
FFMsim: Ferramenta computacional para simular o processo de Feed Forward Modeling para o miócito ventricular de coelho

FFMsim: Computational tool to simulate the Feed Forward Modeling process for Rabbit ventricular myocyte.

FFMsim: Herramienta computacional para simular el proceso de modelado Feed Forward para miocitos ventriculares de conejo

Gabriel Marcos de Sousa Motta¹  

Daniel Gustavo Goroso¹  

José Luis Puglisi²  

Robson Rodrigues da Silva¹  

Tipo de Publicação: Artigo Completo

Área do Conhecimento: Área Exatas e Tecnologias

¹ Laboratório de Modelagem Matemática da Eletrofisiologia Cardíaca (LABMMEC). Universidade de Mogi das Cruzes (UMC), Mogi das Cruzes, SP, Brasi

² College of Medicine. California Northstate University, Elk Grove, Sacramento, CA, United States.

RESUMO

Objetivo: Desenvolver uma ferramenta computacional para simular o processo de Feed Forward Modeling (FFM) em um modelo matemático que descreve o complexo fenômeno do acoplamento da excitação – contração no miócito ventricular de coelho. **Métodos:** Para o desenvolvimento do modelo matemático foi utilizada uma curva empírica para atualização dos parâmetros biofísicos dependentes da frequência de estimulação. Já para a implementação da ferramenta computacional utilizamos o MATLAB e sua biblioteca APP Design para a interface gráfica. Para teste da ferramenta foram realizados dois experimentos “*in silico*”: i) Curso temporal da força de contração e Potencial de Ação e ii) Relação Força – Frequência, ambos comparando a modelagem tradicional vs a modelagem com FFM. **Resultados:** A ferramenta desenvolvida apresenta interface amigável e de fácil compreensão para o usuário. Em relação a força de contração observou-se um aumento de 25% na amplitude, seguido de um relaxamento mais rápido, ou seja, uma redução de 5.6% no tempo de relaxamento, resultados já demonstrados na literatura. Também se destaca uma redução de 3.6% na duração do PA quando comparado com o modelo sem a aplicação do FFM. Além disso o uso do FFM mantém uma relação força-frequência positiva em uma faixa de frequência mais ampla em comparação com a modelagem tradicional o que está de acordo com o que foi relatado por Silva et al. (2023).

Palavras-chave: Ferramental Computacional, Modelagem Matemática, Estimulação beta-adrenérgica.

ABSTRACT

Objective: Develop a computational tool to simulate the Feed Forward Modeling (FFM) process in a mathematical model that describes the complex phenomenon of excitation-contraction coupling in rabbit ventricular myocytes. **Methods:** An empirical curve was used for updating biophysical parameters dependent on the stimulation frequency in the development of the mathematical model. The MATLAB and its APP Design library were employed for the implementation of the computational tool's graphical interface. Two “*in silico*” experiments were conducted to test the tool: i) Temporal course of contraction force and Action Potential, and ii) Force-Frequency Relationship, both comparing traditional modeling versus modeling with FFM. **Results:** The developed tool has a user-friendly interface that is easy to understand. Concerning contraction force, a 25% increase in amplitude was observed, followed by a faster relaxation, i.e., a 5.6% reduction in relaxation time, results already demonstrated in the literature. Additionally, there is a 3.6% reduction in the duration of AP when compared to the model without FFM application. Furthermore, the use of FFM maintains a positive force-frequency relationship over a broader frequency range compared to traditional modeling, consistent with what was reported by Silva et al. (2023).

Keywords: Computational Tool, Mathematical Modeling, Beta-Adrenergic Stimulation.

RESUMEN

Objetivo: Desarrollar una herramienta computacional para simular el proceso de Modelado de Avance de Alimentación (FFM) en un modelo matemático que describe el complejo fenómeno del acoplamiento de excitación-contracción en los miocitos ventriculares de conejo. **Métodos:** En el desarrollo del modelo matemático se utilizó una curva empírica para la actualización de parámetros biofísicos dependientes de la frecuencia de estimulación. Para la implementación de la herramienta computacional, se utilizó MATLAB y su biblioteca de diseño de APP para la interfaz gráfica. Para probar la herramienta, se realizaron dos experimentos “*in silico*”: i) Curso temporal de la fuerza de contracción y Potencial de Acción y ii) Relación Fuerza - Frecuencia, comparando ambos la modelización tradicional versus la modelización con FFM. **Resultados:** La herramienta desarrollada presenta una interfaz amigable y fácil de entender para el usuario.

En relación con la fuerza de contracción, se observó un aumento del 25% en la amplitud, seguido de un relajamiento más rápido, es decir, una reducción del 5,6% en el tiempo de relajación, resultados ya demostrados en la literatura. También se destaca una reducción del 3,6% en la duración del PA en comparación con el modelo sin la aplicación del FFM. Además, el uso del FFM mantiene una relación positiva entre fuerza y frecuencia en un rango de frecuencia más amplio en comparación con la modelización tradicional, lo cual está en concordancia con lo reportado por Silva et al. (2023).

Palabras clave: Herramientas Computacionales, Modelado Matemático, Estimulación Beta-Adrenérgica.

1. INTRODUÇÃO

A relação força-frequência é uma importante propriedade do músculo cardíaco mediada principalmente pela estimulação β_1 -adrenérgica. O sistema nervoso autônomo, por intermédio do sistema nervoso simpático e parassimpático, altera a frequência cardíaca a nível do nodo sino atrial e de forma sincronizada modifica os principais mecanismos das células ventriculares para atender as novas demandas energéticas. Essas alterações ocorrem na condutância dos canais iônicos, na sensibilidade dos miofilamentos e na atividade da bomba do retículo sarcoplasmático, para assim produzir um aumento na força de contração e um menor tempo de relaxamento¹.

O desafio para os pesquisadores da área de modelagem do complexo fenômeno do acoplamento da excitação – contração (EC) no miócito ventricular, está em incluir em seus modelos esse ajuste sincronizado entre o aumento da frequência cardíaca (FC) e as possíveis alterações em todo o sistema celular. Não incluir essa característica no modelo implica em uma descrição incompleta das mudanças fisiológicas que acabam influenciando no desenvolvimento da força de contração e, conseqüentemente nas interpretações dos resultados obtidos nos experimentos “*in silico*”².

Uma proposta para a solução desse problema seria a implementação de uma modelagem dinâmica, ou seja, um modelo que descreva o complexo fenômeno do acoplamento da excitação – contração (EC) no miócito ventricular utilizando uma atualização dos parâmetros em função da frequência de estimulação, um processo denominado “*Feed Forward Modeling*” (FFM)³.

Este trabalho apresenta uma ferramenta computacional desenvolvida para simular o processo FFM em um modelo de miócito ventricular de coelho.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Para o desenvolvimento da ferramenta computacional foi utilizado o MATLAB na sua versão (2019). O modelo matemático³ foi implementado em dois scripts, um com o modelo sem FFM (modelagem tradicional) e outro com o FFM, ambos com saída de dados salvos no diretório e armazenados em uma matriz.

Para o design gráfico da ferramenta computacional foi utilizada uma biblioteca no MATLAB chamada App Design que permite a estruturação visual dos componentes do software.

Nessa primeira etapa do desenvolvimento do projeto, como aplicação da ferramenta foram realizados dois experimentos “*in silico*” (simulações) com o intuito de testar a programação desenvolvida e a solução do

sistema de Equações Diferenciais, comparando os dados do modelo com e sem a aplicação do FFM. Toda a programação e simulações foram realizadas em um computador desktop com processador Intel i5-9400F, usando a plataforma MATLAB (R2019b).

O sistema de Equações Diferenciais acopladas foi resolvido utilizando a rotina ode15s do MATLAB que se fundamenta no método de Runge-Kutta com passo de 10^{-5} s.

A seguir descrevem-se os protocolos utilizados na realização das simulações.

Para todas as simulações o modelo foi estimulado em diferentes frequências (FC) utilizando uma corrente de 9,5 pA/pF, duração de 5 ms, por pelo menos 10.100 ms até atingir um estado quase estacionário.

Simulação #1: Curso temporal da Força de Contração e Potencial de Ação (PA)

Comparação dos resultados da modelagem tradicional e com a aplicação de FFM. Simulações realizadas com FC = 4Hz e parâmetros de default já inseridos na ferramenta. Para essas simulações, os últimos 4 pulsos do PA e força de contração são mostrados e analisados.

Simulação #2: Relação Força – Frequência

Comparação dos resultados da modelagem tradicional e com aplicação do FFM. Análise da curva FC x ΔF (Amplitude da Força). Simulações realizadas com FC variando de 0.4Hz até 3.4Hz com passo de 0.2Hz.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A ferramenta desenvolvida apresenta interface de fácil compreensão para o usuário. Nesse sentido, o FFM em sua versão 1.0 conta com uma janela principal (Figura 1) com componentes e botões que podem realizar as seguintes funções:

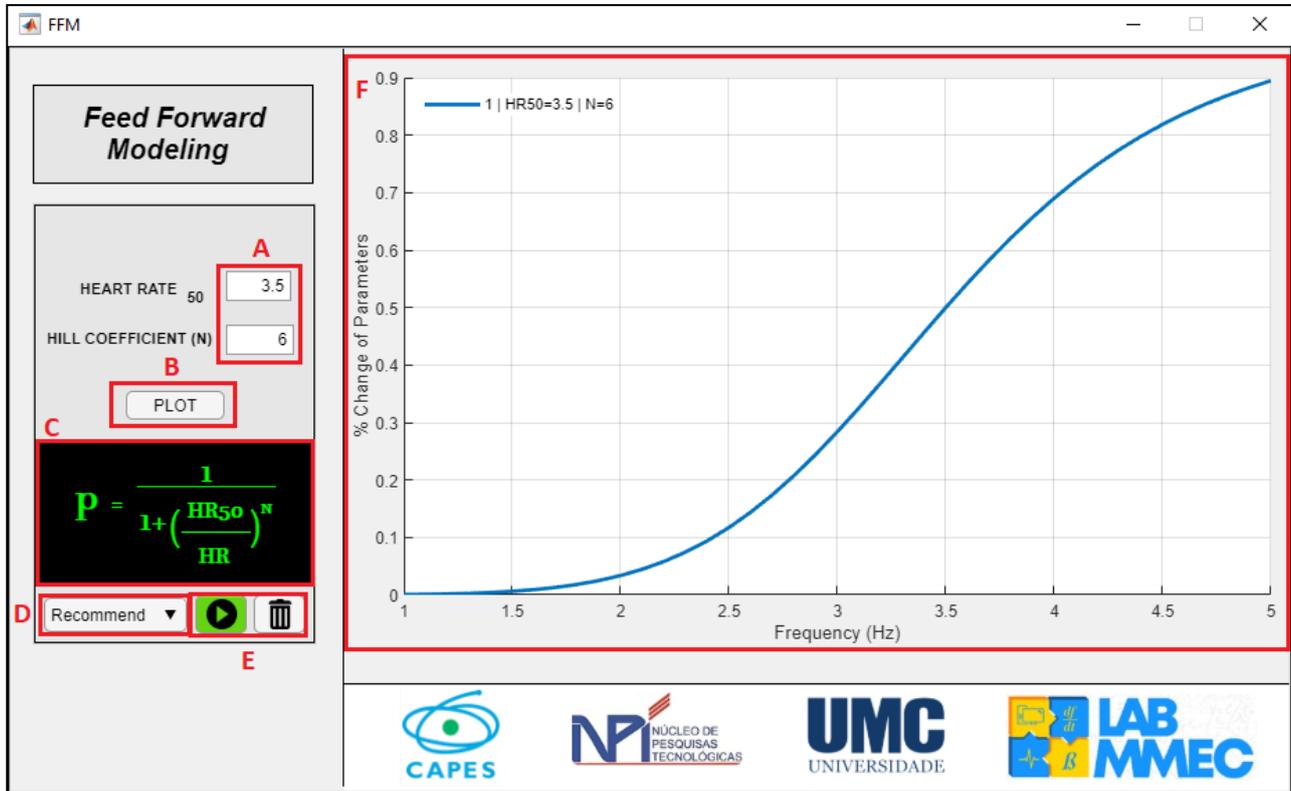
- Caixas de inserção dos parâmetros da FC_{50} e coeficiente de Hill, utilizados na construção da curva sigmoide utilizada na modelagem matemática³.
- Botão para plotar o gráfico após preenchidos os parâmetros necessários para simulação.
- Imagem da equação utilizada na construção da sigmoide em função da FC e do coeficiente de Hill. Botão para selecionar a curva escolhida.
- Botão para prosseguir para a próxima janela e para excluir as curvas sigmoides já plotadas.
- Janela para plotar a curva sigmoide com base nos valores digitados pelo usuário.

A seguir encontram-se os principais resultados das Simulações #1 e #2. A Figura 2 mostra o resultado da simulação do PA e Força de Contração para FC = 4 Hz.

Em relação a força de contração (Figura 2 A) pode-se observar um aumento de 25% na amplitude, seguido de um relaxamento mais rápido, ou seja, uma redução de 5.6% no tempo de relaxamento ($t_{0.5}$), o que está de acordo com resultados já demonstrados na literatura^{4,5}.

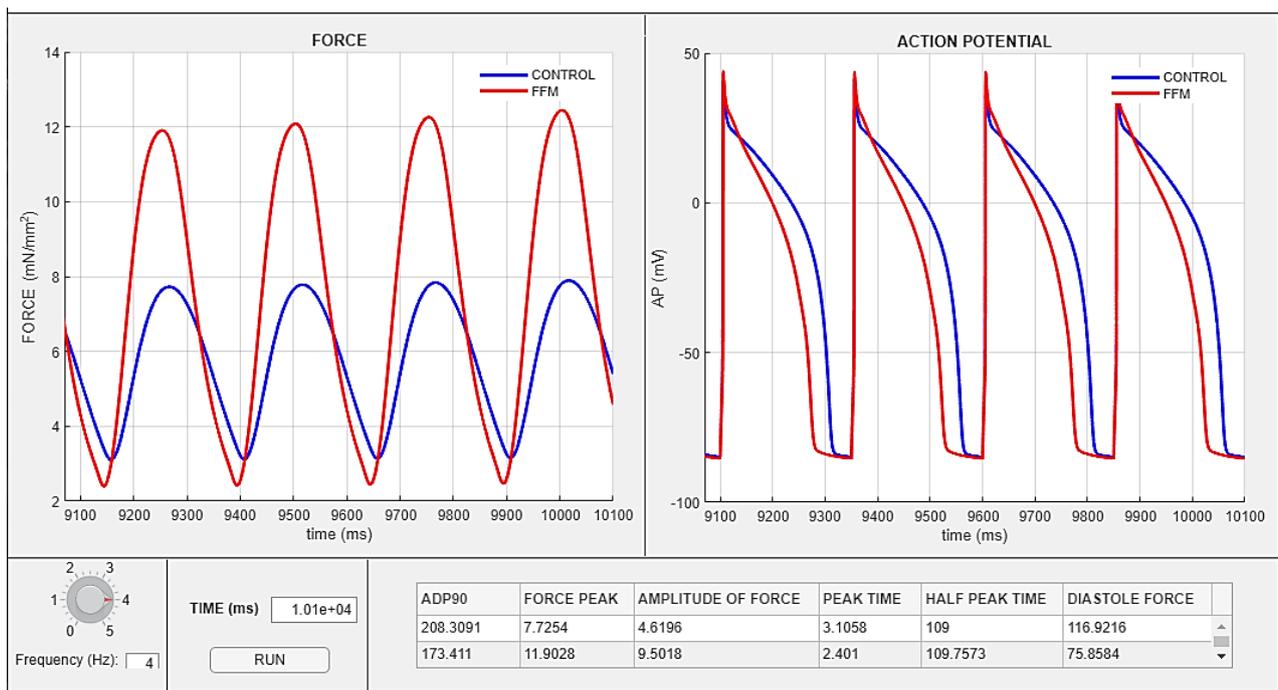
Observa-se também uma redução de 3.6% na duração do PA quando comparado com o modelo sem a aplicação do FFM (Figura 2 B). É justamente essa redução a responsável por permitir uma quantidade maior de pulsos no mesmo intervalo de tempo⁶.

FIGURA 1. Interface principal da ferramenta FFMsim



Fonte: Motta et al. (2023)

FIGURA 2. Modelagem Tradicional vs FFM: Força de Contração e PA

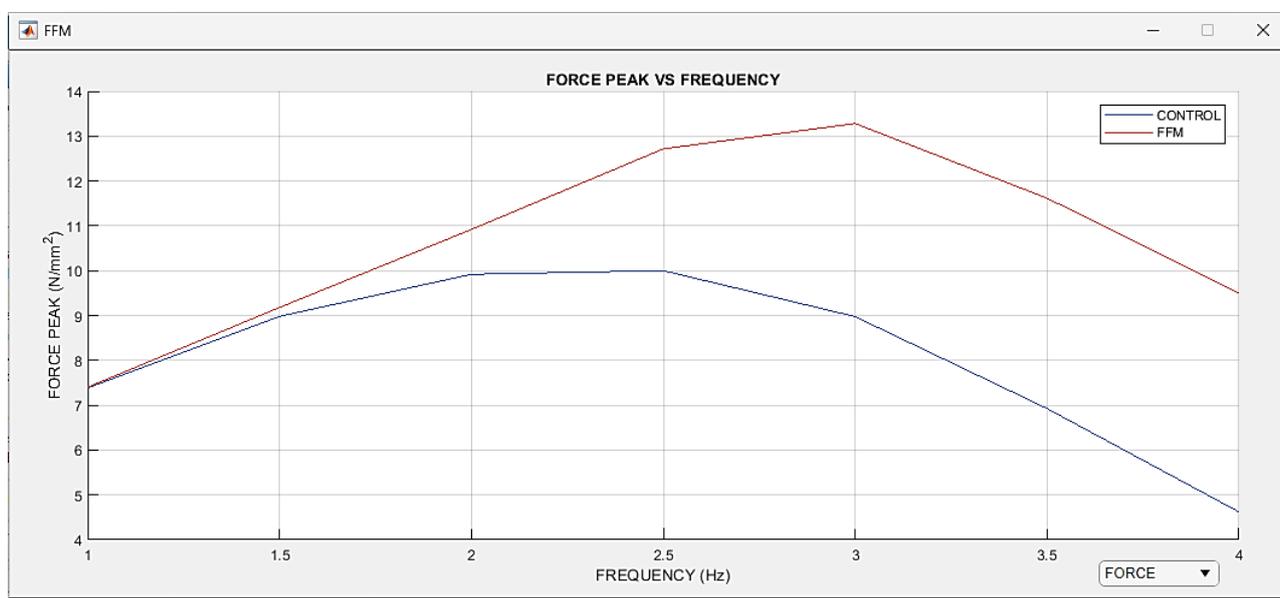


Fonte: Motta et al. (2023)

Utilizando o protocolo de simulação definido na Seção anterior (Simulação #2), a partir da ferramenta foi gerada a curva da amplitude da força de contração (ΔF) em função da frequência (FC) de estimulação (Figura 3).

A consequência imediata da atualização do modelo com ajustes dinâmicos de parâmetros pode ser observada na comparação da relação Força-Frequência antes e depois da implementação do FFM. O uso do FFM mantém uma relação Força-Frequência positiva em uma faixa de frequência mais ampla em comparação com a modelagem tradicional o que está de acordo com o que foi relatado por Silva et al. (2023)³.

FIGURA 3. Relação Força – Frequência antes e depois da aplicação do FFM



Fonte: Motta et al. (2023)

4. CONCLUSÃO

A relação força-frequência pode ser enganadora, levando-nos a assumir que uma variável (por exemplo, força) é consequência da outra (por exemplo, frequência), quando na realidade ambas são o resultado de um terceiro parâmetro: a estimulação β -adrenérgica. Nosso trabalho apresenta uma ferramenta computacional para facilitar a realização de simulações utilizando uma nova proposta de modelagem, o FFM.

FFMSim mostrou-se uma importante ferramenta no que se refere a realização de simulações utilizando o “Feed Forward Modeling”. Os resultados das simulações mostram essa nova proposta para modeladores e sugestões de experimentos para experimentadores.

Para os modeladores, ele mostra que não incluir a dependência da frequência dos parâmetros pode produzir resultados que não são capazes de representar o comportamento fisiológico do coração, especialmente em estudos voltados para medicamentos antiarrítmicos. Para os experimentadores, sugerimos

que experimentos envolvendo mudanças na frequência de estimulação cardíaca devem ser realizados ajustando a concentração de isoproterenol (ISO) para imitar a situação vivenciada pelo coração em seu ambiente natural.

Assim, os resultados apresentados neste estudo servem para validar e reforçar a importância de atualizar e utilizar corretamente modelos matemáticos para miócitos ventriculares ao discutir resultados envolvendo alterações na frequência de estimulação.

Para melhorar a usabilidade da ferramenta novos recursos serão implementados, como por exemplo a possibilidade da geração da curva que mostra a duração do PA em função de diferentes frequências de estimulação.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

G.M.M é bolsista da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). D.G.G. e R.R.S. são bolsistas da Fundação de Amparo ao Ensino e Pesquisa (FAEP) da Universidade de Mogi das Cruzes (UMC).

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse. Eles são os únicos responsáveis pelo conteúdo e pela redação do artigo.

DISPONIBILIDADE DOS DADOS

O download do software FFMSim pode ser realizado mediante o preenchimento de um formulário no Google Forms através do link: <https://forms.gle/v6JFKogv8NsF2KZe9>

REFERÊNCIAS

1. Negroni J, Morotti S, Lascano E, Gomes A, Puglisi D, Bers D. B-Adrenergic Effects on Cardiac Myofilaments and Contraction in an Integrated Rabbit Ventricular Myocyte Model, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*; 2015. p. 162-175.
2. Rodrigues R, Baptista O, Bassani J, Bassani R, The ForceLAB simulator: application to the comparison of current models of cardiomyocyte contraction. *Computers in Biology and Medicine*; 2021. p. 104240
3. Rodrigues R, Motta G, Camargo M, Goroso D, Puglisi J. Feed Forward Modeling: A Proposal for In-Silico Dynamic Simulation of the Excitation-Contraction Coupling in Ventricular Myocytes. SSRN 2023.
4. Lyon A, Dupuis L, Arts T, Crijns H, Prizin F, Delhaas T, Heijman J, Lumens J. Differentiating the effects of β -adrenergic stimulation and stretch on calcium and force dynamics using a novel electromechanical cardiomyocyte model, *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*.
5. Motta G, Rodrigues R, Puglisi D. Feed Forward Modeling: a novel approach to modeling the effects of β -adrenergic stimulation on ventricular myocytes Em: 2023: Proceedings of the 47th Annual Meeting of the Brazilian Biophysical Society, Campinas.
- 6 Doste R, Bueno-Orovio A. Multiscale Modelling of β -Adrenergic Stimulation in Cardiac Electromechanical Function, *Mathematics* 2021; p. 1785. (vol. 9).