

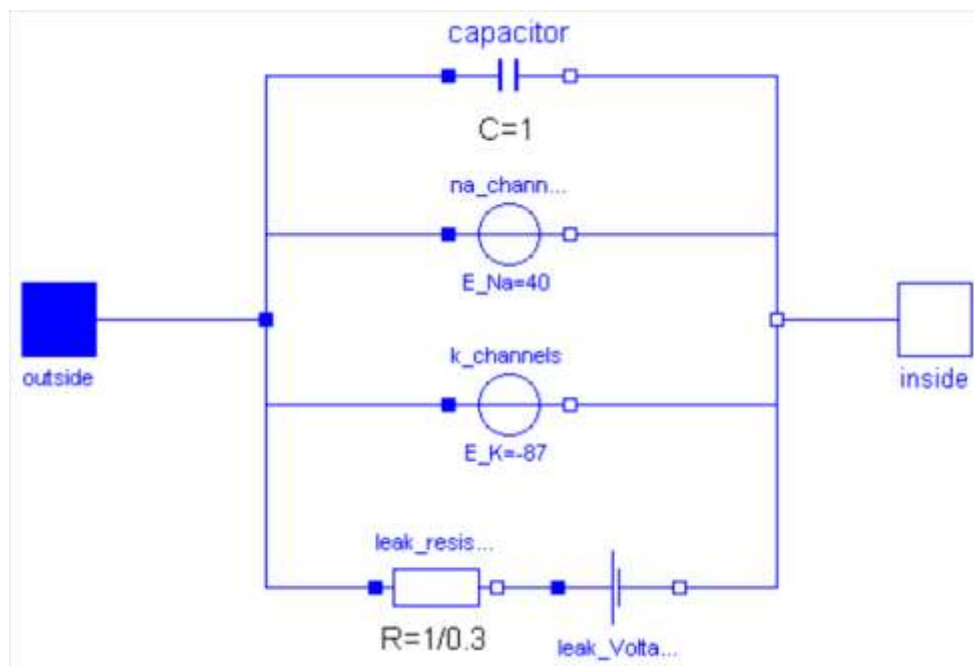
2. cvičení A6M33MOS

Cílem tohoto cvičení je osvěžit si nalosti o HH modelu a společně si vytvořit složitější model v Modelice než je RC článek.

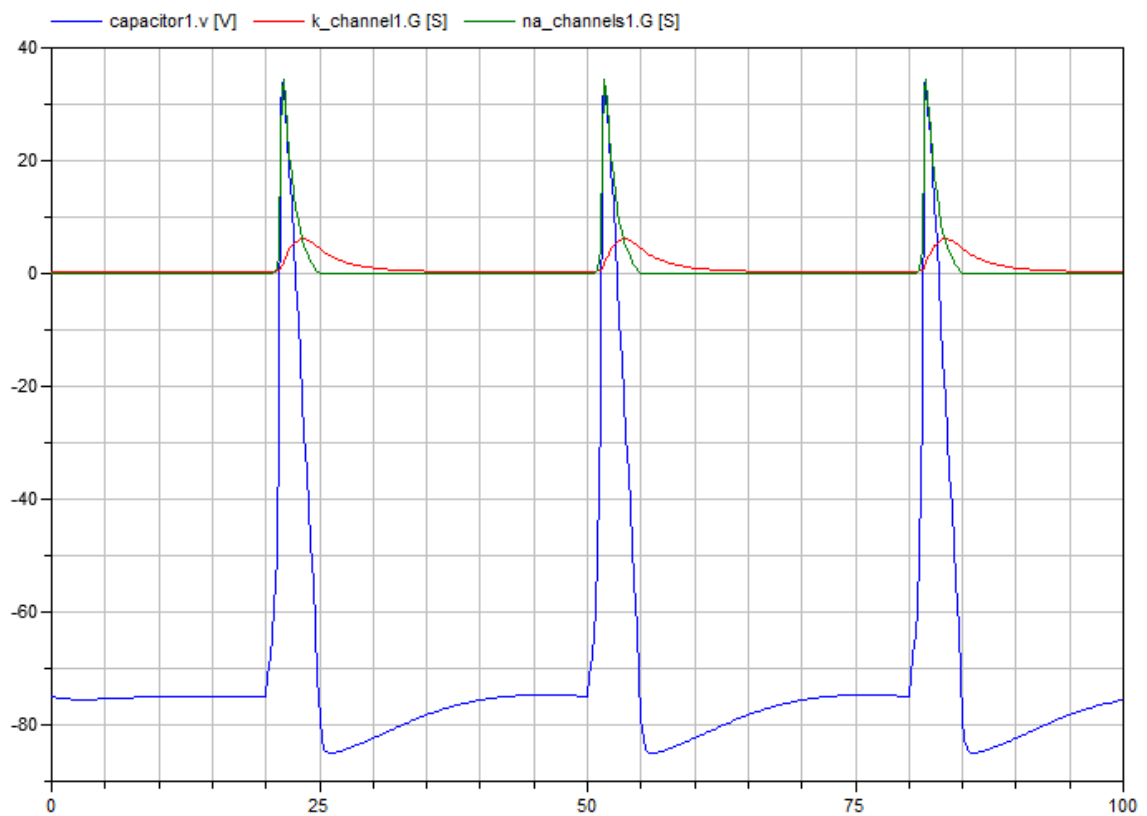
Hodgkin-Huxley model [1]

Model vysvětluje šíření nervového vzruchu depolarizací buněčné membrány pomocí spojení dvou fyzikálních domén – elektrické a chemické. Díky studii vodivosti membránových kanálků, v závislosti na čase a aktuálním membránovém napětí, model popisuje průběh elektrického proudu, který vzniká tokem sodíkových a draselných iontů přes membránu. Tento elektrický proud má následně vliv na aktuální elektrické napětí. V klidovém stavu je vnitřek buněčné membrány záporně nabitý. Negativně nabitá bílkovina nemohou procházet membránou buněk a zůstávají na vnitřní straně membrány. Ionty draslíku a sodíku jsou (díky sodíko-draselné pumpě) nerovnoměrně distribuovány mezi buňkou a jejím okolím – uvnitř buňky je vzhledem k okolí buňky vysoká koncentrace draslíku a nízká koncentrace sodíku. Přesun iontů může probíhat pouze prostřednictvím iontových kanálků. Na pohyb iontů má vliv koncentrační a elektrický gradient – za klidového stavu je membrána buňky negativně nabitá a koncentrace sodíku je mimo buňku mnohem větší než uvnitř. Sodík je tlačен do buňky jak elektrickým tak i koncentračním gradientem. U draslíku oba gradienty působí proti sobě, převažuje však gradient koncentrační (a draslík má tudíž tendenci buňku opouštět). Jakým způsobem je možné porovnat chemický a koncentrační gradient? Řešení skýtá Nernstova rovnice. Rozdíly v koncentracích se pomocí ní převádějí na membránové napětí, které je potřebné na udržení jejich rozdílné koncentrace na obou stranách membrány. Tyto koncentrační rozdíly v modelu vytvářejí jakési zdroje napětí pro konkrétní ionty. Pokud je rozdíl Nernstova mínus aktuálního napětí pro kationt větší než nula, pak je kationt tlačен do buňky. O udržování koncentračních rozdílů draslíku a sodíku v buňce a mimo buňku se stará z dlouhodobého hlediska sodíko-draselná pumpa (Na-K-ATPáza), která nepřetržitě čerpá sodík z buňky a draslík do buňky. Její funkčnost a změna koncentrací sodíku a draslíku je však v tomto modelu zanedbaná a koncentrace jsou považovány za neměnné a koncentrační rozdíly díky (Nernstově rovnici) vytvářejí zdroj napětí +40 mV pro sodík a -87 mV pro draslík.

Náboj akumulovaný na membráně je typickým příkladem kondenzátoru, kde je nevodivá buněčná membrána jako médium, které odděluje dvě nabitě plochy. Toky sodíku a draslíku skrze příslušné kanálky však závisejí na permeabilitě kanálků, která je v klidovém stavu mnohem nižší pro sodík než pro draslík. Permeabilitu kanálků ovlivňuje membránové napětí. Pokud membránové napětí vzroste z klidového (záporného) napětí na určitou hraniční hodnotu, začnou se na malý okamžik otevírat sodíkové kanálky. Proud sodíkových iontů vtrhne do buňky, stáhne negativní polaritu akumulovanou na membráně a na malý okamžik způsobí akumulaci na opačnou polaritu. Jinak řečeno - „vybije negativně nabitý membránový kondenzátor“ – a dokonce ho na okamžik nabije na opačnou (kladnou) polaritu – hovoříme o depolarizaci a vzniku akčního potenciálu. Zároveň se sodíkové kanálky začnou vlivem změny napětí opět uzavírat a zabezpečí, že se koncentrace iontů v buňce prakticky nezmění. Současně dojde ke změně permeability pro draselné kanálky a draslík má tendenci rychleji opouštět buňku. Proud kladných draselných iontů ve směru z buňky ven opět nabije „membránový kondenzátor“ na klidovou zápornou hodnotu.



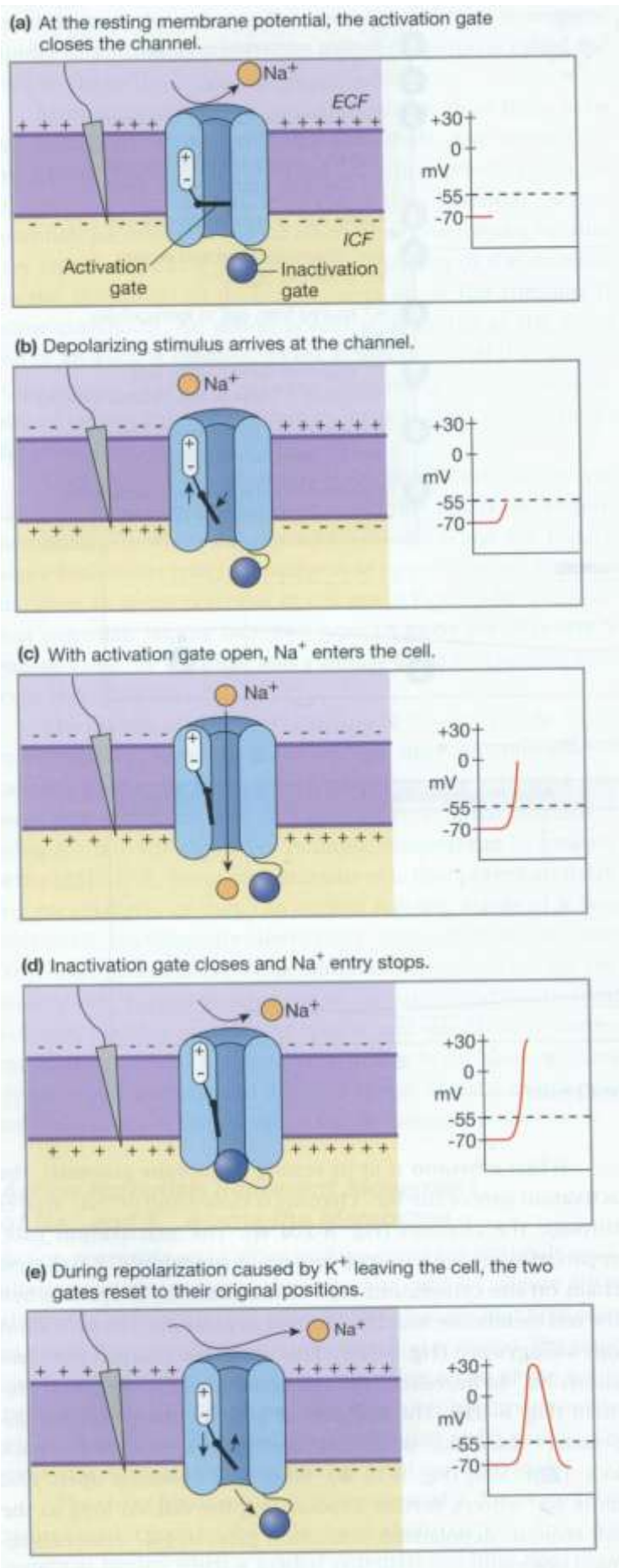
Obrázek 1: Schéma H-H modelu [1]



Obrázek 2: Simulace H-H modelu, T [ms] [1]

Legenda

capacitor1.v - aktuální napětí buněčné membrány v [mV]
k_channel1.G - elektrická vodivost pro draslíkové kanálky
na_channel1.G - elektrická vodivost pro sodíkové kanálky



Obrázek 3: Brány v Na kanálku [2]

Taje a úskalí H-H modelu

Křivky H-H modelu odpovídají rychlosti, s níž dochází ke změně (otevření a zavření) iontového kanálu. Tyto průběhy jsou často zaměňovány za změnu koncentrací iontů v extra a intracelulárním prostoru.

Obrázek vedle jasně demonstruje, že průběhy reprezentují potenciál na membráně a nikoliv změnu koncentračního gradientu.

Na kanálky jsou složitější v tom, že obsahují aktivační a inaktivační brány, viz vedlejší obrázek. Průchod Na iontů přes buněčnou membránu je tedy řízen 2 faktory.

K kanálky jsou jednodušší. Obsahují pouze aktivační bránu.

Dále jsou na membráně další kanálky, které jsou vyhrazené pro přenos vždy konkrétních iontů.

Látky, které jsou neutrální, smí přes membránu volně procházet.

Záporný charakter buňky je zajištěn obsaženými proteiny, které mají záporný náboj. Toto vysvětlení je značně zjednodušené, ale pro představivost stačí. Více v

Přenosové vlastnosti iontových kanálků jsou již předpřipraveny. Dnes je implementovat nebudeme. Naším úkolem bude soustředit se zjednodušeně na implementaci H-H modelu.


How to?

Vyjdem nejprve z Ohmova zákona a odvodíme si rovnici pro toky jednotlivých iontových kanálků.

Výsledné rovnice implementujeme do modelu iontových pump a sestavíme model dle schématu na Obrázek 1: Schéma H-H modelu.

Od OZ k toku membránou

H-H model


$$I = G \cdot V$$
$$i_{ion} = g_{ion} \cdot v_{ion} \Rightarrow \boxed{v_{ion} = V + E_{ion}} \quad (1)$$

Toky jednotlivými kanálky

$$i_{leak} = g_{leak} (V + E_{rest})$$
$$i_k = g_k (V + E_k)$$
$$i_{Na} = g_{Na} (V + E_{Na})$$

Rce platná pro schéma H-H modelu

$$i_c = C \frac{dv}{dt} \rightarrow C \frac{dv}{dt} = - \sum i_{ion} + i_{EXT}$$

Dosadíme do sumy toků v jednotlivých kanálech a získáme řešení, viz v [3].

$$C \frac{dv}{dt} = -g_{leak}(V+E_{rest}) - g_K(V+E_K) - g_{Mn}(V+E_{Mn}) + i_{EXT}$$

$$= -g_{leak}(\quad) - g_K n^4(\quad) - g_{Mn} n^3 h(\quad) + i_{EXT}$$

Další produkt řešení (tento máte od nás k dispozici) [3].

$$\alpha_h = -0.01 \frac{n+65}{e^{-\frac{n+65}{10}} - 1}$$

$$\beta_h = 0.125 e^{\frac{n+75}{80}}$$

DANE' v .txt

Rovnice k implementování (pro jaký kanál?)

$$\begin{aligned} i_K &= g_K \cdot n^4 \cdot V \\ i_K &= G \cdot V \\ R \cdot G &= 1 \end{aligned} \quad (2)$$

Další produkt řešení (tento máte od nás k dispozici) [3].

$$\left. \begin{aligned} L_m &= -0,1 \frac{n+50}{e^{-\frac{n+10}{10}} - 1} \\ B_m &= 4e^{-\frac{n+75}{18}} \\ L_h &= 0,07 e^{-\frac{n+75}{80}} \\ B_h &= \frac{1}{e^{-\frac{n+45}{10}} + 1} \end{aligned} \right\} \text{MADE! v .TXT}$$

Rovnice k implementování (pro jaký kanál?)

$$\begin{aligned} i_{ka} &= g_{ka} \cdot m^3 \cdot h \cdot V \\ i_{ka} &= G \cdot V \\ R \cdot G &= 1 \end{aligned} \quad (2)$$

Our hints for you!!!

Též k dispozici v HH_HintsForStudents.txt

Vytvorte si modely pro K a Na iontové kanály. Níže uvedené kódy Vám usnadní implementaci těchto modelů, které je nutné doplnit o rovnice uvedené ve výkladu.

```
=== K_Channel ===

* zdedíme pro náš kanál vlastnosti z modelu OnePort

  extends Modelica.Electrical.Analog.Interfaces.OnePort;

* parametry a inicializace potřebných proměnných

  parameter Real gk=36 "vodivost K kanálu";

  parameter Real E_K=-87 "potencial pro rovnovážný stav K kanálu";

  Real V "napětí na membráně";

  Real nn "normalizovaný počet otevřených aktivacních bran";

  Real an "rychlost otvírání aktivacních bran";

  Real bn "rychlost zavírání aktivacních bran";

  Real G "vodivost na membráně";

  Real R "odpor na membráně";

* inicializační rce

  nn=0.325;

* rovnice

  der(nn)=an*(1 - nn) - bn*nn;

  an=-((0.01*(V + 65))/(exp(-(V + 65)/10) - 1));

  bn=0.125*exp((V + 75)/80);

=== Na_Channel ===

* zdedíme pro náš kanál vlastnosti z modelu OnePort

  extends Modelica.Electrical.Analog.Interfaces.OnePort;

* parametry a inicializace potřebných proměnných

  parameter Real gNa=120 "vodivost Na kanálu";

  parameter Real E_Na=40 "potencial pro rovnovážný stav Na kanálu";

  Real V "napětí na membráně";

  Real m "normalizovaný počet otevřených aktivacních bran";

  Real am "rychlost otvírání aktivacních bran";

  Real bm "rychlost zavírání aktivacních bran";

  Real h "normalizovaný počet otevřených inaktivacních bran";

  Real ah "rychlost zavírání inaktivacních bran";

  Real bh "rychlost otvírání inaktivacních bran";
```

```

Real G "vodivost na membrane";

Real R "odpor na membrane";

* inicializacni rce

m=0.05;

h=0.6;

* rovnice

der(m)=am*(1 - m) - bm*m;

am=-(0.1*(v + 50))/(exp(-(v + 50)/10) - 1);

bm=4*exp(-(v + 75)/18);

der(h)=ah*(1 - h) - bh*h;

ah=0.07*exp(-(v + 75)/20);

bh=1/(exp(-(v + 45)/10) + 1));

leak_Voltage= -64,387

```

Přílohy

HH_hintsForStudents.txt

Zdroje

- [1] KROČEK, Tomáš. Implementace rozsáhlého modelu fyziologických funkcí v prostředí jazyka Modelica [online]. Praha : Katedra kybernetiky, FEL ČVUT, 2011. 125 s. Diplomová práce. ČVUT. Dostupné z WWW: <<http://cyber.felk.cvut.cz/research/theses/papers/181.pdf>>.
- [2] SILVERTHORN, Dee Unglaub, et al. Human physiology : an integrated approach. San Francisco : Benjamin Cummings, 2007. 859 s. ISBN 0-8053-6849-3.
- [3] HODGKIN , A. L.; HUXLEY, A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiology* **117**, 500-544, 1952