

محاكاة الخلية البشرية

د. ميساء أبو قاسم*

د. زهير الشهابي**

فراس صالح***

تاريخ الإيداع 30 / 4 / 2018. قَبْلُ للنشر في 9 / 6 / 2018

□ ملخص □

في نموذجنا الخليوي المسمى SYRIA تم تطوير نموذج لمحاكاة عمل خلية عضلية قلبية بطينية باعتبارها مثالاً عن محاكاة الخلية البشرية، وذلك بالاعتماد على أحدث النماذج الرياضية للخلية القلبية، حيث اعتمدنا على O'Hara (1) لنمذجة النشاط الكهربائي، واستتباب الشوارد الأساسية، والتقلص، كما تم إضافة تحسينات على هذا النموذج تمثلت في إضافة دور قنوات البوتاسيوم K_{ATP}، وقنوات شوارد الكلور، وقنوات تنظيم الحجم، وذلك بالاعتماد على نموذج Kyoto (2)، كما تم إضافة قنوات تنظيم واستتباب PH بالاعتماد على نموذج Leem (3)، وتم ربط النماذج السابقة مع نموذج للمتقدرة بالاعتماد على Kembro (4)، إذاً النموذج SYRIA الذي طورناه يعتمد على دمج وتحسين أهم النماذج المعروفة في بنية هرمية تسهل الفهم والمراقبة وإعادة الاستخدام مع إضافة نماذج لاختبار العقاقير وبعض المؤثرات الخارجية، وتمت عملية البرمجة باستخدام كتل Blocks لتوابع M-file و S-function ضمن الأداة Simulink. وبمقارنة النتائج التي حصلنا عليها من عملية المحاكاة مع النتائج المخبرية، لوحظ أن المحاكاة الحاسوبية أعطت نتائج ضمن المجال الفيزيولوجي الطبيعي.

الكلمات المفتاحية : النظم الحيوية Systems biology، البيولوجيا الحاسوبية Computational biology، الخلية العضلية القلبية البطينية Ventricular myocytes cell، النموذج الرياضي Mathematical model، محاكاة الخلية Cell Simulation، المعلوماتية الحيوية Bioinformatics.

* أستاذة - كلية الهندسة المعلوماتية - جامعة دمشق - سورية

** أستاذ - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - سورية

*** طالب ماجستير - قسم الذكاء الصناعي - كلية المعلوماتية - جامعة دمشق - سورية

Human Cell Simulation

Dr. Maissa aboukasm*
Dr. Zuheir AlShehabi**
Firas saleh***

(Received 30 / 4 / 2018. Accepted 9 / 6 / 2018)

□ ABSTRACT □

In this paper, we present a state-of-art model, we call SYRIA, to simulate the activity of ventricular myocardial cell as an example of simulating a human cell, in which we use the latest mathematical models of cardiac cell. We rely on O'Hara (1) for modeling electrical activity, ions hemostasis, and contracting. Our presented model takes into consideration the role of potassium channels K_{ATP} , chloride channels, volume regulation channels based on the Kyoto model (2), PH regulation channels based on Leem model (3). The previous models have been linked to a Mitochondrial model based on Kembro (4). The SYRIA model is based on the integration and improvement of the best known models in a hierarchical structure that facilitates understanding, monitoring and reuse, we also present models for testing drugs and some external influences. The programming process is done using blocks of M-file and S-function in Simulink.

By comparing the results obtained from the simulation with the laboratory results, we observe that computer simulations give results within the normal physiological range.

Keywords: Ventricular myocytes cell, Systems biology, Bioinformatics, Computational biology, Mathematical model, Cell Simulation.

*Professor - faculty of information technology- Damascus university.

**Professor- faculty of medicine - Tishreen University.

***Postgraduate student in Damascus faculty for informatic.

مقدمة:

أصبح الحصول على نماذج حاسوبية موثوقة للنظم الخلوية هدفاً لكثير من المراكز البحثية ومطوري العقاقير، وخصوصاً بعد التقدم الكبير في مجال الحوسبة، وذلك من أجل توفير الوقت، والمال، والتجارب المخبرية، وإعطاء صورة أكبر عن آلية عمل النظم الخلوية والتأثيرات المتبادلة بين مكوناته، أو التأثيرات الحاصلة نتيجة مؤثر ما. وبما أن الخلية هي البنية الأساسية للكائنات الحية، وتعتبر نظم حيوية ديناميكية شديدة التغير والتعقيد والتنظيم، و تحصل فيها آلاف التفاعلات خلال أجزاء من الثانية و كل تفاعل مرتبط بالآخر عبر شبكات استقلابية و تنظيمية و جينية معقدة ، ومراقبة هذه التفاعلات والتأثيرات المتبادلة بينها بنفس الوقت مخبرياً أمر بالغ الصعوبة إن لم يكن مستحيل، لذلك تبقى التجربة المخبرية الواحدة عاجزة عن تسجيل كل التغيرات الحاصلة في اللحظة نفسها، وذلك من أجل آلاف المتغيرات الداخلية معاً، كما أنها عاجزة عن مراقبة التأثيرات المتبادلة بين المكونات الخلوية من جهة وبين مؤثر ما من جهة أخرى.

أهمية البحث و أهدافه:

إن وجود برنامج لمحاكاة الخلية البشرية بالاعتماد على النماذج الرياضية الموثقة تجريبياً يساعدنا في توقع التغيرات الحاصلة في الخلية نتيجة مؤثر ما، ويعطينا صورة أشمل عن التأثيرات المتبادلة بين المكونات الخلوية وآلية استجابتها، كما يمكننا من تسجيل قيم المتغيرات بأي لحظة زمنية، ومراقبة التغيرات، واقتراح آليات التصحيح اللازمة. يعتبر البحث من الأبحاث الأولى محلياً و عربياً في مجال نمذجة و محاكاة النظم الحيوية على المستوى الخلوي، و سيشكل نقطة انطلاق لأبحاث كثيرة في مجال النمذجة الرياضية الاحيائية و استخدام الحوسبة لمحاكاة النظم الحيوية .

يهدف البحث إلى تطوير برنامج حاسوبي لمحاكاة الخلية البشرية يمكن استخدامه في مجالات التعلم والاختبار وتطوير العقاقير، فعلى سبيل المثال يمكن استخدام البرنامج من أجل دراسة تأثير عقار ما على عمل الخلية، ومنه على عمل العضو ككل، وليس فقط تأثير العقار على الهدف أو المستقبل الخلوي، حيث أن الحصول على نتائج تعطيها عملية محاكاة حاسوبية واحدة للنموذج الذي طورناه قد يلزمنا مئات أو آلاف التجارب المخبرية المضيئة، والتي قد لا نستطيع إجراؤها الا بمعدات متطورة لا تملكها معظم الجامعات السورية والمخابر العلمية، مع توفير المال و الوقت و الجهد و سهولة مراقبة التغيرات.

الخلية البشرية التي سيتم محاكاتها

للبدء بمحاكاة الخلية البشرية يجب في البداية اختيار الخلية التي سيتم محاكاتها، وبما أن الخلايا بشكل عام لها مزايا عامة موحدة (الاستقلاب-نقل الشوارد والمغذيات- المحافظة على استتباب الوسط الداخلي)، ومزايا خاصة فريدة حسب النسج المكونة لها (الاستنارة- النقل- الامتصاص- النقل - تخزين المعلومات-الإفراز) فيمكن محاكاة أي خلية لإعطاء صورة عامة عن فائدة المحاكاة، ولكن يجب اختيار خلايا معقدة وذات أهمية حيوية كبيرة للجسم لتبين فوائد المحاكاة، كما يجب البحث عن خلايا تمت دراستها ونمذجة عملياتها بشكل رياضي حتى نستطيع محاكاة هذه الخلايا حاسوبياً، وبعد بحث مكثف ودراسة مستفيضة اعتمدنا الخلية العضلية القلبية للبطين الأيسر من النمط ENDO

حيث تمت دراستها ونمذجة معظم العمليات الخلوية التي تقوم بها الخلية رياضياً، ويمكن إعادة استخدام معظم هذه النماذج في خلايا أخرى مع تعديل بسيط يتناسب وعمل هذه الخلايا.

أهمية محاكاة الخلية العضلية القلبية البطينية اليسرى

إن الخلل في كهربائية القلب، والتي تسبب أحياناً توقف القلب المفاجئ، ناتجة عن خلل يمكن أن يكون وراثياً يسبب عيباً في القنوات الغشائية مما ينتج عنه وظائف غير سليمة قد تؤدي في ظروف معينة إلى الموت المفاجئ، كما أن الحصول على منحني كمن عمل وموجة PQRSTU طبيعية يتطلب فهماً دقيقاً لعمل القنوات الغشائية وتأثير كل منها في شكل الموجة حتى يتم وصف العقار المناسب والمؤثر على القناة الهدف المعنية لتصحيح عملها قدر الإمكان، إضافة إلى ذلك فإن التحكم بقوة التقلص ومدته، وموازنة الكهارل والأسيد والضغط الأسموزي خارج الخلية وداخلها يتطلب أيضاً فهماً دقيقاً لآلية عمل كل المكونات الخلوية معاً وتأثيرها، كما أنه لا يمكن مساعدة المريض الذي يعاني من ذبحة قلبية دون الفهم العميق لآليات الاستقلاب الخلوي، وتأثير المستقبلات وضروب الأوكسجين التفاعلي ROS، والPH، ونقص ATP والأوكسجين على كهربائية الخلية، إضافة إلى العلاقة بين خلايا القلب والنظم الحيوية الأخرى في جسم الانسان كالجهاز العصبي والكلية والتنفس والهرمونات والمغذيات، وإذا أردنا مراقبة كل تلك الأمور مجتمعة فالنموذج الرياضي يمكن أن يعطي صورة تقريبية قادرة على التنبؤ بآلية عمل واستجابة تلك البيئة الشديدة التعقيد والديناميكية للمؤثرات السابقة، إذا تم اختيار الخلية العضلية القلبية للبطين الأيسر لمحاكاتها حاسوبياً بالاعتماد على نماذج رياضية تجريبية، كونها تقدم نموذجاً مثالياً لفائدة المحاكاة وأهميته للنظم الديناميكية المعقدة.

آلية النمذجة الرياضية لنظم الخلية القلبية البشرية والنظم الداعمة والملحقة

تم اعتماد منهج بناء النموذج الكلي انطلاقاً من المستويات الدنيا للوحدات الأساسية؛ أي من المستوى الجزيئي Molecular Level، ومن ثم المستوى الوظيفي الأدنى، ثم مستوى المتعضيات الداخلية، ثم المستوى الخلوي، والذي يمكن منه الانطلاق إلى المستوى النسيجي، فمستوى العضو، فالنظام، فمستوى الكائن الحي. ويطلق على هذا المنهج منهج النمذجة من الأسفل إلى الأعلى Bottom-Up، ونمذجة المكونات تكون بنمذجة الأثر؛ حيث سنقوم بنمذجة وظائف المكونات الخلوية المسؤولة بشكل مباشر عن العمليات الخلوية الأساسية في الخلية العضلية القلبية، ومن ثم سنقوم بنمذجة العمليات الأساسية للخلية، حيث تم الانطلاق في بناء المكونات بدءاً من القنوات الشاردية والعمليات الداخلية ضمن كل مكون خلوي، ثم الانتقال إلى مستوى أعلى يشمل برمجة المكونات الخلوية، ثم برمجة العمليات على المستوى الخلوي، علماً أن التحليل تم من الأعلى إلى الأسفل؛ أي بمنهجية Top-Down من أجل تحليل النظام إلى مكوناته الأساسية الصغرى لتسهيل عملية برمجة النظم الحيوية المعقدة. ويجب الإشارة إلى أن النظام الحيوي يعتبر نظاماً مستمراً متغيراً مع الزمن، وقد تم استخدام المعادلات التفاضلية العادية ODE لتوصيف معظم العمليات الحيوية المتغيرة مع الزمن، إضافة إلى قوانين حرائك الانزيمات Enzyme Kinetics، وفعل الكتلة Mass Action، والكهرباء الحيوية، وطرائق Hodgkin و Huxley (5)، وماركوف Markov models في نمذجة عمل وحركية القنوات.

النماذج الرياضية المعتمدة لمحاكاة الخلية العضلية القلبية البطينية

في هذا النموذج المسمى SYRIA تم الاعتماد على أحدث النماذج الرياضية المعروفة للخلية القلبية البطينية البشرية، حيث تم الاعتماد على O'Hara (1) لنمذجة النشاط الكهربائي واستتباب الشوارد الأساسية والتقلص، لكون نموذج O'Hara قد اعتمد على نتائج تجريبية أجريت على خلايا بطينية قلبية بشرية، كما أضفنا دور قنوات لم يلحظها

Ohara، وهي قنوات البوتاسيوم K_{ATP} ، وقنوات شوارد الكلور، وقنوات تنظيم الحجم وذلك بالاعتماد على نموذج Kyoto (2)، كما تم إضافة قنوات تنظيم واستتباب PH، وذلك بالاعتماد على نموذج Leem (3)، وتم ربط النماذج السابقة مع نموذج للمتقدمة يوضح عمليات الاستقلاب داخل المتقدمة وتوازن الشوارد وعمليات إنتاج الطاقة والنقل والاستهلاك، وذلك بالاعتماد على نماذج Sonia, Wei, Kembro (6) و (4) و (7).

ما هو الجديد في نموذجنا SYRIA ؟

النموذج SYRIA الذي تم تطويره يعتمد على دمج وتحسين أهم النماذج العالمية في بنية هرمية تسهل الفهم والمراقبة وإعادة الاستخدام مع إضافة نماذج لاختبار العقاقير وبعض المؤثرات الخارجية، وذلك وفقاً لما يلي:

- النموذج الذي قمنا بتطويره يعتمد البنية الهرمية وفق كتل Blocks تمثل مكونات الخلية والعمليات الحيوية الأساسية بطريقة تسهل مراقبة كل العمليات مع إمكانية التعديل بشكل ميسر لأي عملية وتغيير بارامتراتهما مع إمكانية إعادة الاستخدام لهذه البنى في نماذج خلوية أخرى.
- تم استحداث نموذج رياضي لربط المحيط الحيوي والنظم الحيوية ذات العلاقة المباشرة مع الخلايا القلبية والوسط المحيط بها من أجل دراسة دور هذه النظم في التأثير على عمل القلب.
- تم استحداث نموذج رياضي مبتكر لدراسة العقاقير ودورها في التأثير على القنوات الشاردية وكمن العمل.
- تم استحداث نموذج لمقارنة النتائج الحاصلة عن المحاكاة مع التجارب المخبرية، والإشارة إلى مواضع الخلل الناتج بشكل آني، وذلك بالاستناد إلى التجارب المخبرية التي تم جمعها وإضافة نتائجها للنموذج.
- قمنا بتصميم واجهة للمستخدم العادي توضح النتائج بشكل سلس، وتحتوي هذه الواجهة قسماً لإدخال المتغيرات، وقسماً لإظهار النتائج، وقسماً لعرض نتائج المقارنات مع النتائج الطبيعية.

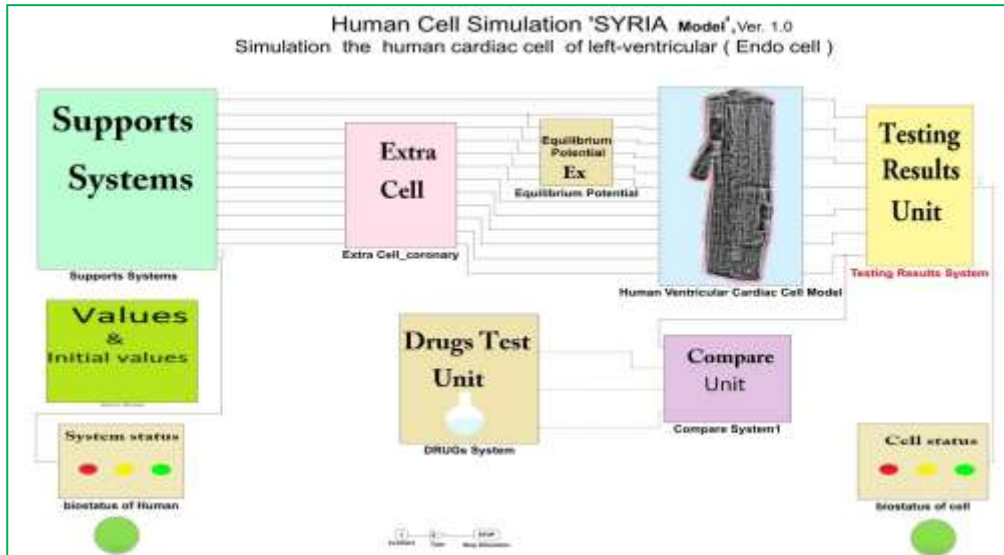
يمكن اعتبار هذا العمل مختبر مصغر يمكن عن طريقه إجراء اختبارات على الخلية القلبية ودراسة تأثير مختلف المتغيرات والعقاقير عليها، والجدول (1) يبين الفروقات بين نموذجنا وأهم النماذج العالمية الحالية، حيث نلاحظ من الجدول أن عدد المعادلات التفاضلية لنموذجنا 114 معادلة تفاضلية من الدرجة الأولى بينما يبلغ العدد لآخر نموذج عالمي ORD فقط 41 معادلة تفاضلية (1)، فإذا فالتعقيد والديناميكية وعدد المتغيرات في نموذجنا هي الأكبر، كما أن عدد التيارات العابرة للغشاء الخلوي والتي ترتبط بعدد القنوات الغشائية هي الأكبر في نموذجنا، فلدينا 35 تياراً عابراً للغشاء يساهم في كمن العمل للخلية القلبية، بينما لا يتعدى 19 في نموذج Kyoto، و 12 في نموذج ORD، وهذا دليل على شمولية أكبر في نموذجنا تهدف إلى إدخال تأثير أكبر عدد ممكن من القنوات الغشائية في كمن العمل، وهذا يحسن من النموذج الكلي، ويصبح أقرب للواقع، علماً بأن هناك قنوات أخرى لم تتم دراستها ونمذجتها، ويمكن إضافتها إلى النموذج بسهولة لكون النموذج يعتمد البنية الهرمية المشكلة من كتل تمثل المكونات الخلوية والعمليات الخلوية.

الجدول (1) : يبين الفروقات بين النماذج العالمية والنموذج المطور SYRIA، حيث يوضح أن النموذج الجديد يحوي عدداً أكبر من القنوات الشاردة المساهمة في كمون العمل والعاملة في الغشاء الخلوي، وعليه فإن محاكاته للواقع أكبر، كما يبين أن العمليات التي تمت نمذجتها أكبر بكثير وعدد المعادلات التفاضلية أكبر؛ أي ديناميكية النموذج المطور وشموليته أكبر من باقي النماذج المدروسة.

| المرجع | عدد تيارات كمون العمل | عدد المعادلات التفاضلية ODE | طريقة البرمجة لغة البرمجة | إعادة استخدام المكونات | مراقبة المتغيرات بأي لحظة | العمليات التي تمت نمذجتها Y: yes, N: no | | | | | | | | النموذج |
|------------|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|--|----------------|-------------|----------|---------------|---------------|----------|------------------|---------|
| | | | | | | اختبار العقاقير | اختبار النتائج | تنظيم الحجم | تنظيم PH | توازن الشوارد | التقلص العضلي | المنقذرة | النشاط الكهربائي | |
| This study | 35 | 114 | Simulink | Yes | Yes | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | SYRIA |
| (1) | 12 | 41 | m.file | N | No | N | N | N | N | Y | N | N | Y | ORD |
| (8) | 14 | 38 | C++ | N | No | N | N | N | N | Y | N | N | Y | GPB |
| (6) | 12 | 12 | C++ | N | No | N | N | N | N | Y | Y | Y | Y | Sonia |
| (7) | - | 16 | C++ | N | No | N | N | N | N | N | N | Y | N | Wei |
| (4) | - | 24 | C++ | N | No | N | N | N | N | N | N | Y | N | kembro |
| (2) | 19 | 45 | m.file | N | No | N | N | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Kyoto |
| (3) | - | 3 | C++ | N | No | N | N | N | Y | N | N | N | N | Leem |

البرنامج الحاسوبي المحاكى للخلية القلبية العضلية البطينية اليسرى

تم بناء البرنامج المحاكى للخلية القلبية باستخدام الأداة Simulink ضمن برنامج Matlab 2017، وتم تطوير واجهة البرنامج باستخدام GUIDE ضمن الماتلاب أيضاً، وربطها بنموذج Simulink الذي يتألف من 124 كتلة Blocks أساسية وفرعية من كتل S-Function Blocks و MATLAB Function، والهدف من استخدام Blocks في البرمجة إعطاء صورة أوضح عن مكونات النظم الخلوية وآلية عملها وبنيتها مع إمكانية تحديثها بسهولة في المستقبل، أو إعادة استخدامها بنظم أخرى بشكل منفصل، واعتمد في بناء البرنامج المحاكى للخلية القلبية على نمذجة الوظائف الأساسية لمكونات الخلية القلبية العضلية بالاعتماد على النماذج الرياضية الموثقة تجريبياً، كما تم إضافة وحدات تمثل النظم الداعمة لعمل الخلية القلبية cardiac cell على أمل التوسع بها لاحقاً في دراسات مستقبلية، ووحدات تقوم باختبار الوظائف الخلوية، ووحدات لإجراء اختبارات للعقاقير والمؤثرات على عمل الخلية وتعمل عمل المختبر الافتراضي، إضافة إلى وحدتين تعملان كمؤشرين حيويين تدران على سلامة الخلية والنظم الداعمة؛ أي الحالة الحيوية الكلية للنظام الشكل (1).



الشكل (1) : يبين الوحدات الأساسية لبرنامج محاكاة الخلية القلبية العضلية البطينية البشرية من النمط Endo.

- يتألف البرنامج المحاكي للخلية القلبية العضلية البطينية البشرية من الوحدات الأساسية التالية، الشكل (1):
1. وحدة النظم الداعمة Supports systems unit تم فيها نمذجة المدخلات من النظم الداعمة و المؤثرة بالخلية القلبية .
 2. وحدة الوسط خارج الخلية Extra cell unit و تتم فيها نمذجة المتغيرات بالوسط خارج الخلية .
 3. وحدة حساب كمونات التوازن للشوارد الأساسية Equilibrium Potentials unit و تم فيها نمذجة كمونات التوازن للشوارد الأساسية المؤثرة بكمون العمل و بحركية الشوارد .
 4. وحدة الخلية البشرية القلبية العضلية البطينية Human Ventricular Cardiac Cell Unit و هي الوحدة الأساسية و تحوي النماذج الرياضية للمكونات الخلوية .
 5. وحدة نظام اختبار النتائج لنموذج الخلية البشرية المحاكاة Testing Results System Unit و تحوي نماذج اختبار كافة المتغيرات عن طريق مقارنتها بالقيم الطبيعية مع اظهار نتيجة المقارنة و موقع الخلل.
 6. وحدة نظام المقارنة Compare System Unit و تحوي نماذج لاطهار منحنيات النموذج المرجعي مع منحنيات النموذج الذي يتم اخضاعه لمؤثر ما .
 7. وحدة القيم البدائية وقيم المتغيرات Values unit و تحوي نموذج لاطهار القيم البدائية و قيم المتغيرات .
 8. وحدة اختبار العقاقير و المؤثرات الخارجية Drugs test unit و تحوي نماذج لاختبار أهم العقاقير و دراسة تأثيرها على عمل الخلية و خصوصا كمن العمل و النقل و مقارنتها بقيم مرجعية تمثل الحالة الطبيعية.
 9. وحدة الحالة الحيوية للإنسان Biostatus of Human Unit و تحوي نموذج لاطهار سلامة النظم الداعمة و بالتالي الحالة الحيوية للإنسان .
 10. وحدة الحالة الحيوية للخلية المحاكاة Biostatus of cell Unit و تحوي نموذج لاطهار حالة الخلية القلبية و تقرير سلامتها الحيوية .

النتائج والمناقشة

أهم وظيفة للخلايا القلبية العضلية البطينية هي توليد كمون العمل AP وفق نظمية محددة بدقة من أجل القيام بالنقل العضلي، وبالتالي سنركز اختبارنا هنا على التأكد من أن كل محددات كمون العمل والتيارات الشاردية المساهمة فيه هي ضمن المجال الطبيعي، حيث تم التحقق من النتائج من خلال مقارنة نتائج المحاكاة مع نتائج تجريبية من دراسات حديثة قدر المستطاع، ومحكمة، ومن جامعات عريقة متخصصة بدراسة الأنظمة الحيوية ونماذجها، ومن الجدير ذكره أننا قمنا أثناء التحقق باختيار النتائج التي أجريت على خلايا قلبية بشرية سليمة للبطين الأيسر، كما تم الاستعانة أيضاً بتجارب أجريت على حيوانات المختبر المستخدمة لتطوير العقاقير من أجل القيم التي لم نجد لها مرجعاً موثقاً لتجارب مجرأة على الخلايا البشرية، وتشمل عمليات الاختبار والتحقق التأكد من أن نتائج المحاكاة هي ضمن المجال الحيوي الطبيعي للخلية القلبية، كما في الجدول (2)، وكذلك التطابق في شكل المنحنيات للعمليات الخلوية مع المنحنيات التجريبية وبقاء العلامات الحيوية ضمن المجال الطبيعي.

تمت عملية المحاكاة بتشغيل النموذج لمدة 200 دورة عمل، وكل دورة عمل 1ثا حتى الوصول إلى الحالة المستقرة للنموذج مع تعيين القيم البدائية بما يتناسب والقيم التجريبية ثم تعديلها بعد تشغيل النموذج ووصوله إلى الحالة

المستقرة ، ومن ثم تم التحقق من نتائج المحاكاة الحاسوبية ومقارنتها مع الدراسات المخبرية لأهم التيارات الشاردية و المحددات الخلوية الحيوية كمايلي :

تيار الصوديوم السريع I_{NaF} Current I_{NaF} Fast Na+

تم الاعتماد على النتائج التجريبية المجراة على خلايا البطين الأيسر لقلب إنساني سليم من قبل 'Hara 2011 الذي بيّن أن المركبة السريعة لتيار قنوات الصوديوم I_{NaF} ضمن الشروط الفيزيولوجية تبلغ ذروة مطاله 264 ± 34 $\mu A/\mu F$ ، أما بنتيجة المحاكاة فكانت قيمة تيار I_{NaF} المحاكي تساوي $261 \mu A/\mu F$ لخلايا البطين من النمط Endo، وهي ضمن المجال الحيوي الطبيعي، ما يعني أن النموذج أعطى نتائج جيدة. أما فيما يتعلق بشكل المنحني فهو كما في الشكل (2).

تيار قناة الصوديوم المتأخر (المركبة المتأخرة I_{NaL})

تم الاعتماد على النتائج التجريبية المخبرية لـ Maltsev (9) حيث بيّنت التجارب أن متوسط القيمة العظمى المقاسة للمركبة المتأخرة لتيار قنوات الصوديوم I_{NaL} (0.34 ± 0.05 pA/pF)، وفي تجارب أحدث لـ (10) Horvath كانت القيمة العظمى المقاسة لكثافة التيار 0.78 ± 0.07 A/F، حاسوبياً كانت قيمة التيار نتيجة المحاكاة للنموذج المطور من قبلنا -0.38 pA/pF من أجل خلايا ENDO، وهي ضمن المجال الحيوي الطبيعي، ومنحني التيار مقارنة بالمنحني التجريبي موضحة في الشكل (2).

تيار الكالسيوم المتأخر (I_{CaL})

تم الاعتماد على النتائج التجريبية الحديثة لـ O'Hara والمعتمدة في نموذج ORD 2011 المجراة على خلايا البطين الأيسر لقلب إنساني سليم، حيث كانت القيمة العظمى للتيار المسجل تجريبياً لخلايا ENDO هي -1.8 $\mu A/\mu F$ ، أما بنتيجة المحاكاة فكانت القيمة العظمى للتيار -1.84 $\mu A/\mu F$ ، وهي ضمن المجال الحيوي الطبيعي. ومنحني التيار مبين في الشكل (2).

التيارات العابرة عبر قنوات الكالسيوم الميوية بالفولطاج المتأخرة Ca_L

يمر عبر قنوات الكالسيوم الميوية بالفولطاج المتأخرة، إضافة إلى شوارد الكالسيوم شوارد الصوديوم وشوارد البوتاسيوم، وتلعب دوراً مهماً في توازن هذه الشوارد داخل الخلية، وتم الاعتماد على نموذج ORD في نمذجة تيار البوتاسيوم المتسرب عبر قنوات الكالسيوم I_{CaK} ، وتيار الصوديوم المتسرب عبر قنوات الكالسيوم I_{CaNa} ، وبنتيجة المحاكاة كانت قيمة تيار I_{CaK} في خلايا ENDO حوالي 0.6 $\mu A/\mu F$. وبالنسبة إلى تيار I_{CaNa} فقيمته في خلايا $ENDO = -0.38$ وهي موافقة للنتائج التي حصل عليها O'Hara .

تيار البوتاسيوم الخارجي العابر I_{to1}

قيمة تيار I_{to1} تجريبياً وفق O'Hara (1) المجراة على خلايا سليمة لقلب بشري، وفي الشروط الفيزيولوجية الطبيعية بالنسبة إلى خلايا Endo هي بحدود 1 $\mu A/\mu F$ ، أما نتائج المحاكاة فكانت 0.85 $\mu A/\mu F$ لخلايا ENDO، وهذا يتوافق مع النتائج التجريبية وضمن المجال الطبيعي الحيوي، وأما شكل المنحني التجريبي والمحاكي فهو في الشكل (2).

تيار قنوات البوتاسيوم المعدلة للداخل المتأخرة السريعة IKr

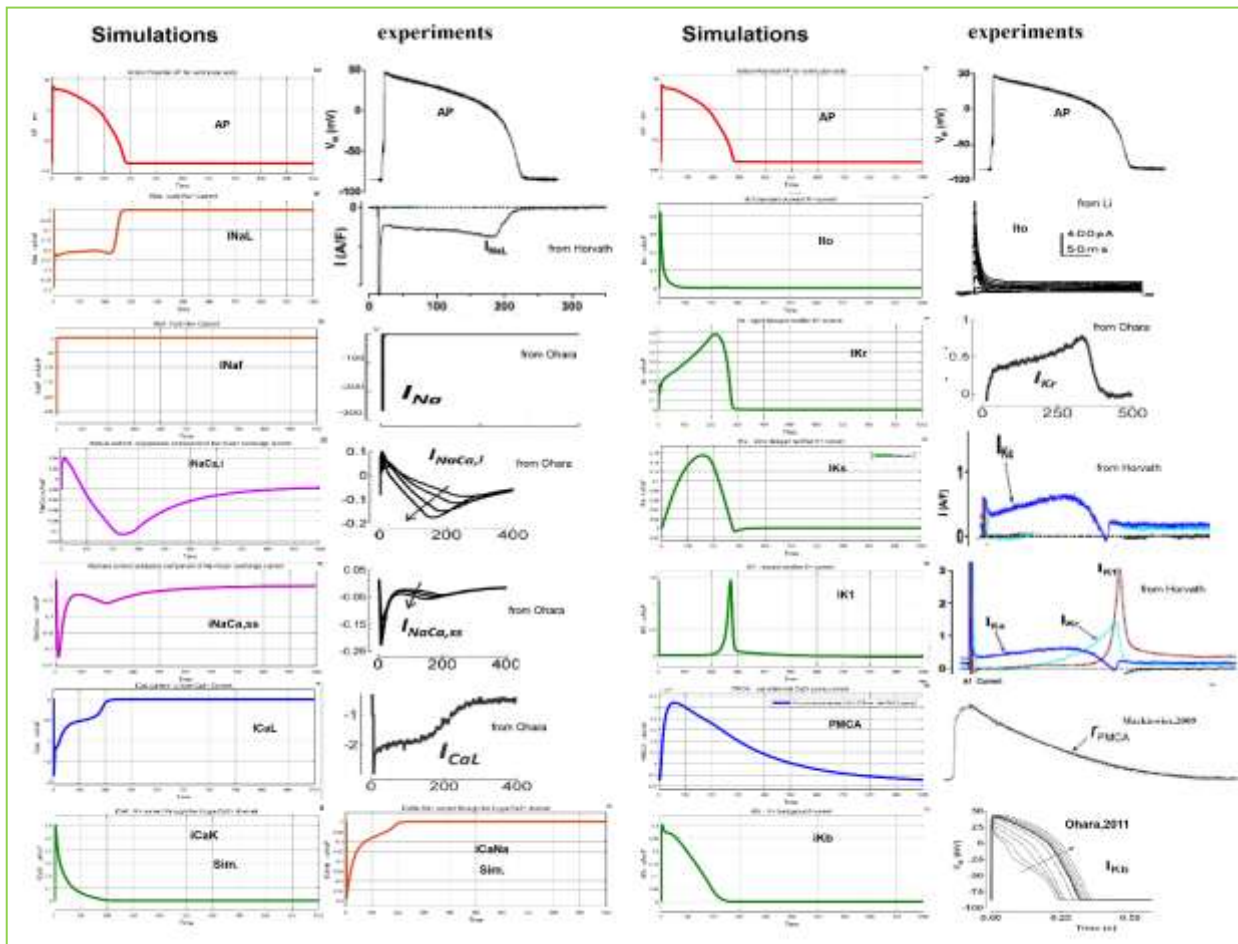
وفق التجارب المخبرية التي تم إجراؤها على خلايا بشرية للبطين الأيسر وعند الكمون 40mV فقد كانت قيمة IKr حوالي 0.31 ± 0.02 pA/pF، وذلك بالاعتماد على Magyar (11)، أما بالنسبة إلى نموذجنا المطور فقد كانت قيمة IKr في خلايا ENDO حوالي $0.75 \mu A/\mu F$ ، وأما شكل المنحني فهو مبين بالشكل (2).

تيار قنوات البوتاسيوم المعدلة للداخل المتأخرة البطيئة IKs

قيمة التيار تجريبياً هي 17.8 ± 2.94 pA، وذلك حسب Jost (13)، ويقسمة التيار على سعة الغشاء تتراوح قيمة التيار بين $IKs = 0.07$ to 0.14 pA/pF وذلك حسب قيم سعة الغشاء التجريبية، وبالتالي فقيم نتائج المحاكاة في نموذجنا هي ضمن المجال الطبيعي والسوي؛ حيث كانت قيم تيار IKs $0.078 \mu A/\mu F$ ، ومنحني التيار التجريبي والمحاكي مبين في الشكل (2).

تيار البوتاسيوم المعدل الداخلي IK1

القيم التجريبية كانت من أجل خلايا البطين لقلب بشري سليم وفق أحدث الدراسات 0.65 ± 0.1 pA/pF، وذلك وفق تجارب Jost (13)، وبالنسبة إلى تجارب O'Hara فقد كانت القيمة حوالي 0.8 pA/pF في خلايا ENDO، أما في نموذجنا فقد كانت نتائج المحاكاة 0.82 pA/pF لخلايا ENDO. ونتيجة المقارنة وأخذ الدراسات بعين الاعتبار نلاحظ أن المحاكاة أعطت نتائج ضمن المجال الحيوي الطبيعي لقيمة تيار IK1، كما في الشكل (2).



الشكل (2) يبين نتائج المحاكاة الحاسوبية لتيارات القنوات المشكّلة لعمون العمل AP، ومنحنيات هذه التيارات تجريبياً بشكل مقابل لها، حيث نلاحظ أن المنحنيات التي حصلنا عليها من النموذج SYRIA لها نفس شكل المنحنيات التجريبية وتغيراتها مع الزمن، وفيما يخص القيم العظمى للمطالات فهي في الجدول (3)، وبالتالي حقق نموذجنا نتائج جيدة وتعتبر ضمن المجال الحيوي الطبيعي.

تيار البوتاسيوم المتعلق بالـ IK_{ATP}

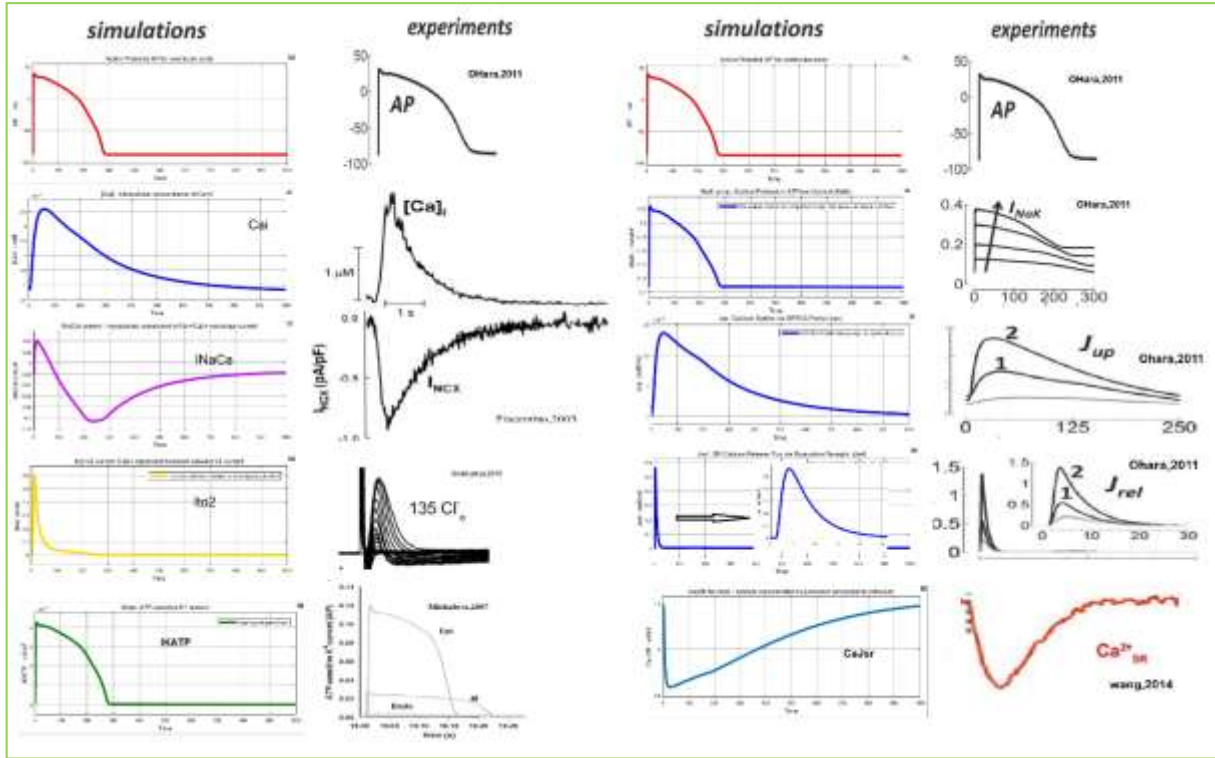
تيار قنوات البوتاسيوم الحساسة لانخفاض قيمة ATP غير ملحوظة في نموذج ORD، وهي قنوات تلعب دوراً حيوياً عند حدوث نقص التهوية Ischemia، لذلك فوجودها ضروري في النموذج من أجل نمذجة نقص التروية Ischemia، حيث تم الاستناد إلى النماذج الحديثة في نمذجة هذه القنوات، وقد بينت النتائج التجريبية أن قيمة تيار البوتاسيوم IK_{ATP} في الشروط الفيزيولوجية الطبيعية تكون صغيرة جداً (14)، والشكل (2) يبين منحنى التيار المحاكى مقارنة بالتجريبى.

تيار الكلور الخارجى العابر المحرض بالكالسيوم I_{to2}

هذا التيار يظهر في طور عودة الاستقطاب المبكر، وهو يتأثر بمقدار الكالسيوم الداخلى، وتيار I_{to2} في الشروط الطبيعية يقوم بتقصير منحنى كمون العمل بمقدار ضئيل مع زيادة ضئيلة في مقدار عودة الاستقطاب المبكر؛ أي هبوط أكبر في قيمة النتوء الحاصل في منحنى كمون العمل. والشكل (3) يبين منحنى التيار وقيمه العظمى، وهي ضمن المجال الحيوي، وكذلك شكل المنحنى وذلك حسب Gwanyanya (14)، وهذا التيار غير ملحوظ في نموذج ORD.

تيارات الخلفية (تيارات التسريب)

لدينا أربعة تيارات تعمل في الخلفية، أو تسمى تيارات التسريب الناتجة عن اختلاف التركيز على جانبي الغشاء، وكذلك نتيجة اختلاف كمون الغشاء، وهذه التيارات تابعة لكمون الغشاء وفرق التركيز، ونلاحظ أن منحنياتها تشبه منحنى كمون العمل لأنها متعلقة به. والشكل (2) يبين مثال عن تيارات التسريب للبوتاسيوم IK_b .



الشكل (3) يبين تكملة نتائج المحاكاة الحاسوبية لتيارات القنوات المشكّلة لكمون العمل AP، ومنحنيات هذه التيارات تجريبياً بشكل مقابل لها، واختبارات تدفق الكالسيوم و تراكيزه في الشبكة العنصلية السيتوبلاسمية SR.

تيار مضخة الصوديوم - بوتاسيوم (I_{NaK})

تم الاعتماد على النتائج التجريبية المجراة على خلايا البطين الأيسر للكلب Canine، والتي قام بها Gao (16)، حيث بينت هذه التجارب أن قيمة التيار هي 0.34 ± 0.04 pA/pF لخلايا Endo، وبالنسبة إلى النموذج المقترح بلغت قيمة ذروة تيار المضخة في خلايا ENDO $0.22 \mu A/\mu F$ ، وفي تجارب Ohara حوالي $0.2 \mu A/\mu F$ ، وبالتالي فإن النتائج ضمن المجال الحيوي الطبيعي بعد أخذ الدراساتين بعين الاعتبار. والشكل (3) يبين شكل منحنى المضخة.

تيار مضخة الكالسيوم الغشائية I_{Ca}

تقوم هذه المضخة $PMCA$ Plasmalemmal Ca^{2+} -ATPase pump بطرد شوارد الكالسيوم خارج الخلية، وتنشط عند ارتفاع تركيز الكالسيوم داخل الخلية، وقد بينت التجارب ارتباط تيار المضخة الغشائية بتركيز الكالسيوم السيتوبلازمي، وبالمقارنة مع النتائج التجريبية نرى أن المحاكاة أعطت نتائج ضمن الحدود الحيوية الطبيعية، و منحنى تدفق الكالسيوم موضحة بالشكل (3) مقارنة مع المنحنى التجريبي .

الجدول (2) يبين نتائج مقارنة تيارات القنوات الشاردية الأساسية للنموذج SYRIA وآخر النماذج العالمية ORD,GPB مع

النتائج المخبرية حيث نلاحظ أن نموذجنا كان بالمحصلة الأفضل وقيمته أقرب للقيم المخبرية.

| Ion Currents | Physiological range ($\mu A/\mu F$) | Species | Ref. | ORD Model ($\mu A/\mu F$) | GPB Model ($\mu A/\mu F$) | SYRIA Model ($\mu A/\mu F$) | The best |
|--------------|--|-----------|------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|----------|
| I_{NaF} | -264 ± 34 | Human | (41) | -258 | -600 | -261 | SYRIA |
| I_{NaL} | -0.34 ± 0.05 to -0.75 | Human | (42), (10) | -0.23 | N.A | -0.38 | SYRIA |
| I_{CaL} | -1.8 to 2.2 | Human | (1) | -1.82 . | -4.3 | -1.84 | SYRIA |
| I_{to2} | 3.4 ± 0.6 | Pig | (44) | N.A | NA | 0.0528 | SYRIA |
| I_{to} | 1.0 | Human | (45) | 0.85 | 3.4 | 0.85 | SYRIA |
| I_{Kr} | 0.31 ± 0.02 | Human | (11) | 0.86 | 0.2 | 0.75 | GPB |
| I_{Ks} | 0.2 | Human | (45) | 0.081 | 0.01 | 0.12 | SYRIA |
| I_{K1} | 0.65 ± 0.1 | Human ,LV | (45) | 0.84 | 1.7 | 0.82 | SYRIA |
| I_{NaCa} | 0.62 pA/PF at 50 mv -0.16 pA/pF at -80 mV | Human | (45) | 0.06 to -0.1 | 0.2 to -0.7 | 0.04 to -0.107 | SYRIA |
| I_{NaK} | 0.34 ± 0.04 | mammalian | (16) | 0.2 | 0.2 | 0.224 | SYRIA |
| I_{KATP} | $3e-3$ | Rabbit | (14) | NA | NA | $4e-3$ | SYRIA |

تيار مبادل الصوديوم - كالسيوم I_{NaCa}

مبادل الصوديوم كالسيوم يعمل وفق نمطين: المباشر والعكسي؛ حيث يقوم في النمط المباشر Forward-mode بطرد شوارد الكالسيوم خارج الخلية وإدخال شوارد الصوديوم $3Na^+$ in/ $1Ca^{2+}$ out، وهذا يحدث عندما يكون كمون الغشاء سالباً ومستويات شوارد الصوديوم $[Na^+]_i$ والكالسيوم $[Ca^{2+}]_i$ الداخلية طبيعية، وفي النمط العكسي Reverse-mode يقوم بإدخال شوارد الكالسيوم إلى داخل الخلية وطرده شوارد الصوديوم إلى خارج الخلية، وهذا يحدث عند ارتفاع تركيز الصوديوم الداخلي وفي أثناء كمون العمل، لذا فإن منحنى تيار المبادل سيكون له جبهة موجبة وأخرى سالبة للدلالة على نمطي العمل، ومن ناحية أخرى لدينا مركبتان للمبادل: المركبة الأولى تمثل تيار المبادل الغشائي I_{NaCa_i} لتمثيل المبادلات المتواجدة في غشاء الخلية، والمركبة الثانية تمثل المبادلات الموزعة ضمن الحيز بين نهايات الشبكة السيتوبلاسمية العضلية والغشاء الخلوي، والتي تدعى الحيز الثانوي subspace، أو منطقة الفالق الثنائي diadic cleft space؛ وبالتالي تم نمذجة 20% من تيار المبادل كمركبة متعلقة بالحيز الثنائي $I_{NaCa_{ss}}$ وتركيزه الخاصة Ca_{ss} , Na_{ss} ، ومركبة أخرى تشكل 80% من تيار المبادل I_{NaCa_i} متعلقة بتراكيز الشوارد

الداخلية Cai, Nai. وبالاستناد إلى التجارب المخبرية المجرأة على خلايا قلبية بشرية (20) (22) (22) حيث كانت قيم تيار المبادل في الاتجاه الأمامي والعكسي محصورة في معظم التجارب بين -0.21 to 0.5 $\mu\text{A}/\mu\text{F}$ ، أما نتائج المحاكاة لنموذجنا فقد كانت قيمة التيار للمركبة INaCa_i هي -0.107 to $+0.04$ $\mu\text{A}/\mu\text{F}$ ، وبالنسبة إلى المركبة INaCa_{ss} فإن قيمة التيار -0.225 to 0.0125 $\mu\text{A}/\mu\text{F}$ ، وعليه فإن نتائج تيار المبادل I_{NaCa} ضمن المجال الفيزيولوجي الطبيعي. والتحقق من منحنيات المبادل ومقارنتها بالتجارب المخبرية موضحة بالشكل (3).

اختبارات الشبكة السيتوبلاسمية العضلية

تم التركيز في هذا البحث على دور الشبكة السيتوبلاسمية العضلية SR في استتباب الكالسيوم فقط، وتقوم بهذه الوظيفة مجموعة من القنوات والبروتينات الدائرة، وتتميز الخلايا القلبية ببنية خاصة للشبكة السيتوبلاسمية؛ إذ تتألف من حجرتين: الأولى هي الشبكة NSR، وتحتوي مضخات لإعادة قبط الكالسيوم، والثانية هي موصلات الشبكة JSR، وتحتوي مستقبلات الريانودين المحررة للكالسيوم RyR، والاختبارات هنا ستشمل تركيز الكالسيوم في الحجرتين، والتدفق عبر مضخة الكالسيوم الشبكية، والتدفق عبر RyR.

تيار مستقبلات الريانودين J_{rel}

مستقبلات الريانودين Ryanodine Receptors تحرر الكالسيوم من مخازنه بعد قدها بواسطة الكالسيوم الداخل من خارج الخلية عبر قنوات الكالسيوم البطيئة مع مشاركة من قبط مبادل NCX، وهذا التيار المتحرر عبر RyR هو المسؤول عن وصول الكالسيوم إلى التركيز المناسب لحدوث التقلص العضلي، ونتيجة المحاكاة بينت أن قيمة التدفق عبر المستقبلات هي ضمن المجال الحيوي والذي يبلغ حسب نموذج O'Hara 0.6 $\mu\text{A}/\mu\text{F}$ (1)، وبالتالي فإن نموذجنا أعطى نتائج أفضل نتيجة لبعض التصحيحات التي قمنا بها وشملت تراكيز الدوائر، و منحني تدفق الكالسيوم عبر القناة موضح بالشكل (3).

تدفق شوارد الكالسيوم عبر مضخة الكالسيوم الشبكية J_{up}

وهو عبارة عن التيار الناشئ نتيجة تدفق شوارد الكالسيوم عبر مضخة الكالسيوم الشبكية SERCA، إذ تقوم هذه المضخة بقبط شوارد الكالسيوم من السيتوبلازما Myoplasm إلى داخل الشبكة السيتوبلاسمية العضلية NSR، وتتأثر بتركيز الكالسيوم السيتوبلاسمي وتركيز الكالسيوم في NSR وتدفقه عبر مستقبلات الريانودين RyR، وبالاعتماد على النتائج التجريبية لـ O'Hara فإن المحاكاة أعطت نتائج ضمن المجال الحيوي الطبيعي. ومنحني التيار المحاكى مقارنة بالتجريبى موضح بالشكل (3).

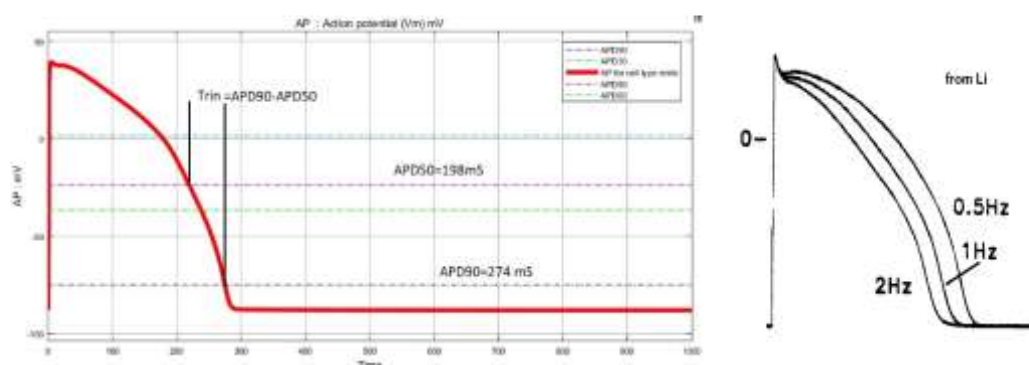
تركيز الكالسيوم في الشبكة السيتوبلاسمية العضلية CaNSR

تركيز الكالسيوم الحر ضمن SR حوالي 1.5 mM في الشروط الطبيعية، كما أن مجال التركيز يتراوح بين 0.3 – 5 mM، وذلك حسب Chen (24) بالنسبة إلى الخلايا القلبية للأرنب. وقد بينت النتائج التجريبية أيضاً لـ (25) أن تركيز الكالسيوم الشبكي Ca_sR ينخفض إلى الثلث تقريباً خلال طور الانقباض systolic، كما أن تحرر الكالسيوم عبر قنوات RyRs يتوقف نهائياً عندما يصل التركيز في الشبكة $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{SR}}$ إلى 0.3 – 0.5 mM خلال طور الانقباض systole (25)، وهذا يعني أن مستوى الكالسيوم لا يصل إلى الصفر في الشبكة، ولذلك قمنا بتحديث نموذج OHara الذي استندت عليه، والذي وقع في هذا الخطأ، ولذا فقد أعطت التعديلات نتائج ممتازة، وكان تركيز الكالسيوم في SR لخلايا ENDO في طور الراحة 1.57 mM، أما التركيز في الموصلات JSR في طور الراحة فهو 1.48 mM لخلايا ENDO، وهذا متوافق تماماً مع النتائج التجريبية (25) (24)، ومع نتائج (1)، أما بالنسبة إلى

تغيرات التركيز خلال طور الانقباض فنلاحظ من الشكل (3) أن التركيز في الموصلات ينخفض إلى الثلث تقريباً نتيجة تحرر الكالسيوم عبر قنوات RyR، وهذا مماثل للتجارب المخبرية، ثم يعاد ملء هذه الموصلات عبر المضخات SERCA العاملة في NSR.

كمون العمل للخلايا العاملة في البطين الأيسر

كمون العمل هو أهم علامة بيولوجية Biomarker تحدد سلامة القلب و يوضحه الشكل (4)، وقد اعتمدنا للتحقق من نتائج المحاكاة على أحدث التجارب المخبرية المجراة على خلايا سليمة من البطين الأيسر، والتي قام بها Glukhov (27) (31) و Ramanathan (29)، وبينت الدراسات أن متوسط زمن كمون العمل للإنسان لخلايا ENDO $27\text{ms} - 281^+$ ، أما بالنسبة إلى المحددات الأخرى الحيوية لكمون العمل فقد تم الاعتماد على دراسات Li (32)، وتشمل هذه المحددات قيمة كمون العمل في طور الراحة، وقيمة ذروته العظمى، والفرق بين قيمة APD90 و APD50 وسرعة صعود كمون العمل والقيمة الكلية للمطال، وحسب الجدول (3) نلاحظ أن القياسات التجريبية لنموذجنا ضمن المجال الحيوي الطبيعي، وذلك من أجل دورة عمل CL مقدارها 1ثا.



الشكل (4) يبين منحنى كمون العمل للخلايا القلبية البطينية من النمط ENDO حسب النموذج SYRIA الذي قمنا بتطويره، وعلى اليمين شكل منحنى كمون العمل للخلايا القلبية البطينية البشرية نقلًا عن (Li, 1998) (30)، حيث تمت الإشارة إلى أهم المحددات الحيوية لسلامة كمون العمل وهي قيم APD90, APD30, Trin.

الجدول (3) يبين مقارنة النتائج الحاسوبية للنموذج المقترح مع القيم الطبيعية وقيم آخر النماذج العالمية من أجل دورة عمل (نبضة) $CL=1000\text{ms}$ ، حيث تمت المقارنة مع نموذج OHara(ORD) ونموذج Grndi(GPB) ومن ثم مقارنة النماذج الثلاثة مع المجال الطبيعي لقيم المتغيرات الأساسية.

| المرجع Ref. | Result P=Pass F=Failed | المجال الحيوي Physiological range | ORD Model | GPB Model | SYRIA Model | العلامة الحيوية Biomarker |
|-------------|------------------------|-----------------------------------|-----------|-----------|-------------|-------------------------------|
| (26) | P | 5-15mM | 7.27mM | 7.65 | 7.18 | Nai |
| (26) | P | 138-140 | 140 mM | 140 | 140 | Nae |
| (32) | P | 138-150mM | 144.7 mM | 120 | 145.4 | Ki |
| (32) | P | 4-6mM | 5.4 mM | 5.4 | 5.4 | Ke |
| (1) | P | 1.5-2mM | 1.8 mM | 1.8 | 1.8mM | Cae |
| (33) (26), | P | $(7.8 \pm 2.6)e-5$ mM | 8.54e-5mM | 8.9e-5mM | 8.1e-5mM | [Ca2+]i resting |
| (26), (33) | P | 3-5e-4mM | 3.86e-4mM | 4e-4mM | 3.285e-4mM | [Ca2+]i Peak |
| (29) | P | 10-20 | N. | 15.0 | 15.0 | Cli |
| (29) | P | 145 mM | N. | 150 | 149.7 | Cle |
| (31) (27) | P | 281 ± 27 ms | 258.4 | 287.9 | 274.6 | APD90(ms) |
| (32) | p | 198 ± 33 | 177.8 | 235 | 198.5 | APD50(ms) |
| (31) | p | 44-112 | 46.5 | 51.1mS | 76.1 | Triangulation(ms) APD90-APD50 |
| (35) | p | 228-446V/s | 219.5 | 393.8 | 256 | Vmax(v/s) |
| (35) | p | | -87.84 | -81.4 | -87.75 | MDP(mv) |

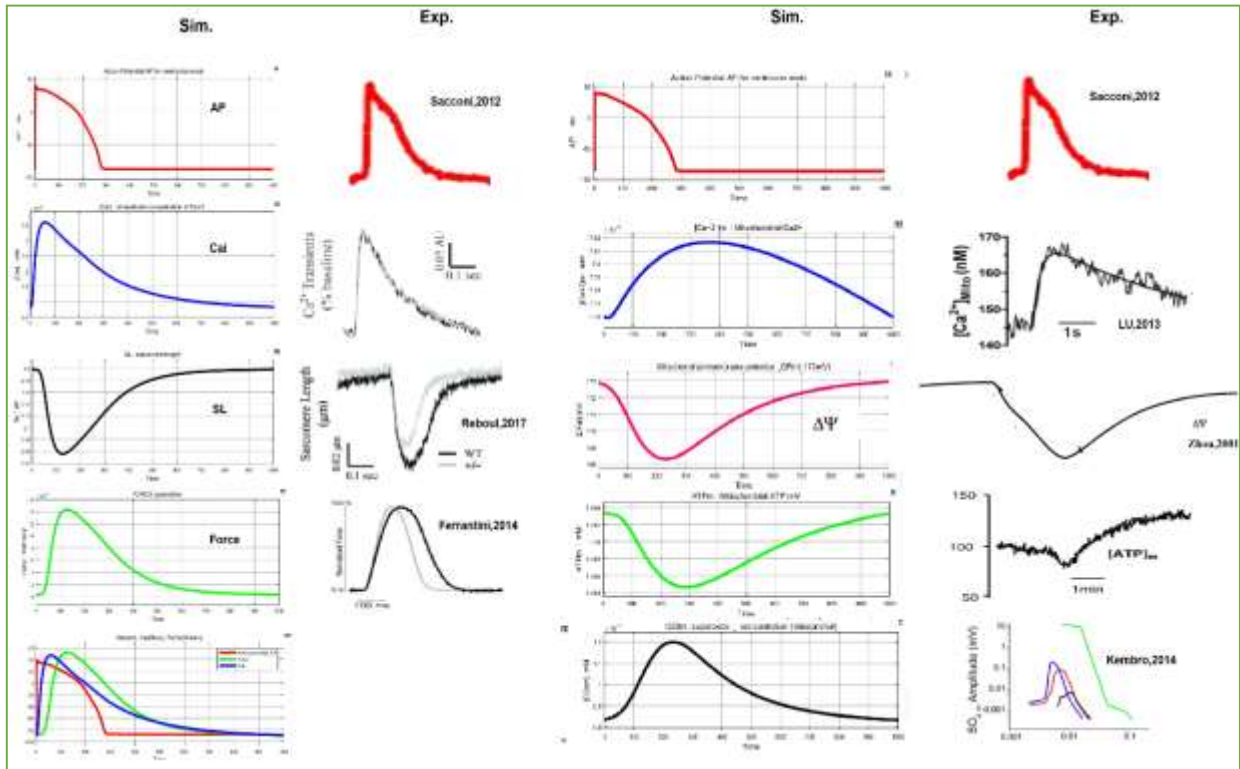
| | | | | | | |
|------|---|-----------|-------|-------|-------|-------------------|
| (35) | p | 19-44mV | 36.5 | 26.9 | 39.56 | Phase0 ampl. (mv) |
| (35) | p | 100-135mV | 127.2 | 122.3 | 127.3 | Amplitude (mV). |

اختبارات نموذج القسم العضلي

القسم العضلي هو أصغر وحدة بنيوية تقوم باستخدام ATP بمساعدة الكالسيوم للقيام بالتقلص العضلي؛ أي توليد قوة ميكانيكية وذلك بشكل متناوب وفقاً لكمون العمل المولد، وسندرس هنا تأثير كمون العمل وتركيز الكالسيوم على القوة المولدة وعلى طول القسم.

طول القسم العضلي (SL) Sarcomere length

طول القسم العضلي يتعلق بالكالسيوم الداخلي، وحسب Kondo (36) فإن طول القسم لخلايا ENDO حوالي $1.73\mu\text{m}$ وذلك من أجل خلايا البطين للفأر، بينما الانكماش الأعظمي sarcomere shortening يبلغ $0.056\mu\text{m}$ لخلايا ENDO، وهناك أيضاً علاقة بين طول القسم العضلي أو طول الخلية العضلية وقوة الشد المولدة؛ حيث إن حساسية الكالسيوم للخيوط العضلية myofibrils تزداد مع زيادة طول القسم، كما تزداد كمية الكالسيوم المستهدفة للخيوط العضلية مع زيادة طول القسم في فترة الانقباض systole (35)، وقد بينت المحاكاة أن انكماش القسم العضلي يتناسب مع تركيز الكالسيوم الداخلي ويتردد يتوافق مع تردد كمون العمل، الشكل (5)، حيث نلاحظ أن المحاكاة أعطت نتائج جيدة و قيمها ضمن المجال الحيوي



الشكل (5): يبين نتائج المحاكاة الحاسوبية لكافة العمليات الأساسية للخلية القلبية من توليد كمون العمل V_m ، ومن ثم تغير تركيز الكالسيوم السيتوبلازمي Cai والقوة المولدة في القسم العضلي Force وطول القسم العضلي SL للخلية القلبية العضلية البطينية من النمط Endo.

القوة المولدة في القسم العضلي

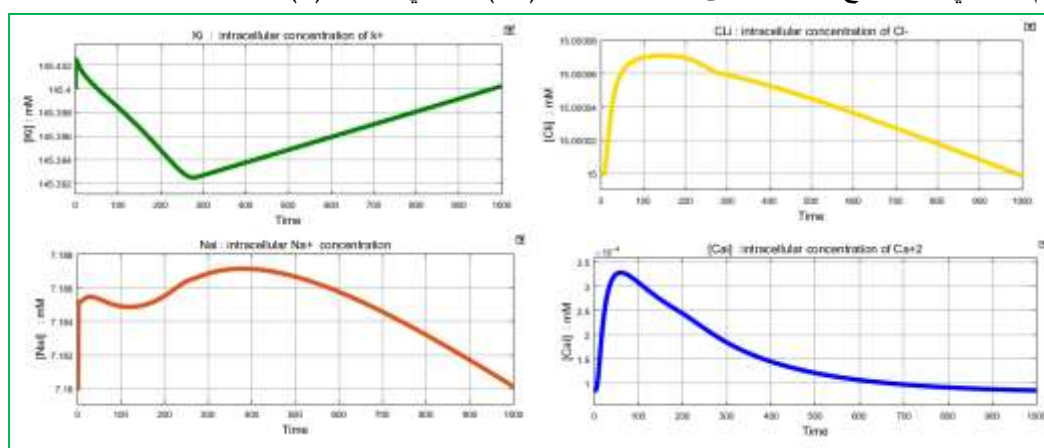
تم اختبار علاقة كمون العمل وتركيز الكالسيوم بالقوة المتولدة في القسم العضلي نتيجة التقلص، وقد بيّنت النتائج أن القوة المولدة على المستوى الخلوي في خلايا ENDO ($3 \times 10^{-3} \text{ Nmm}^{-2}$) $11.47 \pm 0.86 \text{ kN m}^{-2}$ ، وذلك حسب Haynes (38)، كما بيّنت التجارب أن هناك ارتباطاً مع تركيز الكالسيوم حسب Lou (37) و (40)، وبيّنت النتائج الحاسوبية أن القوة المولدة في القسم العضلي تتناسب مع تركيز الكالسيوم الداخلي عندما يكون طول القسم نفسه وكذلك تراكيز ATP وباقي المؤثرات، وهذا يتناسب مع النتائج المخبرية كما في الشكل (5).

اختبارات توازن الشوارد الداخلية واستتبابها

استتباب الشوارد homeostasis ions والمستقلبات يعني المحافظة على تراكيزها ضمن مجال محدد، ويتم ذلك وفق آليات تنظيمية دقيقة، وتلعب الجينات والمؤثرات الخارجية دوراً في ذلك إضافة إلى الارتباط الوثيق والمعقد بين مختلف الآليات الخلوية والخارجية لتحقيق ذلك. بالنسبة إلى استتباب الشوارد الرئيسية الأربع (Ca,Na,K,Cl) في نموذجنا فهي خاضعة لعمل القنوات الغشائية بشكل رئيسي، حيث يتم إعادة تركيز الشوارد إلى مستواها المطلوب في طور الراحة بعد كل كمون عمل كما هو موضح بالشكل (6)، وذلك نتيجة عمل مضخات ومبادلات وقنوات معينة، وبالتالي فقد أعطى النموذج نتائج جيدة حسب النتائج في الجدول (3).

بالنسبة إلى شوارد الكالسيوم، ووفق معظم الدراسات، فإن المجال الحيوي لتركيز شوارد الكالسيوم الحرة في الخلايا القلبية العضلية في طور الانبساط يتراوح بين $30-150 \text{ nM}$ $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ، وبالنسبة إلى الخلايا البشرية من النمط ENDO يبلغ التركيز $47 - 95 \text{ nmol/l}$ (41)، وفي نموذجنا كانت القيم متوافقة مع النتائج التجريبية (33)، كما في الجدول (3).

في نموذجنا يبلغ تركيز الكالسيوم الداخلي في الذروة $3.6 \times 10^{-4} \text{ mM}$ لخلايا ENDO، وهذا يتوافق مع القيم التجريبية، كما أن قيم تراكيز الكالسيوم في طوري الراحة والذروة هي ضمن المجال الحيوي الطبيعي، وشكل منحنى الكالسيوم الداخلي يتوافق مع التجارب على الخلايا البشرية (42) كما في الشكل (6).



الشكل (6) : يبين نتائج المحاكاة الحاسوبية لتراكيز الشوارد الأساسية داخل الخلية في السيترولاسما من أجل دورة عمل واحدة $\text{CL}=1000\text{ms}$ حيث نلاحظ عودة التراكيز إلى قيمها البدائية نتيجة نشاط المضخات و المبادلات و القنوات المعنية بالاستتباب.

الصعوبات التي رافقت المشروع

التعقيد الكبير للنموذج، والعدد الكبير للمعادلات التفاضلية، وكذلك عملية تعيين بعض الثوابت والحلقات الجبرية أدت إلى إعادة النمذجة عدة مرات حتى وصلنا إلى نموذج يعمل بشكل جيد، ويعطي نتائج ضمن المجال الحيوي الطبيعي، ومن جهة أخرى هناك نقص في التجارب المنشورة عن القياسات الكمية لكثير من المستقبلات وتراكيزها، وكذلك القيم التجريبية الأخرى فيما يخص الخلايا البشرية بالتحديد لذلك تم الاعتماد على القيم المنشورة للتجارب المجراة على خلايا الجرذ، أو الكلب، أو الأرنب، أو خنزير غينيا، وخصوصاً فيما يتعلق بعمليات الاستقلاب. إذاً فالصعوبات هي التعقيد الكبير للنموذج، وقلة المعلومات حول الخلايا البشرية بالتحديد، وقدرة الحوسبة المحدودة، والكم الهائل من الثوابت والبارامترات والمعادلات والنتائج التي جرى التثبيت منها.

الاستنتاجات والتوصيات

النتائج التي حصلنا عليها من النموذج SYRIA تم مقارنتها مع النماذج العالمية، ولوحظ أنه أعطى نتائج أفضل كما يبين الجدول (2) و(3)، هذا من ناحية جودته مقارنة بالنماذج العالمية المنشورة أخيراً، ومن ناحية التحقق فالنموذج قادر على إعطاء نتائج جيدة ضمن المجال الحيوي الطبيعي لمعظم العلامات الحيوية Biomarkers الخاصة بالخلية، وكمون العمل، وقيم التيارات الغشائية، والتقلص العضلي، وتوازن الشوارد الأساسية، وبالتالي فيمكن الاعتماد على هذا النموذج من أجل الدراسة، وكذلك من أجل التعليم، والتطوير للعقاقير الطبية، مع الانتباه إلى أنه حتى الآن يجب الرجوع إلى التجارب المخبرية فيما يتعلق بالعقاقير لأنه لا يمكن التأكد من طريقة تفاعل الوسط الحيوي إلا بالتجربة على كائنات حية، ولكن تكمن الفائدة بإعطاء تصور مبدئي عن تأثير العقاقير والمتغيرات التي سوف تحدث، كما يمكن الاعتماد على النموذج من أجل تشخيص بعض الأمراض عبر التحكم بالنظم المحيطة والوسط خارج الخلية لدراسة التأثيرات على الخلية وبالتالي عمل القلب، وكذلك عبر دراسة الخلل الحاصل في عمل القنوات الشاردية على عمل القلب ككل واستقراء النتائج لتشخيص المسببات والحلول المحتملة. التطوير والبحث مازالا مستمرين لتحديث النماذج وإضافة مؤثرات لم تكن ملحوظة سابقاً، أو تمت إضافتها كقيم ثابتة وليست متغيرة.

الآفاق المستقبلية للمشروع

سيتم العمل على تحسين البرنامج الحاسوبي من أجل تقليل الزمن اللازم للمحاكاة، كما سيتم تطوير النموذج ليأخذ بالحسبان كثيراً من المتغيرات التي تم إدخالها كثوابت في النموذج، وخصوصاً تراكيز الشوارد خارج الوسط الخلوي ودور المستقبلات في السيترولاسما خارج المتقدرة، كما سيتم دراسة الخلايا الأخرى المشكلة لجدار البطين، وهي خلايا EPI, Mcell، وسيتم إضافة نماذج للخلايا العضلية والاستثارية الأخرى من أجل محاكاة موجة القلب الكهربائية بالكامل.

المراجع

1. O'Hara, Thomas , et al. Simulation of the Undiseased Human Cardiac Ventricular Action Potential: Model Formulation and Experimental Validation. *PLoS Comput Biol.*7, e1002061. 2011.
2. A.Takeuchi, et al. Modelling Cl⁻ homeostasis and volume regulation of the cardiac cell. *J. Gen. Physiol. Volume 128 Number 5 November 2006 495–507.* 2006.

3. **Leem, Chae Hun, Lagadic-Gossmann and Vaughan-Jones.** Characterization of intracellular pH regulation in the guinea-pig ventricular myocyte. *J Physiol.* 1999 May 15;517 (Pt 1):159-80. 1999.
4. **Jackelyn M. Kembro, Miguel A. Aon, Raimond L. Winslow, Brian O'Rourke, Sonia Cortassa.** Integrating mitochondrial energetics, redox and ROS metabolic networks: a two-compartment model. *Biophys J.* 2013 Jan 22;104(2):332-43. 2013.
5. **Hodgkin AL, Huxley AF.** A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol*,117:500–544. 1952.
6. **Sonia Cortassa, Miguel A. Aon, Eduardo Marbán, Raimond L. Winslow, and Brian O'Rourke.** An Integrated Model of Cardiac Mitochondrial Energy Metabolism and Calcium Dynamics. *Biophys J.* 2003 Apr; 84(4): 2734–2755. 2003.
7. **Wei, An-Chi, et al.** Mitochondrial Energetics, pH Regulation, and Ion Dynamics: A Computational-Experimental Approach. *j.bpj.2011.05.027.* 2011.
8. **Grandi, Eleonora, Pasqualini, Francesco S. and Bers, Donald M.** A novel computational model of the human ventricular action potential and Ca transient. *J Mol Cell Cardiol.* 2010 Jan;48(1):112-21. 2010.
9. **Maltsev, Victor A., et al.** Novel, Ultraslow Inactivating Sodium Current in Human Ventricular Cardiomyocytes. *CIR.*98.23.2545. 1998.
10. **Balazs Horvath, Tamas Banyasz, Zhong Jian, Bence Hegyi, Kornel Kistamas, Peter P. Nanasi, Leighton T. Izu.,** Dynamics of the late Na(+) current during cardiac action potential and its contribution to afterdepolarizations. *J Mol Cell Cardiol.* 2013 Nov;64:59-68. 2013.
11. **Magyar, J., et al.** Effects of endothelin-1 on calcium and potassium currents in undiseased human ventricular myocytes. *Springer Volume 441, Issue 1, pp 144-149.* 2000.
12. **Jost, Norbert, et al.** Restricting Excessive Cardiac Action Potential and QT Prolongation A Vital Role for IKs in Human Ventricular Muscle. *Circulation.* 2005;112:1392-1399. 2005.
13. **Jost, Norbert, et al.** Ionic mechanisms limiting cardiac repolarization reserve in humans compared to dogs. *J Physiol* 591.17 (2013) pp 4189–4206. 2013.
14. **Anushka Michailova, William Lorentz, Andrew McCulloch.** Modeling transmural heterogeneity of KATP current in rabbit ventricular myocytes. *Am J Physiol Cell Physiol* 293: C542–C557, 2007. 2007.
15. **Asfree Gwanyanya, Regina Macianskiene , Virginie Bito , Karin R. Sipido , Johan Vereecke .** Inhibition of the calcium-activated chloride current in cardiac ventricular myocytes by N-(p-amylcinnamoyl)anthranilic acid (ACA). *Biochemical and Biophysical Research Communications* 402 (2010) 531–536. 2010.
16. **J. Gao, W. Wang, I. S. Cohen, and R. T. Mathias.** Transmural Gradients in Na/K Pump Activity and [Na+]i in Canine Ventricle. *Biophys J.* 2005 Sep; 89(3): 1700–1709. 2005.
17. **Géza Berecki, Ronald Wilders, Berend de Jonge, Antoni C. G. van Ginneken, and Arie O. Verkerk.** Re-Evaluation of the Action Potential Upstroke Velocity as a Measure of the Na+ Current in Cardiac Myocytes at Physiological Conditions. *PLoS One.* 2010; 5(12): e15772. 2010.
18. **Maltsev VA, Sabbah HN, Higgins RS, Silverman N, Lesch M, Undrovinas AI.** Novel, ultraslow inactivating sodium current in human ventricular cardiomyocytes. *Circulation.* 1998 Dec 8;98(23):2545-52.

19. **Gui-Rong Li, Xin-Ling Du, Yaw L. Siow, Karmin O, Hung-Fat Tse, Chu-Pak Lau.** Calcium-activated transient outward chloride current and phase 1 repolarization of swine ventricular action potential. *Cardiovascular Research* 58 (2003) 89–98. 2003.
20. **Norbert Jost.** Ionic mechanisms limiting cardiac repolarization reserve in humans compared to dogs. *J Physiol* 591.17 pp 4189–4206 4189. 2013.
21. **Christopher R. Weber, Valentino Piacentino, Kenneth S. Ginsburg, Steven R. Houser, Donald M. Bers.** Na⁺-Ca²⁺ Exchange Current and Submembrane [Ca²⁺] During the Cardiac Action Potential. *Circ Res.* 2002;90:182-189. 2002.
22. **Weber, Christopher R., et al.** Dynamic Regulation of Sodium/Calcium Exchange Function in Human Heart Failure. *Circulation.* 2003;108:2224-2229. 2003.
23. **Andrew C. Zygmunt, Robert J. Goodrow, Charles Antzelevitch.** I NaCa contributes to electrical heterogeneity within the canine ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 278: H1671–H1678, 2000. 2000.
24. **Chen, Weina, et al.** Measurement of Free Ca⁺ in Sarcoplasmic Reticulum in Perfused Rabbit Heart Loaded with 1,2-Bis(2-amino-5,6-difluorophenoxy)ethane-N,N,N',N'-tetraacetic Acid by F NMR. *THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY.* Vol. 271, No. 13, Issue of March 29, pp. 7398–7403,, 1996.
25. **Wang, Lianguo, et al.** Optical Mapping of Sarcoplasmic Reticulum Ca²⁺ in the Intact Heart: Ryanodine Receptor Refractoriness During Alternans and Fibrillation. *Circ Res.* 2014 Apr 25; 114(9): 1410–1421. 2014.
26. **Tao Guo, Xun Ai, Thomas R. Shannon, Steven M. Pogwizd, Donald M. Bers.** Intra-Sarcoplasmic Reticulum Free [Ca²⁺] and Buffering in Arrhythmogenic Failing Rabbit Heart. *Circulation Research.* 2007;101:802-810. 2007.
27. **Glukhov, Alexey, et al.** Transmural Dispersion of Repolarization in Failing and Non Failing Human Ventricle. *Circ Res.* 2010 Mar 19; 106(5): 981–991. 2010.
28. **Shin-ichi Koumi, Carl L. Backer and Carl E. Arentzen.** Characterization of Inwardly Rectifying K⁺ Channel in Human Cardiac Myocytes. *Circulation.* 1995;92:164-174. 1995.
29. **Ramanathan, Charulatha, et al.** Activation and repolarization of the normal human heart under complete physiological conditions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Apr 18; 103(16): 6309–6314. 2006.
30. **Li .GR, Feng J, Yue L, Carrier M.** Transmural heterogeneity of action potentials and Ito1 in myocytes isolated from the human right ventricle. *Am J Physiol.* 1998 Aug;275(2 Pt 2):H369-77. 1998.
31. **J. Gao, W. Wang, I. S. Cohen, and R. T. Mathias.** Transmural Gradients in Na/K Pump Activity and [Na⁺]_i in Canine Ventricle. *Biophys J.* 2005 Sep; 89(3): 1700–1709. 2005.
32. **Cheng, Chih-Jen, et al.** Extracellular Potassium Homeostasis: Insights from Hypokalemic Periodic Paralysis. *Semin Nephrol.* 2013 May ; 33(3): 237–247. 2013.
33. **Wang, Wei, et al.** A Transmural Gradient in the Cardiac Na/K Pump Generates a Transmural Gradient in Na/Ca Exchange. *J Membr Biol.* 2010 Feb; 233(1-3): 51–62. 2010.
34. **Duan., Dayue Darrel.** Phenomics of Cardiac Chloride Channels. *Compr Physiol.* 2013 Apr; 3(2): 667–692. 2013.
35. **Drouin, et al.** Electrophysiologic characteristics of cells spanning the left ventricular wall of human heart: evidence for presence of M cells. *J Am Coll Cardiol.* 1995 Jul;26(1):185-92. 1995.

36. **P.Kondo, Richard, et al.** Comparison of contraction and calcium handling between right and left ventricular myocytes from adult mouse heart: a role for repolarization waveform. *J Physiol* 571.1 (2006) pp 131–146. 2006.
37. **Allen DG, Kentish JC.** The cellular basis of the length-tension relation in cardiac muscle. *1985 Sep;17(9):821-40.* 1985.
38. **Haynes, Premi, et al.** Transmural Heterogeneity of Cellular Level Power Output Is Reduced in Human Heart Failure. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 72 (2014) 1–8. 2014.
39. **Lou, Qing, et al.** Transmural Heterogeneity and Remodeling of Ventricular Excitation-Contraction Coupling in Human Heart Failure. *Circulation.* 2011 May 3; 123(17): 1881–1890. 2011.
40. **Cortassa, Sonia, et al.** A Computational Model Integrating Electrophysiology, Contraction, and Mitochondrial Bioenergetics in the Ventricular Myocyte. *Biophys J.* 2006 Aug 15; 91(4): 1564–1589. 2006.
41. **Beuckelmann, Dirk J., et al.** Intracellular Calcium Handling in Isolated Ventricular Myocytes From Patients With Terminal Heart Failure. *Circulation ;85:1046-1055.* 1992.
42. **Qing Lou, Ajit Janardhan, Igor R. Efimov.** Remodeling of calcium handling in human heart failure. *Adv Exp Med Biol.* 2012 ; 740: 1145–1174. 2012.
43. **Gauthier, Laura D.,et al.** An Integrated Mitochondrial ROS Production and Scavenging Model:Implications for Heart Failure. *Biophysical Journal Volume 105 December 2013* 2832–2842. 2013.
44. **Szabó, Gergely,et al.** Asymmetrical distribution of ion channels in canine and human left-ventricular wall: epicardium versus midmyocardium. *Pflugers Arch – Eur J Physiol* (2005) 450: 307–316. 2005.
45. **Soltysinska, Ewa,et al.** Transmural expression of ion channels and transporters in human nondiseased and end-stage failing hearts. *Pflugers Arch - Eur J Physiol* (2009) 459:11–23. 2009.