

IMPLEMENTAÇÃO E AVALIAÇÃO DO MODELO BIOFÍSICO DE FIBRA MUSCULAR CARDIACA DE NEGRONI & LASCANO

Rogério Guedes da Silva Castro Martins¹; Robson Rodrigues da Silva²; Márcia A. S. Bissaco³; Daniel Gustavo Goroso⁴

Estudante do Curso de Sistemas de informação; guedes_rogerio@hotmail.com¹

Professor da Universidade de Mogi das Cruzes; e-mail: robsonmat@uol.com.br².

Professora da Universidade de Mogi das Cruzes; e-mail marciab@umc.br³

Pesquisador do Núcleo de Pesquisas Tecnológicas da Universidade de Mogi das Cruzes; e-mail: danielg@umc.br⁴

Área do Conhecimento: Engenharia Biomédica

Palavras-chaves: Modelo de músculo; Dinâmica de pontes cruzadas; Acoplamento excitação-contração.

INTRODUÇÃO

Dos íons envolvidos no complexo funcionamento do coração, o cálcio é considerado talvez o mais importante. Ele é fundamental no processo que permite as câmaras do coração de se contrair e relaxar, um processo chamado acoplamento de excitação – contração – relaxamento (ECR). Para entender melhor a fisiologia básica do coração, é importante compreender exatamente como o cálcio se move em torno das várias organelas do miócito cardíaco (Bers, 2002). O cálcio (Ca^{2+}) é essencial na atividade elétrica cardíaca e é o ativador direto dos miofilamentos que causam a contração. O fluxo irregular de Ca^{2+} no miócito é uma das causas centrais de várias deficiências orgânicas e arritmias contrácteis (Bers, 2002). A formulação dos modelos computacionais de miócito ventricular de mamífero aporta ferramentas importantes para entender os mecanismos de liberação de cálcio (Ca^{2+}) e para investigar os mecanismos da arritmia cardíaca, entre outros temas de pesquisa (Puglisi e Bers, 2001). O modelo desenvolvido por Jorge A. Negroni e Elena C. Lascano (1996) tem como objetivo descrever a relação entre a dinâmica do sarcômero e a cinética de cálcio. Nesse modelo a cinética de cálcio Ca^{2+} é descrita através de quatro estágios dos sítios localizados nos filamentos finos associados com a troponina C: sítios com troponina C livre (T); sítios com Ca^{2+} ligado à troponina C (TCa); sítios com Ca^{2+} ligados à troponina C e que participam das pontes cruzadas para a geração da força de contração (TCa*); sítios com troponina C não associados com Ca^{2+} e que participam das pontes cruzadas para a geração da força de contração (T*). Além de nos fornecer dados sobre a cinética de cálcio no mioplasma, o modelo de Negroni e Lascano também possibilita o cálculo da força de contração com base nas concentrações de [TCa*] e [T*], mas não inclui na modelagem biofísica o trocador Na - Ca^{2+} , a bomba Na - K do sarcolema e o transporte de Ca^{2+} para as mitocôndrias. Nesta nova versão do modelo de Negroni e Lascano os parâmetros foram particularizados para dados biofísicos de rato (Shannon et al., 2005). O modelo também permite a aplicação de um trem de pulso, com frequência de 0.25 Hz a 5.0 Hz. Outra diferença importante é que as equações diferenciais apresentadas nesse novo modelo foram resolvidas utilizando o método de Runge – Kutta de 4ª ordem com passo de 10^{-5} segundos, fornecendo assim resultados com uma melhor precisão quando comparados ao método de Euler.

OBJETIVOS

Implementar e avaliar o modelo biofísico de fibra muscular cardíaca de Negroni e Lascano que representa a força de contração baseada na dinâmica de ativação dos elementos visco-elásticos, no acoplamento E-C e transiente de cálcio.

METODOLOGIA

O presente modelo estabelece a relação entre a dinâmica do sarcômero (força de contração), o mecanismo das pontes cruzadas e a cinética Ca^{2+} .

Descrição do modelo

Postula-se um modelo de músculo cardíaco formado por um arranjo em série de músculos unitários definidos por um volume determinado pela área da secção transversal do músculo e o comprimento L da metade de um sarcômero. No músculo unitário, é assumido que a metade do sarcômero é composta por filamentos grossos e finos dispostos com um elemento elástico em paralelo, que representam os componentes intracelulares e as malhas de colágeno ao redor das células. Os filamentos finos podem deslizar sobre os filamentos grossos após ser definida uma zona de sobreposição que depende do comprimento L. As pontes cruzadas atuam como geradores de força de forma independente. O modelo consiste de 5 equações diferenciais acopladas, 10 equações auxiliares e em torno de 22 parâmetros biofísicos. Nesse modelo, segundo Yue (1987), a cinética de cálcio é descrita através de quatro estágios dos sítios localizados nos filamentos finos associados com a troponina C: sítios com troponina C livre (T); sítios com Ca^{2+} ligado à troponina C (Tca); sítios com Ca^{2+} ligados à troponina C e que participam das pontes cruzadas para a geração da força de contração (Tca*); sítios com troponina C não associados com Ca^{2+} e que participam das pontes cruzadas para a geração da força de contração (T*). Essa cinética de cálcio é representada pelas seguintes equações diferenciais:

$$dX/dt = B(L - X - h_0) \quad (1)$$

$$d[TCa]/dt = Q_b - Q_a \quad (2)$$

$$d[TCa^*]/dt = Q_a - Q_r - Q_{d2} \quad (3)$$

$$d[T^*]/dt = Q_r - Q_d - Q_{d1} \quad (4)$$

$$d[Ca^{2+}]/dt = Q_{rel} - Q_{pump} - Q_b + Q_r + Q_{d2} \quad (5)$$

onde Q_b representa a taxa líquida de cálcio que se liga à troponina C, Q_a taxa líquida de anexação da pontes cruzadas do tipo Tca*, Q_r é a taxa líquida de cálcio liberado do complexo Tca* para formar T*, Q_d é a taxa de desligamento das pontes cruzadas T* para forma T e Q_{d1} e Q_{d2} são taxas adicionais de desligamento das pontes cruzadas.

A retirada de cálcio pelo retículo sarcoplasmático é descrita por Puglisi e Bers (2001):

$$Q_{pump} = K_p / (1 + (K_m / [Ca^{2+}])^2) \quad (6)$$

onde K_p e K_m são parâmetros da bomba. Já, a liberação de Cálcio do retículo sarcoplasmático é representada pela seguinte função (Q_{rel}):

$$Q_{rel} = S_o \cdot (t/t_1)^4 \cdot e^{4(1-t/t_1)} + Q_{pump\ rest} \quad (7)$$

onde o primeiro termo dessa expressão é uma função pulso, S_o é o pico de cálcio liberado, t é o tempo, t_1 indica o tempo onde ocorre S_o e o segundo termo representa a

bomba de cálcio aplicada a concentração de cálcio que se encontra em repouso ($[Ca^{2+}]_r$) no mioplasma.

O cálculo da força de contração (F) gerada no músculo unitário é representado pelas seguintes equações:

$$F = F_p + F_b \quad (8)$$

$$F_p = K(L - L_o)^5 \quad (9)$$

$$F_b = A \cdot ([TCa^*] + [T^*]) \cdot (L - X) \quad (10)$$

onde F_p indica a força desenvolvida pelo elemento elástico em paralelo, F_b é a força desenvolvida pelo número total de pontes cruzadas que atuam no volume do sarcômero unitário e A um parâmetro de ajuste. Os parâmetros de miócito ventricular foram particularizados para rato (Yue, 1987) para reproduzir os valores de pico da concentração de cálcio no mioplasma.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O modelo foi escrito em linguagem Visual C++ e sua interface para trabalho em desktop foi desenvolvida em linguagem Delphi. Para a utilização na Web, o *software* foi desenvolvido em HTML e Java. Tanto no *software* para *desktop*, quanto o *Software* para Web, consistem em telas de fácil manipulação (figura 1).



Figura 1 - Interface do programa

O processamento de estas informações gera um arquivo de dados que são gerenciados no ambiente Matlab 7.0 (The Mathworks) para visualização e análise. A validação do transiente de cálcio apresentado pelo modelo foi realizada através de dados experimentais retirados da literatura (Yue, 1987, Shannon et al., 2005). Os resultados decorrentes das simulações confirmam a evolução do transiente de cálcio e mostram que o aumento do pico de cálcio e da força de contração estão associados ao aumento da frequência do pulso de cálcio que é injetado no interior da célula. O fato de ter incluído as dinâmicas descritas anteriormente, mesmo que simples dentro um ponto de vista matemático, permite ao novo modelo um leque de possibilidades para experimentos virtuais que na versão primitiva não era possível realizar.

CONCLUSÕES

O modelo revelou-se uma ferramenta útil para estudar e entender os mecanismos que envolvem a cinética de cálcio e a dinâmica das pontes cruzadas. Na seqüência desse

estudo, além de implementar o modelo, iremos desenvolver uma interface para o programa e sua posterior publicação na Web.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao apoio financeiro da FAEP e FAPESP (processo: 2006/022830-7). Ao Prof. Ms. Robson Rodrigues da Silva pela colaboração no tópico de resolução de equações diferenciais associada a esta pesquisa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bers, Donald M., (2002). Cardiac excitation – contraction coupling. *Nature* 415: 198 – 205.

Negroni, Jorge A. Lascano, Elena C. (1996). A cardiac muscle model relating sarcomere dynamics to calcium kinetics. *J. Mol Cell Cardiol.* 28: 915 - 929.

Puglisi JL, Bers DM. (2001). LabHEART: an interactive computer model of rabbit ventricular myocyte ion channels and Ca transport. *Am J Physiol Cell Physiol.* Dec; 281(6): C2049-60.

Shannon, T.R.; Wang, F. and Bers, D. M. (2005). Regulation of Cardiac Sarcoplasmic Reticulum Ca Release by Luminal [Ca] and Altered Gating Assessed with a Mathematical Model. *Biophys J*, 89(6): 4096-110.

Yue D.T. (1987). Intracellular [Ca²⁺] related to rate of force development in twitch contraction of heart. *Am J Physiol* 252 (*Heart Circ Physiol* 21): H760 – H770.