Projecte de Treball Fi de Màster (TFM)

Màster en Modelització Computacional Atomística i Multiescala en Física, Química i Bioquímica
UB/UPC

Títol	**Desenvolupament d'un model computacional de senyalització de calci en cèl·lules cardíaques a escala submicromètrica.**
Title	Development of a computational model of calcium signaling in cardiac cells at the submicron scale

Director	**Blas Echebarria**
Departament	**Física**
Universitat	**Universitat Politècnica de Catalunya**
Tutor[1]	

Curs	**2015-16**

Summary[2]

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia. It affects 1-2% of the general population, and increases gradually with age from 0.5% in people aged 50-59 to 9% in octogenarians. Clinically, AF duplicates the mortality rate and increases the risk of ictus 5-fold. In spite of this the treatment of AF remains deficient or inefficient, because of the incomplete knowledge of the complex pathophysiology of this disease. Often, this arrhythmia has been linked to a disregulation in the dynamics of intracellular calcium, the messenger that signals the contraction of cardiac cells. In the cell, calcium is mostly encountered within a bag, called the sarcoplasmic reticulum (SR), and is released to the intracellular medium through calcium sensitive channels (RyR) attached to the membrane of the SR. In this project we plan to develop a model for the dynamics of intracellular calcium in auricular myocytes at the submicron scale, incorporating data from the size and geometry in the distribution of clusters of RyRs, and apply it to proarrhythmic situations, such as calcium waves or cardiac alternans.

Keywords[3]	Cardiac arrhythmias, calcium signalling, stochastic dynamics, nonequilibrium processes.

Breu descripció del projecte[4]

En el presente proyecto se trata de desarrollar un modelo de la dinámica del calcio intracelular en miocitos auriculares. En los cardiomiocitos, la mayor parte del calcio se halla en una bolsa, conocida como el retículo sarcoplasmático (SR). En la membrana de este retículo se encuentran clústers de receptores de rianodina (RyRs), a través de los cuales se libera el calcio del SR al citosol. Cada clúster consiste aproximadamente de unos 50-70 RyRs y hay unos 20000 en la célula, espaciados una distancia de ~ 1 µm. Los RyR son sensibles a la concentración de calcio intracelular, por lo que una pequeña liberación espontánea de calcio, debida a la apertura aleatoria de un RyR puede dar lugar a la apertura de más RyR (en un proceso conocido como liberación de calcio inducida por calcio o CICR), en un efecto de cascada, desencadenando una onda que se propaga por el medio intracelular.

Nosotros pretendemos modelizar la dinámica y difusión del calcio en cardiomiocitos auriculares, a una escala de 100nm (adaptando y mejorando modelos actuales de cardiomiocitos ventriculares que describen la dinámica a una escala del micrómetro [1][2]). Para ello contamos con la colaboración del grupo del Dr. Leif Hove, del CSIC-ICCC, que nos proporcionará datos de la distribución de clústers de RyRs en células auriculares (que difiere de la que se encuentra en células ventriculares, dada la diferente estructura de la membrana celular). Una vez incorporada la geometría, modelizaremos la dinámica de los RyRs como un proceso markoviano estocástico, y lo acoplaremos con los flujos de calcio entre los diversos compartimentos (SR, medio intracelular, medio extracelular), así como la difusión del calcio dentro y fuera del SR, y su acoplamiento con diversos buffers.

Una vez desarrollado el modelo, lo utilizaremos para estudiar situaciones proarrítmicas, como la aparición de ondas de calcio o alternans cardíacos [3].

[1] *Computational modeling and numerical methods for spatiotemporal calcium cycling in ventricular myocytes*
M. Nivala, E. de Lange, R. Rovetti and Z. Qu, Front. Physiol. 3, 114, 2012.
[2] *Calcium Alternans is Due to an Order-Disorder Phase Transition in Cardiac Cells*
E. Alvarez-Lacalle, B. Echebarria, J. Spalding, and Y. Shiferaw. Phys. Rev. Lett. 114, 108101, 2015.
[3] *Dependency of calcium alternans on ryanodine receptor refractoriness*
E. Alvarez-Lacalle, I.R. Cantalapiedra, A. Peñaranda, J. Cinca, L. Hove-Madsen, B. Echebarria. PloS ONE 8, e55042, 2013.

[1]Si el director no és un professor de la UB o e la UPC, caldrà assignar un tutor del TFM que designarà la Comissió Coordinadora del Màster.
[2]Aquest "summary" és el que apareixerà a la futura pàgina web dedicada al TFM. Procureu que sigui concís i entenedor (máx. 10 línies).
[3]Aquestes "keywords" no només són les que apareixeran al web sinó que ajudaran la Comissió Coordinadora del Màster a **assignar el projecte a un àrea concreta**.
[4]Procureu ser concisos però proporcioneu prou informació per tal que l'estudiant i la Comissió Coordinadora del Màster es facin una idea prou acurada de en què consistirà el treball. Podeu indicar fins a 6 publicacions de referència en la descripció del projecte.

Competències addicionals[5] (opcional)

Tasques a desenvolupar[6]		Cronograma (setmanes)																	
Tasca	**Descripció**	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18
T01	**Bibliografía (aprox. 40 h)**	X	X																
T02	**Modelización de la dinámica estocástica de un clúster de RyRs (aprox. 40h)**		X	X															
T03	**Incorporación de la geometría (aprox. 50h)**			X	X	X													
T04	**Desarrollo del modelo completo (aprox. 80h)**					X	X	X	X										
T05	**Validación del modelo (aprox. 80h)**								X	X	X	X							
T06	**Aplicación del modelo a situaciones proarrítmicas (aprox. 80h)**										X	X	X	X	X				
T07	**Redacción de la memoria i preparar la exposición (aprox. 80h)**															X	X	X	X
T08																			
T09																			
T10																			

Observacions i comentaris
(exemple) Per a la realització del treball pròpiament dit es preveu una dedicació d'unes quatre hores diàries durant cinc dies a la setmana, amb la opció de modificació de l'horari per poder adaptar-se millor a l'horari acadèmic de l'estudiant. **Comentari: Recordeu que el TFM son 18 ECTS=18*25=450 hores de dedicació de l'estudiant (un 20% han de ser tutelades pel director). Calculeu 18-20 setmanes de març a juny (inclosos) per fer totes les tasques (inclosa la redacció de la memòria).**

Signatura (el director del TFM)

Signatura (el tutor del TFM, si s'escau)

[4] Enumereu breument qualsevol competència addicional a les competències genèriques enumerades en el Pla Docent del TFM (opcional).
[5] Feu servir només les línies que calgui. Escolliu-les de manera que donin una idea aproximada de en què consistirà el treball i la seva distribució temporal.