

BANCO DE DADOS DE PARÂMETROS BIOFÍSICOS DO MIÓCITO DE MAMÍFEROS

André Petraconi¹; Daniel Gustavo Goroso²; Robson Rodrigues da Silva³

Estudante do Curso de Engenharia Química; e-mail: andre.petraccone.1993@gmail.com¹

Professor da Universidade de Mogi das Cruzes; e-mail: danielg@umc.br²

Professor da Universidade de Mogi das Cruzes; e-mail: robson.silva@umc.br³

Área do conhecimento: Engenharia Biomédica

Palavras-chave: Miócito de mamíferos, parâmetros biofísicos, banco de dados biofísicos, modelos computacionais do miócito

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento e a disponibilidade de um número cada vez maior de modelos computacionais descrevendo as complexas estruturas e processos biológicos têm se tornado evidente nos últimos anos. Segundo Lopes et al (2015), a combinação de modelos computacionais e simulações biofísicas pode ajudar a interpretar um conjunto de dados experimentais e contribuir para a compreensão, diagnóstico e tratamento de doenças complexas, como arritmias cardíacas. Por esta razão, a modelagem computacional cardíaca tridimensional (3D) é atualmente um campo crescente de pesquisa. Estes modelos descrevem processos ocorrendo em várias escalas de tempo e seu desenvolvimento se torna uma tarefa particularmente complexa, não somente do ponto de vista químico e biofísico, mas também de uma perspectiva matemática e computacional. Além disso, como se não bastasse a dificuldade de expressar através de um sistema de equações diferenciais a dinâmica dos diferentes íons envolvidos no mecanismo de ECR se apresenta o problema de contar com os parâmetros biofísicos necessários para elaboração do modelo devido, geralmente, a que muitas das informações está dispersa em diferentes publicações ou é obtida indiretamente através de curvas experimentais. Neste cenário, foi realizado um levantamento de dados da literatura científica de parâmetros biofísicos do miócito cardíaco de coelho, rato e humano. Os parâmetros investigados se referem especificamente ao ventrículo.

OBJETIVOS

Elaborar um banco de dados dos parâmetros biofísicos do miócito de mamíferos, que poderão ser utilizados em modelos matemáticos para posterior estudo do coração.

METODOLOGIA

Para uma melhor compreensão dos processos químicos e biofísicos que ocorrem no miócito cardíaco foi apresentado um estudo sobre conceitos básicos de química, física e matemática que envolvem os principais processos de transporte de portadores de carga, tendo como meta também, apresentar e definir os principais parâmetros a serem investigados. Como efeito deste estudo, foi realizado um amplo levantamento bibliográfico das faixas de valores de operacionalidade destes parâmetros nos diversos estudos realizados, bem como de sua importância na saúde cardiovascular com intuito de facilitar o acesso a todas as informações pertinentes aos parâmetros biofísicos de rato, coelho e humano. O acesso a informação foi realizado por meio de fontes de

pesquisas bibliográficas como: i) BIREME (Biblioteca Regional de Medicina), ii) *PUBMED* e iii) *Web Of Science*. Um diagrama de blocos ilustrando a sequência da metodologia de trabalho é apresentado na figura 1.

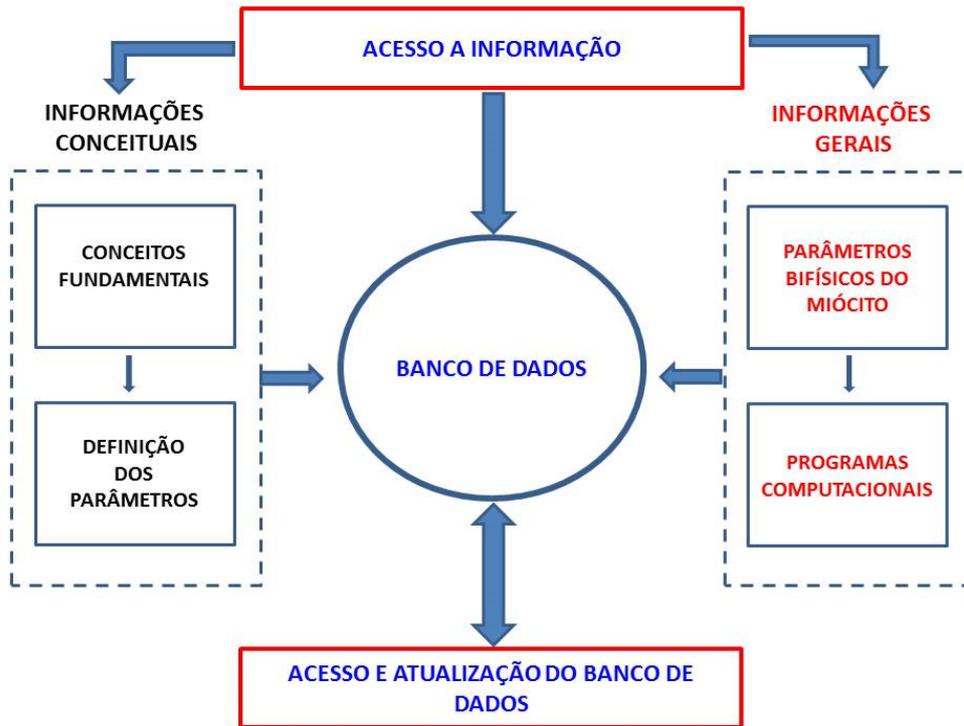


Figura 1. Diagrama da sequência metodológica de realização das atividades planejadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um adequado procedimento para a escolha de um modelo exige que este seja criado, transcrito da literatura ou carregado a partir de um banco de dados e escrito em uma sintaxe compacta e fácil de ler. O experimento a ser realizado deve ser especificado em um script que acessa as várias ferramentas fornecidas através de uma interface (Python por exemplo). Além do mais, a estrutura (framework) deve fazer uso de bibliotecas externas existentes para fornecer alto desempenho. Os resultados podem ser processados diretamente ou armazenados para análise posterior. Neste escopo, o trabalho apresenta uma revisão de artigos existentes com foco nos três objetivos de compartilhar modelos, compartilhar métodos e facilidade de uso. A linguagem mais utilizada para compartilhar modelos do PA cardíaco é CellML (Hedley et al., 2001; Cuellar et al, 2003). Embora existam outros formatos de troca como o SBML (Systems Biology Markup Language, ver Hucka et al., 2003), em que os modelos AP podem ser formulados, o CellML tem amplo apoio na comunidade de modelagem AP e um repositório livremente acessível contendo mais de 160 modelos de AP cardíaco (<http://models.cellml.org>). Um grande benefício de ter modelos publicamente disponíveis em um formato compartilhado é que os modelos podem ser combinados. Esta é uma das ideias essenciais do projeto IUPS Human Physiome, que busca conectar os muitos modelos matemáticos especializados utilizados na biologia (Bassingthwaight, 2000). A necessidade dessa integração de modelos tem impulsionado o desenvolvimento de muitas das ferramentas discutidas aqui. Neste trabalho foi investigado as ferramentas usadas por desenvolvedores de modelos, realizando uma revisão dos modelos AP listados na visão geral recente fornecida por

Noble et al. (2012). Em um subconjunto de 60 modelos, verificou-se que a maioria dos desenvolvedores preferiram uma implementação personalizada utilizando MATLAB, C, C++ ou Fortran. Uma rotina de seleção de modelo completo envolve a criação de um protocolo aplicado a uma célula. Em seguida, o mesmo protocolo é usado em uma simulação com base em algum modelo de correntes iônicas, e os resultados são comparados, resultando em alguma medida do erro ou 'pontuação'. Finalmente, é utilizado um método de otimização que revalida iterativamente os valores dos parâmetros do modelo e re-executa a simulação até o erro estar abaixo de um mínimo predefinido. O resultado final deste projeto apresenta aproximadamente 400 parâmetros incluindo as espécies coelho, rato e humano. Estes parâmetros foram anotados inicialmente em uma tabela do excel, separados tabelas diferentes, assim facilitando a transferência dos dados para o banco de dados, anotando a metodologia utilizada para chegar neste valor apresentado pelo parâmetro em outro documento e posteriormente as tabelas com parâmetros foram passadas para um programa (www.postgresql.org) que permitiu criar o banco de dados em SQL. Os links abaixo apresentam documentação da metodologia utilizada com diversos protocolos seguidos ao colhetar o valor do parâmetro, os programas computacionais mais utilizados e uma tabela com todos os parâmetros biofísicos do miócito.

<https://drive.google.com/open?id=0Bx8qUdDjOLS1Z1FJOVZrUHVBTXM>

<https://drive.google.com/file/d/0Bx8qUdDjOLS1aXo0UVdfU1IGWTA/view?usp=sharing>

https://docs.google.com/spreadsheets/d/19-LarK1j3Y-_63LYk8PeKhe0vgp-D54Ub4K0H59fg0s/edit?usp=sharing

CONCLUSÕES

Neste trabalho foi realizada uma atualização do estado da arte focando nos principais modelos e ferramentas utilizados atualmente para simulações *in silico* do miócito com foco nas principais vantagens da modelagem e dos benefícios de uma estreita integração de modelo e experiência. Como resultado, foi criado um banco de dados com diversos parâmetros eletrofisiológicos e bioquímicos de coelho, rato e humano, incluindo uma documentação da metodologia utilizada para encontrar estes valores e outra documentação com dados fundamentais para o entendimento do miócito e seus modelos *in silico*. Concluímos que as ferramentas computacionais desempenham um papel importante no estudo em andamento da arritmia cardíaca, não apenas pelo desenvolvimento de tecnologias de ponta, mas também pela padronização e compartilhamento de trabalhos existentes. Na verdade, o compartilhamento é um ponto chave para o futuro, já que nenhum dos problemas investigados pode ser abordado isoladamente. O compartilhamento destes dados serão apenas o começo para gerar um banco de dados muito maior, permitindo o correlacionamento de mais parâmetros e espécies. A próxima etapa deste projeto teria como objetivo implementar uma meta-análise dos dados assim como os parâmetros referentes a mamíferos, caninos e porco.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bassingthwaighte, J.B., 2000. Strategies for the Physiome project. *Annals of Biomedical Engineering* 28, 1043–1058

Clerx, M., Collins, P., de Lange, E., Volders, P.G.A., 2016. Myokit: A simple interface to cardiac cellular electrophysiology. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 120, 100–114.

Cuellar, A.A., Lloyd, C.M., Nielsen, P.F., Bullivant, D.P., Nickerson, D.P., Hunter, P.J., 2003. An overview of CellML 1.1, a biological model description language. *SIMULATION* 79, 740–747.

Hedley, W.J., Nelson, M.R., Bellivant, D., Nielsen, P.F., 2001. A short introduction to CellML. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 359, 1073–1089.

Hunter, P., 2004. The IUPS Physiome project: a framework for computational physiology. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 85, 551–569.

Hucka, M., Finney, A., Sauro, H.M., Bolouri, H., Doyle, J.C., Kitano, H., Arkin, A.P., Bornstein, B.J., Bray, D., Cornish-Bowden, A., et al., 2003. The systems biology markup language (SBML): a medium for representation and exchange of biochemical network models. *Bioinformatics* 19, 524–531

Lopez-Perez, A; Sebastian, R and Ferrero, JM. Three-dimensional cardiac computational modelling: methods, features and applications. *BioMedical Engineering OnLine* (2015) 14:35.

Nickerson, D.P., Ladd, D., Hussan, J.R., Safaei, S., Suresh, V., Hunter, P.J., Bradley, C.P., 2015. Using CellML with OpenCMISS to simulate multi-scale physiology. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 2.

Noble, D., Garny, A., Noble, P.J., 2012. How the Hodgkin-Huxley equations inspired the cardiac physiome project. *The Journal of Physiology* 590, 2613–2628.

AGRADECIMENTOS:

CNPQ, FAPESP (15/50064-0; 13/20220-5), UMC E ORIENTADORES.