости на калцијум (pCa_{50}) и кооперативности (Хиллов коефицијент, n_H). Ови експерименти се углавном раде на ниским температурама до 16 степени Целзијуса, како не би дошло до разградње протеина што утиче на механичке карактеристике мишића.

Друга експериментална метода која се веома често користи за студирање ефеката мутација јесте мишићни трзај у целим мишићима. Ови експерименти се раде на температурама од 20 до 37 степени Целзијуса што драматично утиче на резултате. Такође, приликом ових експеримената, неки експериментатори записују стрес и промену дужине саркомере, али не и унутарћелијски калцијум транзијент, док други бележе калцијум транзијенте и промену стреса, али не и промену дужине саркомере. Неретко се деси да су хемијски састави раствора у којима се налазе мишићи различити, што такође може утицати на разлике у резултатима.

Такође ће бити узети у обзир и експериментални подаци из једноставнијих експеримената у раствору и тестова покретљивости филамената, као и подаци из експеримената у којима се мишићна влакна скенирају X-зрацима, итд.

За моделирање ефеката генетских мутација и лекова на срчани мишић користиће се тродимензионални стохастички модел саркомере у оквиру MUSICO платформе која интегрише биохемијске процесе, еластичност и геометрију и регулацију филамената.

Развој и тестирање сурогат модела биће реализовано у софтверу MATLAB, док ће коначни модел бити преведен у C++ и уграђен у софтвер за анализу понашања мишића методом коначних елемената под називом Mexie, направљен на Природно-математичком факултету у Крагујевцу. Спрега ових модела на различитим скалама омогућиће да се предвиди понашање срчаног ткива у зависности од различитих мутација и лекова. Као један од главних резултата биће генерисање дијаграма зависности притиска од запремине (Pressure-Volume, PV, loop) леве коморе, што је један од златних стандарда за процену рада срца у реалном времену у клиничкој пракси.

Оквирни садржај докторске дисертације

Планирано је да докторска дисертација буде реализована кроз следећа поглавља:

1. Увод
2. Анатомија срца и архитектура мишићне ћелије
3. Феноменолошки и експлицитни модели мишића
4. MUSICO – реалистични, биофизички модел мишићних контракција
 - 4.1. Акто-миозински циклус попречних мостова

- 4.2. Реалистична тродимензионална саркомера
- 4.3. Регулација танких влакана (филамената)
- 4.4. Додатни протеини уграђени у модел
- 5. Моделирање релаксације мишићних контракција
 - 5.1. Нови модел циклуса попречних мостова са супер опуштеним стањем – регулација активирања миозинских главица уз помоћ калцијума
 - 5.2. Серијски еластични елемент
 - 5.3. Резултати симулација
- 6. Симулирање ефеката мутација на танким филаментима
- 7. Симулирање ефеката мутација на дебелим филаментима
- 8. Моделирање ефеката лекова на срчани мишић
- 9. Мижайлович-Продановић (МР) сурогат модел и спрега са програмима за симулације методом коначних елемената за симулацију леве срчане коморе
- 10. Дискусија
- 11. Закључна разматрања
- 12. Литература

3. Образложење теме за израду докторске дисертације које омогућава закључак да је у питању оригинална идеја или оригиналан начин анализирања проблема

На основу представљеног концепта, може се закључити да постоји интересовање за ефикасније и прецизније разумевање начина функционисања срчаних мишића и ефеката генетских мутација и лекова на срчану контракцију користећи нумеричке методе. Имајући у виду мали број доступних експерименталних студија које се баве расветљавањем ових ефеката, поготову на људском срчаном ткиву, предложена докторска дисертација даће допринос овој врсти студија. Даљи напредак развоја ефикасних нумеричких модела, уско спрегнутих са експерименталним налазима на различитим временским и просторним скалама, који се баве детаљним описивањем механизма контракције срчаних мишића, значајно ће утицати на клиничка истраживања и подстицање развоја нових терапија и третмана за пацијенте са срчаним обољењима.

Комисија закључује да је предложена тема докторске дисертације, са образложеним предметом и циљевима рада, научним доприносима и очекиваним резултатима, насталим детаљном анализом доступних научних радова у научном и стручном смислу, оригинална идеја.

4. Усклађеност дефиниције предмета истраживања, основних појмова, предложене хипотезе, извора података, метода анализе са критеријумима науке уз поштовање научних принципа у изради коначне верзије докторске дисертације

Кандидат Момчило Продановић ће у својој докторској дисертацији обухватити све елементе савременог научно-истраживачког рада, поштујући основне критеријуме науке, научних циљева и метода анализе, имплементацијом постојећих и развијањем оригиналних идеја научног истраживања.

Кандидат ће детаљно проверавати полазне хипотезе, теоријски - анализом обимне литературе и извора, у већини случајева новијег датума и експериментално – поређењем добијених нумеричких резултата са експерименталним.

У достављеној пријави теме, кандидат се служио одговарајућом терминологијом из области, која је предмет рада. Дефиниција предмета истраживања је усклађена са основним појмовима, предложеним хипотезама и методама истраживања. Кандидат је показао изразиту способност за селекцију и анализу литературних извора.

С обзиром на то да су циљеви истраживања проистекли из запажених недостатака и недовољне изражености проблема, добијени резултати представљали би оригиналан допринос истраживачкој области.

5. Преглед научно-истраживачког рада кандидата

а. Лични подаци

Момчило Д. Продановић је рођен 01.02.1987. године у Београду. Завршио је Шесту београдску гимназију 2006. године са одличним успехом, као ђак генерације. Након гимназије, исте године уписује основне академске студије на Електротехничком факултету у Београду. Основне академске студије завршио је 2011. године на одсеку за Физичку електронику, смер Биомедицински и еколошки инжењеринг са просечном оценом 8,71 (осам и 71/100) и стекао звање дипломирани инжењер електротехнике и рачунарства. Дипломски рад под називом „Стереовизијски систем за одређивање брзине хода“, под менторством академика проф. др Дејана Поповића, је одбранио са највишом оценом. У завршној години основних академских студија волонтирао је на Институту за кардиоваскуларне болести „Дедиње“ у Београду, под менторством проф. др Радета Бабића. Након завршетка основних академских студија, 2011. године уписује мастер академске студије, такође на Електротехничком факултету у Београду, модул Биомедицински и еколошки инжењеринг, са посебним интересом за Биомедицински инжењеринг. У току мастер студија награђен је наградом за најбољи рад младог истраживача под називом „Numerical simulation of energy distribution in biological tissues during electrical stimulation“ из области Биомедицине на ЕТРАН конференцији у јуну 2012. године.

Мастер академске студије завршио је 2012. године са просечном оценом 9,67 (девет и 67/100) и стекао звање Мастер инжењер електротехнике и рачунарства. Мастер рад под називом „Развој софтвера за контролу положаја Wiimote-а у циљу мотивисаног вежбања покрета руке“, под менторством академика проф. др Дејана Поповића, одбранио је са највишом оценом. Након завршених мастер студија наставља рад као сарадник у БМИТ лабораторији на Електротехничком факултету и објављује рад на Неурел конференцији у септембру 2012. године под називом „WiiMote control: gaming feedback for motivational training of the arm movements“. Са колегама добија награду за најбољи рад на LabView NIDays конференцији у новембру 2012. године под називом „Using LabVIEW and Wii to introduce fun in post-stroke rehabilitation“.

Крајем 2012. године одлази у Сједињене Америчке Државе, у Чикаго, где почиње да ради на Illinois Institute of Technology као истраживач на пројекту BioCAT P41 финансираном од стране National Institutes of Health (NIH), под вођством проф. др Thomas C. Irving-а. У пролеће 2013. године наставља рад на BioCAT P41 пројекту на Универзитету Northeastern у Бостону, код проф. др Србољуба М. Мијаловића. У оквиру пројекта је, од почетка 2013. до септембра 2014. године, са сарадницима развио компјутерски модел дифракције X-зрака на живим мишићним влакнима, као и нови математички модел издужења хеликоидних молекула, са фокусом на актински филамент. Такође је радио и на развијању механичког система за мерење физиолошких карактеристика мишића. Од марта до јула 2014. године је радио као истраживач на Универзитету Harvard у Кембриџу на симулацијама молекуларне динамике мишићних протеина у сарадњи са проф. др Мијаиловићем и проф. др Martin Karplus-ом, добитником Нобелове награде за хемију 2013. године. У периоду док је радио на пројекту био је аутор или коаутор на неколико научних и конференцијских радова.

У новембру 2014. године је добио две стипендије за пост-дипломске студије на Универзитету Monash у Мелбурну, Аустралији, где започиње истраживање у области рачунарске неуробиологије. Магистарски рад под називом „Transmission-Line Matrix (TLM) modelling of neural fields“, под менторством проф. др Arthur Lowery-а одбранио је у јануару 2018. године и стекао звање Магистар инжењерских наука (MEngSc(Research)).

У марту 2018. године се враћа у Србију где наставља сарадњу са проф. др Мијаловићем на развоју програма за симулирање рада мишићних хелија. У јулу 2018. године почиње рад у Истраживачком развојном центру за биоинжењеринг (BioIRC) у Крагујевцу на SilicoFCM научном пројекту, финансираном од стране Европске Уније у оквиру Horizon 2020 програма, под вођством проф. др Ненада Филиповића. Од почетка рада на SilicoFCM пројекту је био аутор или коаутор на неколико научних и конференцијских радова, као и предавач по позиву на неколико међународних конференција и радионица.

У октобру 2018. године уписује докторске студије на Факултету инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу, под менторством проф. др Ненада Филиповића. Положио је све предмете предвиђене планом и програмом, са просечном оценом 10.

Изабран је у звање истраживач-приправник у јулу 2020. године одлуком Наставно-научног већа Факултета инжењерских наука у Крагујевцу. У истом периоду почиње да ради као стручни консултант на пројекту „Multiscale Modeling and X-ray Diffraction: A novel approach to understanding heart disease“ финансираном од стране American Heart Foundation, под вођством проф. др Thomas C. Irving-a. У јуну 2021. године се запошљава на Институту за информационе технологије Универзитета у Крагујевцу, департаман за техничко-технолошке науке и постаје ко-оснивач и потпредседник стартап компаније за истраживање и развој у области биомедицине, под називом FilamenTech Inc., у Бостону, САД.

Током докторских студија, добитник је две Годишње награде Института за информационе технологије Универзитета у Крагујевцу, у пољу техничко-технолошких наука: за истраживача са највећим бројем бодова у категоријама M10 и M20 у 2021. години и за најбољег младог истраживача у 2022. години. Крајем јуна 2023. изабран је у звање истраживач сарадник одлуком Научног већа Института за информационе технологије Универзитета у Крагујевцу.

6. Научно-истраживачки рад

Као аутор или коаутор до сада је објавио **25** радова у научно-стручним часописима као и на међународним и домаћим научно-стручним скуповима.

Списак објављених радова:

M21 Рад у врхунском међународном часопису

1. Mijailovich Srboljub M., **Prodanović Momčilo**, Irving Thomas C., Estimation of Forces on Actin Filaments in Living Muscle from X-ray Diffraction Patterns and Mechanical Data, International Journal of Molecular Sciences, vol. 20, br. 23, pp. 6044, ISSN: 1422-0067, doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20236044>, 2019.
2. Mijailovich Srboljub M., **Prodanović Momčilo**, Poggesi Corrado, Geeves Michael A., Regnier Michael, Multiscale Modeling of Twitch Contractions in Cardiac Trabeculae, Journal of General Physiology, vol. 153, br. 3, pp. e202012604, ISSN: 0022-1295, doi: <https://doi.org/10.1085/jgp.202012604>, 2021.

M22 Рад у истакнутом међународном часопису

1. **Prodanović Momčilo**, Irving Thomas C., Mijailovich Srboljub M., X-ray diffraction from nonuniformly stretched helical molecules, Journal of Applied Crystallography, vol. 49 br. 3, pp. 784-797, ISSN: 1600-5767, doi: <https://doi.org/10.1107/S1600576716003757>, 2016.
2. Mijailovich Srboljub M., **Prodanović Momčilo**, Poggesi Corrado, Powers Joseph D., Davis Jennifer, Geeves Michael A., Regnier Michael, The effect of variable troponin C mutation thin filament incorporation on cardiac muscle twitch contractions, Journal of Molecular and Cellular Cardiology, vol. 155, pp. 112-124, ISSN: 0022-2828, doi: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2021.02.009>, 2021.

M32 Предавања по позиву са међународног скупа штампано у изводу

1. **Prodanovic Momčilo**, Multiscale Modeling of Twitch Contractions in Cardiac Trabeculae, Online seminar at Myosin group, University of Washington, 18 Feb. 2021.
2. **Prodanović Momčilo**, Mijailovich Srboljub M., Irving Thomas C., Simulation and Interpretation of Muscle X-ray Diffraction Patterns Using Musico Platform, MuscleX 2 Virtual Workshop, BioCAT, Argonne National Laboratory, IL, USA, 20-21 May 2021, Link for video presentation: <https://bluejeans.com/playback/s/rYYeBZopknQit6b2AoeFqh6c4HOrGfvNVHodRBI BYAlieutwh7wFz5sAWLMCfDrZ>.

M33 Саопштење са међународног скупа штампано у целини

1. **Prodanović Momčilo**, Kostić Miloš, Popović Dejan B., Wiimote Control: Gaming Feedback for Motivational Training of the Arm Movement, 11th Symposium on Neural Network Applications in Electrical Engineering, NEUREL 2012, Beograd, Srbija, 2012, 20th-22nd Sept., pp. 133-136, ISBN: 978-1-4673-1569-2, doi: 10.1109/NEUREL.2012.6419984.
2. **Prodanović Momčilo**, Irving Thomas C., Stojanović Boban, Mijailovich Srboljub M., Multiscale Model Predictions of X-ray Diffraction Patterns from Nonuniformly Stretched Actin Filaments, 2014 40th Annual Northeast Bioengineering Conference (NEBEC), Boston, MA, USA, 2014, 25th-27th April, pp. 1-2, ISBN: 978-1-4799-3728-8, doi: 10.1109/NEBEC.2014.6972910.
3. **Prodanović Momčilo**, Stojanović Boban, Marić Mladen, Prodanović Danica, Mijailovich Srboljub M., Tuning Cooperativity of Calcium Activation in Cardiac Muscle, In: Filipovic N. (eds) Computational Bioengineering and Bioinformatics. ICCB 2019. Learning and Analytics in Intelligent Systems, Springer, Cham., vol 11, pp. 53-63, ISBN: 978-3-030-43657-5, doi: https://doi.org/10.1007/978-3-030-43658-2_6.
4. Grigoriadis Grigoris I., Pezoulas Vasileios C., Roumpi Maria, Gkois George, Tachos Nikolaos S., **Prodanović Momčilo**, Prodanović Danica, Stojanović Boban, Mijailovich Srboljub M., Filipović Nenad, Fotiadis Dimitrios I., Towards the Development of a Unified Virtual Population Model in Hypertrophic Cardiomyopathy, 2021 IEEE EMBS International Conference on Biomedical and Health Informatics (BHI), Athens, Greece, 2021, 27th-30th July, pp. 1-4, ISBN: 978-1-6654-0358-0, doi: 10.1109/BHI50953.2021.9508598.
5. Anić Miloš, **Prodanović Momčilo**, Milenković Strahinja, Filipović Nenad, Grujović Nenad, Živić Fatima, Electrospinning as the Fabrication Technology for the Energy Harvesting Composites, 38th International Conference on Production Engineering - Serbia, Čačak, Serbia, 2021, 14th-15th October, pp. 167-178, ISBN: 978-86-7776-252-0.
6. Anić Miloš, **Prodanović Momčilo**, Milenković Strahinja, Filipović Nenad, Grujović Nenad, Živić Fatima, The Review of Materials for Energy Harvesting, 2021 IEEE 21st International Conference on Bioinformatics and Bionegineering (BIBE), Kragujevac, Serbia, 2021, 25th-27th October, pp. 1-6, ISBN: 978-1-6654-4261-9, doi: 10.1109/BIBE52308.2021.9635169.

7. **Prodanović Momčilo**, Prodanović Danica, Stojanović Boban, Filipović Nenad, Jovičić Gordana R., Mijailovich Srboljub M., Estimation of Shear Stress Variation in Extracellular Matrix Caused by Duchenne Muscular Dystrophy, 2021 IEEE 21st International Conference on Bioinformatics and Bionengineering (BIBE), Kragujevac, Serbia, 2021, 25th-27th October, pp. 1-6, ISBN: 978-1-6654-4261-9, doi: 10.1109/BIBE52308.2021.9635402.
8. **Prodanović Momčilo**, Stojanović Boban, Prodanović Danica, Filipović Nenad, Mijailovich Srboljub M., Computational Modeling of Sarcomere Protein Mutations and Drug Effects on Cardiac Muscle Behavior, 2021 IEEE 21st International Conference on Bioinformatics and Bionengineering (BIBE), Kragujevac, Serbia, 2021, 25th-27th October, pp. 1-6, ISBN: 978-1-6654-4261-9, doi: 10.1109/BIBE52308.2021.9635428.

M34 Саопштење са међународног скупа штампано у изводу

1. **Prodanović Momčilo**, Kostić Miloš, Radulović Miloš, Using Labview and Wii to Introduce Fun in Post-Stroke Rehabilitation, LabView NIDays 2012, Belgrade, Serbia, 2012, 13th November.
2. **Prodanović Momčilo**, Irving Thomas C., McOwen Robert, Mijailovich Srboljub M., X-ray Diffraction Pattern of Non-Uniformly Stretched Actin Filament, Biophysical journal, ISSN: 0006-3495, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpj.2013.11.4221>, vol. 106, br. 2, Suppl. 1, pp. 768a, 2014.
3. **Prodanović Momčilo**, Nedić Đorđe, Irving Thomas C., Mijailovich Srboljub M., Estimation of Local Forces in Myofilaments Using X-ray Diffraction Patterns and Muscle Mechanics Data, Biophysical journal, ISSN: 0006-3495, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpj.2014.11.2312>, vol. 108, br. 2, Suppl. 1, pp. 422a-423a, 2015.
4. Mijailovich Srboljub M., **Prodanović Momčilo**, Vasović Lazar, Stojanović Boban, Marić Mladen, Prodanović Danica, Powers Joseph D., Davis Jennifer, Geeves Michael A., Regnier Michael, Modulation of Calcium Sensitivity and Twitch Contractions in Cardiac Muscle With Troponin-C Mutations: Simulations and Experiments, Biophysical Journal, ISSN: 0006-3495, doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2018.11.654>, vol. 116, br. 3, Suppl. 1, pp. 116a, 2019.
5. Mijailovich Srboljub M., **Prodanović Momčilo**, Poggesi Corrado, Regnier Michael, Geeves Michael A., Effect of Myosin Isoform on Mechanics in Intact Cardiac Trabeculae From Mice, Rats and Humans, Biophysical Journal, ISSN: 0006-3495, doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2019.11.2381>, vol. 118, br. 3, Suppl. 1, pp. 423a, 2020.
6. Stojanović Boban, **Prodanović Momčilo**, Prodanović Danica, Mijailovich Srboljub M., Finite Element Solution for Cardiac Muscle Contraction in Whole Heart, 14th World Congress in Computational Mechanics (WCCM) ECCOMAS Congress 2020, Paris, France, 2021, 11th-15th January.

7. **Prodanović Momčilo**, Prodanović Danica, Stojanović Boban, Poggesi Corrado, Regnier Micheal, Geeves Michael A., Mijailovich Srboljub M., Comparative Simulations of Intact Cardiac Muscle Responses From Mice, Rats and Humans: The Effect of Myosin Isoforms, 14th World Congress in Computational Mechanics (WCCM) ECCOMAS Congress 2020, Paris, France, 2021, 11th-15th January.
8. Grigoriadis Grigoris I., Pezoulas Vasileios C., Roumpi Maria, Gkois George, Tachos Nikolaos S., **Prodanović Momčilo**, Prodanović Danica, Stojanović Boban, Mijailovich Srboljub M., Filipović Nenad, Fotiadis Dimitrios I., On the Development of an In-Silico Cloud Computing Platform for Virtual Patients in Hypertrophic Cardiomyopathy, IEEE International Conference on Biomedical and Health Informatics (BHI-BSN-21), Athens, Greece, 2021, 27th-30th July.
9. **Prodanović Momčilo**, Stojanović Boban, Prodanović Danica, Filipović Nenad, Mijailovich Srboljub M., The Effects of Drugs and Sarcomeric Protein Mutations on Cardiac Muscle Function Estimated by Integrative Modeling Approach, IEEE International Conference on Biomedical and Health Informatics (BHI-BSN-21), Athens, Greece, 2021, 27th-30th July.
10. Mijailovich Srboljub M., **Prodanović Momčilo**, Poggesi Corrado, Regnier Michael, Geeves Michael A., Computational Modeling of the Effects of Drugs in HCM and DCM Cardiomyopathies, Biophysical Journal, ISSN: 0006-3495, doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2021.11.1578>, vol. 121, br. 3, Suppl. 1, pp. 236a, 2022.

M51 Рад у врхунском часопису националног значаја

1. **Prodanović Momčilo**, Malešević Jovana, Filipović Marko, Jevtić Tijana, Bijelić Goran, Malešević Nebojša, Numerical Simulation of Energy Distribution in Biological Tissues During Electrical Stimulation, Serbian Journal of Electrical Engineering, ISSN: 1451-4869, doi: 10.2298/SJEE1301165P, vol. 10, br. 1, pp. 165-173, 2013.

6. Предлог за mentora sa његовим referencama kojima se dokazuje ispunjenost uslova za mentorstvo

Комисија предлаже да mentor ове докторске дисертације буде др Ненад Филиповић, редовни професор Факултета инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу.

Референце којима се доказује испуњеност услова за mentorство

1. **Filipovic N.**, Djukic T., Saveljic I., Milenkovic P., Jovicic G., Djuric M., Modeling of liver metastatic disease with applied drug therapy, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, Vol. 115, No. 3, pp. 162-70, ISSN: 0169-2607, doi: 10.1016/j.cmpb.2014.04.013, 2014. [M21]
2. Kojic M., Milosevic M., Simic V., Milicevic B., Geroski V., Nizzero S., Ziemys A., **Filipovic N.**, Ferrari M., Smeared multiscale finite element models for mass transport and electrophysiology coupled to muscle mechanics, *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, Vol. 7, pp. 381, ISSN: 2296-4185, doi: 10.3389/fbioe.2019.00381, 2019. [M21]
3. Koshy, A., Okwose, N., Nunan, D., Toms, A., Brodie, D., Doherty, P., Seferovic, P., Ristic, A., Velicki, L., **Filipovic, N.**, Popovic, D., Skinner, J., Bailey, K., MacGowan, G., Jakovljevic, Dj., Association between heart rate variability and haemodynamic response to exercise in chronic heart failure, *Scandinavian Cardiovascular Journal*, Vol. 53, No. 2, pp. 77-82, ISSN: 1401-7431 doi: 10.1080/14017431.2019.1590629, 2019. [M23]
4. Velicki L., Jakovljevic D.G., Preveden A., Golubovic M., Bjelobrk M., Ilic A., Stojsic S., Barlocco F., Tafelmeier M., Okwose N., Tesic M., Brennan P., Popovic D., Ristic A., MacGowan G.A., **Filipovic N.**, Maier L.S., Olivotto I., Genetic determinants of clinical phenotype in hypertrophic cardiomyopathy, *BMC Cardiovascular Disorders*, Vol. 20, No. 1, pp. 1-10, ISSN: 1471-2261, doi: <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01807-4>, 2020. [M23]
5. Smole T., Žunković B., Pičulin M., Kokalj E., Robnik-Šikonja M., Kukar M., Fotiadis D.I., Pezoulas V.C., Tachos N.S., Barlocco F., Mazzarotto F., Popović D., Maier L., Velicki L., MacGowan G.A., Olivotto I., **Filipović N.**, Jakovljević D.G., Bosnić Z., A machine learning-based risk stratification model for ventricular tachycardia and heart failure in hypertrophic cardiomyopathy, *Computers in Biology and Medicine*, Vol. 135, pp. 104648, ISSN: 0010-4825, doi: <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2021.104648>, 2021 [M21]

На основу свега наведеног у претходним тачкама овог извештаја Комисија доноси следећи

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

Момчило Продановић, мастер инжењер електротехнике и рачунарства, испунио је све предвиђене услове за одобрење израде докторске дисертације.

Предложена тема докторске дисертације је оригинална и има научну заснованост. Предложена методологија израде докторске дисертације је у складу са научним принципима. Очекивани резултати докторске дисертације требало би да представљају оригинални научни допринос у нумеричкој и експерименталној анализи утицаја генетских мутација саркомерних протеина и лекова на контракцију срчаног мишића.


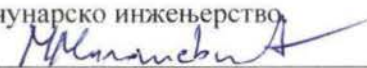
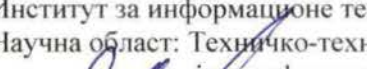
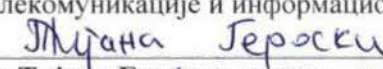

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу и Већу за техничко-технолошке науке Универзитета у Крагујевцу да наведену предложену тему за докторску дисертацију:

„Вишескално моделирање утицаја генетских мутација саркомерних протеина и лекова на контракције срчаног мишића“

прихвати и одобри њену израду кандидату **Момчилу Продановићу, мастер инжењеру електротехнике и рачунарства**.

Комисија предлаже да ментор ове докторске дисертације буде др Ненад Филиповић, редовни професор Факултета инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу

У Крагујевцу,
11.08.2023. год.

- КОМИСИЈА
1. 
Др Ненад Филиповић, редовни професор – председник Комисије
Факултет инжењерских наука, Универзитет у Крагујевцу
Уже научне области: Примењена механика, Примењена информатика
и рачунарско инжењерство.
 2. 
Др Миљан Милошевић, виши научни сарадник – члан
Институт за информационе технологије, Универзитет у Крагујевцу
Научна област: Техничко-технолошке науке – електроника,
телекомуникације и информационе технологије.
 3. 
Др Далибор Николић, научни сарадник – члан
Институт за информационе технологије, Универзитет у Крагујевцу
Научна област: Техничко-технолошке науке – електроника,
телекомуникације и информационе технологије.
 4. 
Др Тијана Герски, доцент – члан
Факултет инжењерских наука, Универзитет у Крагујевцу
Уже научна област: Примењена информатика у инжењерству.
 5. 
Др Лазар Велицки, ванредни професор – члан
Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду
Уже научна област: Хирургија са анестезиологијом
(Кардиохирургија).