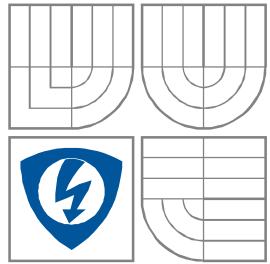


VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V  
BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY



FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A  
KOMUNIKAČNÍCH

TECHNOLOGIÍ

ÚSTAV RADIOELEKTRONIKY

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND  
COMMUNICATION

DEPARTMENT OF RADIO ELECTRONICS

## **Modelování iontových proudů izolovaných srdečních buněk**

Modelling of ion currents of isolated heart cells

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE  
BACHELOR'S THESIS

AUTHOR Jiří Mrázek  
SUPERVISOR Ing. Milan Rychtárik

BRNO, 2009

# Abstrakt

Bakalářská práce nás uvádí do problematiky modelování iontových proudů izolovaných srdečních buněk. Je členěna do čtyř kapitol, kde první kapitola naznačuje historický vývoj modelování dějů na membráně buňky. Druhá kapitola se zabývá měřením těchto dějů, popisuje metody vnuceného napětí, vnuceného proudu a následně metodu "path clamp." Poslední dvě kapitoly pojednávají o modelování dějů na membráně buňky, ke každému modelu bylo vytvořeno uživatelské prostředí GUI v programu MATLAB 7.6.0 (2008a).

## Klíčová slova

Hodgkin a Huxley, Luo-Rudy, path clamp

## Abstract

Bachelor alaufate work features us to the problems simulation ion current insulated heart sentinel node. Is articulate to the four capitol, where first chapter implies historical evolution simulation actions on membrane cell. Alternative chapter deal with metering these actions, describes method imposition tension, impressed current plus resulting method "path clamp."

Last two chapterstreat of simulation actions on membrane cell, toto everyone mock - up was created user's environment GUI in programme MATLAB 7.6.0 (2008a).

## Keywords

Hodgkin a Huxley, Luo-Rudy, path clamp.

## Prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci na téma Modelování iontových proudů izolovaných srdečních buněk jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autor uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této bakalářské práce jsem neporušil autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhl nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a jsem si plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení § 152 trestního zákona č. 140/1961 Sb.

V Brně dne 5. června 2009

.....  
podpis autora

## Poděkování

Děkuji vedoucímu bakalářské práce Ing. Milanu Rychtáříkovi za účinnou metodickou, pedagogickou a odbornou pomoc a další cenné rady při zpracování mé bakalářské práce.

V Brně dne 5. června 2009

.....  
podpis autora

**Obsah**

1. Úvod.....	6
2.Historie a vývoj membránových dějů .....	7
4.Metoda měření .....	8
4.1 Získání elektrického kontaktu .....	8
4.2 Metoda vnuceného napětí a vnuceného proudu .....	9
4.3 Metoda path clamp .....	10
5. Popis rovnic Hodgkin Huxley.....	12
5.2 Realizace uživatelského prostředí GUI.....	16
5.3 Výsledek simulace rovnic Hodgking, Huxley.....	17
6. Popis rovnic Luo-Rudy .....	22
6.1 Metoda popisu .....	22
6.2 Popis jednotlivých iontových kanálů .....	23
6.3 Realizace uživatelského prostředí GUI.....	25
6.3 Výsledek simulace rovnic modelu Luo-Rudy .....	26
7. Závěr .....	33
8. Seznam použité literatury .....	34

## Seznam obrázků

*Obr.(4.1) - Dva způsoby získání kontaktu s vnitřním prostředím buňky. A - Mikroelektroda pronikající přes membránu. B – Dotyková mikroelektroda*

*Obr.(4.2)- Měření membránových proudů vnuceného napětí v uspořádání s jednou elektrodou*

*Obr.(4.3)- Měření membránových proudů vnuceného napětí v uspořádání se dvěma elektrodami.*

*Obr.(4.4)- A – Odezva na vnucený napěťový signál. B – Odezva na vnucený proudový signál.*

*Obr.(4.5) - Principiální schéma měření membránových proudů metodou “path clamp*

*Obr(5.1) - Panel uživatelského prostředí GUI.*

*Obr(5.2) - Akční potenciál a celkový proud, který je dán jako součet tří proudů. Stimulační proudy puštěny v čase  $t = 20\text{ms}$  a  $t = 40\text{ms}$ .*

*Obr(5.3) - Jednotlivé proudy. Stimulační proudy puštěny v čase  $t = 20\text{ms}$  a  $t = 40\text{ms}$ .*

*Obr(5.4) - Jednotlivé brány. Stimulační proudy puštěny v čase  $t = 20\text{ms}$  a  $t = 40\text{ms}$ .*

*Obr(5.5) - Aproximované průběhy bran. Stimulační proudy puštěny v čase  $t = 20\text{ms}$  a  $t = 40\text{ms}$*

*Obr(5.6) - Graf jednotlivých vodivostí. Stimulační proudy puštěny v čase  $t = 20\text{ms}$  a  $t = 40\text{ms}$*

*Obr(5.7) - Rychlostní konstanty  $\alpha_m$  a  $\beta_m$*

*Obr(5.8) - Rychlostní konstanty  $\alpha_n$  a  $\beta_n$*

*Obr(5.9) - Rychlostní konstanty  $\alpha_n$  a  $\beta_n$*

*Obr(5.10) - Bezrozměrné veličiny  $m_\infty$   $n_\infty$   $h_\infty$*

*Obr(5.11) - Časové konstanty  $\tau_m$   $\tau_n$   $\tau_h$*

*Obr(5.12) - Náhradní elektrické schéma hlavonožce Loligo.*

*Obr(6.1) - Panel uživatelského prostředí GUI.*

*Obr(6.2) - Akční potenciál. Stimulační proudy puštěn v čase  $t = 20\text{ms}$*

*Obr(6.3) - Rychlý sodíkový proud. Stimulační proudy puštěn v čase  $t = 20\text{ms}$*

*Obr(6.4) - Pomalý vápníkový proud. Stimulační proudy puštěn v čase  $t = 20\text{ms}$*

- Obr(6.5) - Časově závislý vnitřní draslíkový proud. Stimulační proudy puštěn v čase  $t = 20ms$*
- Obr(6.6) - Časově závislý vnitřní draslíkový proud. Stimulační proudy puštěn v čase  $t = 20ms$*
- Obr(6.7) - Rovnovážný draslíkový proud. Stimulační proudy puštěn v čase  $t = 20ms$*
- Obr(6.8) - Proud pozadí. Stimulační proudy puštěn v čase  $t = 20ms$*
- Obr(6.9) - Součet časově nezávislých proudů  $I_{K1} + I_{kp} + I_b$ . Stimulační proudy puštěn v čase  $t = 20ms$*
- Obr(6.10) - Jednotlivé brány vystupující v rovnicích Luo-Rudy.  
Koncentrace vápníkového kanálu*
- Obr(6.11) - Bezrozměrné veličiny  $m_\infty, h_\infty, j_\infty, d_\infty, f_\infty, x_\infty, kI_\infty$*
- Obr(6.12) - Jednotlivé vodivosti vystupující v rovnicích Luo-Rudy.*
- Obr(6.13) - Aproximované průběhy bran v jednotlivých kanálech.*

## 1. Úvod

Tato bakalářská práce popisuje dva modely chování elektrických dějů na membráně buňky.

Úkolem této práce je seznámit se s historií a současným stavem v modelování elektrických dějů na izolovaných srdečních buňkách. Dále popsat metody měření elektrického signálu na membráně buňky. Poslední kapitola pojednává o matematickém a elektrickém popisu membrány buňky.

## 2.Historie a vývoj membránových dějů

V roce 1952 Alan Hodgking a Andrew Huxley publikovali článek o modelování dráždivých buněk. Model se skládal z matematického popisu biologické membrány, který HH získali přesným měřením na obrovském axonu sépie *Loligo*. Tento objev byl tak významný, že HH v roce 1963 obdrželi Nobelovu cenu v oblasti fyziologie a lékařství. Byl to první sestavený matematický model přesně popisující iontové kanály draslíku a sodíku na membráně buňky.

Dříve byl popis realizován pomocí abstraktních rovnic Van der Pola a Van der Marka. HH podrobně předpověděli tvar akčního potenciálu, změnu impedance. Tato předpověď byla skvělým nástrojem pro modelování dějů na biologické membráně.

V roce 1960 Otto Hunter a Denis Noble objevili existenci dvou druhů draslíkových kanálů v srdečních Purkyňových vláknech. Jednalo se o doplnění  $K^+$  kanálu zpožděným proudem  $I_k$  a následně vnitřním usměrněným proudem  $I_{k1}$ . Proces, který trval několik milisekund na nervových buňkách na srdečních Purkyňových vláknech trval stovky milisekund.

Noble, McCallister, Tsien, Reuter vytvořili základ pro modelování akčního pulsu na komorových srdečních buňkách objevem vápníkového proudu v srdci (Reuter, 1967) a změn proudu draslíku. Všechny tyto objevy ale stále nedokázali popsat dlouhou fázi akčního impulsu komorových srdečních buněk.

V roce 1977 Beeler a Reuter zveřejnili model, kde se objevil další proud. Proud  $I_s$ , který je identifikován jako pomalý vstupní vápníkový proud. Díky tomuto modelu bylo možné předvídat oscilační chování komorových buněk i frekvenční závislost trvání akčního potenciálu.

DiFrancesco a Nobel uvedli další model obsahující sodíko-vápníkové výměnné proudy. Na jejich práci navázali Hilgemann-Noble, kde uvedli přesnější popis uvolňování vápníku ze SR.

Luo a Rudy založili svoje experimenty na práci Beelera a Reutera, znovu popsali rychlostní kontanty pro sodíkový proud a doplnili další časově závislý draslíkový proud.

V roce 1994 Luo a Rudy upravili popis vápníkového proudu skrz kanál typu L. Dále upravili popis výměnného proudu  $Na^+/K^+$ ,  $Na^+/Ca^{2+}$  a  $Na/K$  pumpy,  $Ca$ -ATPázu v sarkolemě a indukované uvolňování  $Ca^{2+}$  iontů. Spolu modely D-N a H-N tvoří tento model základ pro současné modelování aktivit s modely D-N a H-N základem veškerých současných moderních modelů.[3]

## 4. Metoda měření

### 4.1 Získání elektrického kontaktu

Pokud bychom měřili membránové napětí narazíme na problém týkající se velikosti buňky, na která bychom napětí měřili. Proto se pro měření s oblibou používá axon hlavonožce *Loligo*, který běžně dosahuje velikosti až 500 μm. Právě u těchto hlavonožců bylo možné vnořit tenkou kovovou elektrodu do nitra buňky.

V roce 1949 americký neurobiolog Ralph Waldo Gerard (1900 - 1974) publikoval článek o měření membránových napětí skleněnými elektrodami. Jedná se o skleněnou kapiláru s vhodným elektrolytem, která se na jedné straně zužuje až do řádu stovek nm. [1]

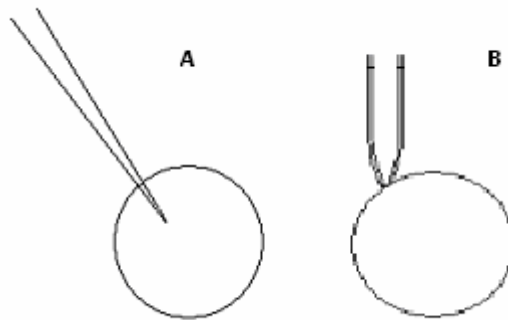
Při výrobě mikroelektrody jde o vhodné skloubení teploty žhavení, velikost a časový průběh tahu. Právě tyto parametry rozhodují o průměru zakončení mikrokapiláry. Samotná mikroelektroda se vyrábí ze skleněné kapiláry, která se uprostřed zahřeje až k tavnému bodu skla a řízenou silou je protahována až k přetržení za vzniku dvou identických mikrokapilár. Tyto kapiláry se zhotovují a plní elektrolytem (hlavně roztokem KCl) přímo v laboratořích. Na výrobě se dnes podílí hlavně firmy, zabývající se lékařskou technikou. např. MEDONIC. [1]

Díky tomuto postupu můžeme získat kontakt s intracelulárním prostředím i u menších buněk. Kontakt s elektrolytem zprostředkuje malý stříbrný drátek (elektroda). Mikroelektroda se zavede do buňky pomocí mikromanipulátoru, na němž je umístěn předzesilovač.

V 80. letech se tato metoda měření modifikovala a to tak, že mikrokapilára nepronikla membránou, ale pouze se jí dotkla. Přes mikroelektrodu se zavede podtlak a membrána se vychlípí do koncečku mikroelektrody a přilne ke stěnám skla. Pokud dojde k porušení tohoto úseku (zvýšením podtlaku), získáme přímý kontakt mikroelektrody s nitrem buňky. Dále je tato metoda vhodná pro zavádění různých látek do buňky a zkoumání vlivu na elektrické vlastnosti membrány. [4], [5]

Další metoda měření je založena na získání elektrického kontaktu s vnitřkem buňky bez mechanického porušení membrány. Vnější prostředí podél osy buněčného vlákna je zde nahrazeno přepážkou, která tvoří izolaci. Po obou stranách izolační přepážky jsou umístěny elektrody. Za normálních podmínek mezi oběma elektrodami nenaměříme žádné napětí, z důvodu působení izolačních přepážek, které se navzájem vyruší. Jestliže je ovšem roztok odpovídající extracelulárnímu složení zaměněn na roztok, který depolarizuje membránu, mezi elektrodami se objeví membránové napětí v části preparátu v normálním roztoku. Po podráždění bude znatelná reakce pouze na části mezi těmito dvěma elektrodami. [4], [5]





Obr.(4.1)

Dva způsoby získání kontaktu s vnitřním prostředím buňky. A - Mikroelektroda pronikající přes membránu. B – Dotyková mikroelektroda

Zdroj : Zpracováno dle literatury[1]

## 4.2 Metoda vnuceného napětí a vnuceného proudu

Pokud chceme znát podrobně vlastnosti membrány a její voltampérové charakteristiky připojíme k membráně zdroj, který generuje obdelníkový, nebo pilovitý napěťový signál. Odezva bude proudový signál. Tato metoda se nazývá metoda vnuceného napětí.

Pokud naopak k membráně připojíme proudový signál, registrujeme napěťovou odezvu. Zde hovoříme o metodě vnuceného proudu. Z hlediska srovnání těchto dvou metod, musíme konstatovat, že metoda vnuceného napětí dává komplexnější výsledky, ale je obecně složitější.

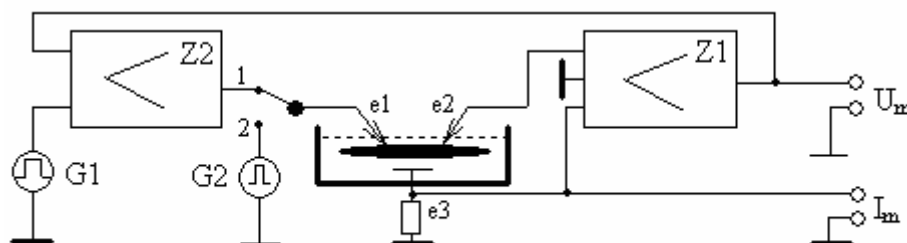
Problém je s obtížností je s realizací dostatečně tvrdého zdroje napětí.[4], [5]



Obr.(4.2)

Měření membránových proudů vnuceného napětí v uspořádání s jednou elektrodou.

Zdroj: Zpracováno dle literatury[4]



Obr.(4.3)

Měření membránových proudů vnuceného napětí v uspořádání se dvěma elektrodami.  
Zdroj: Zpracováno dle literatury[4]



Obr.(4.4)

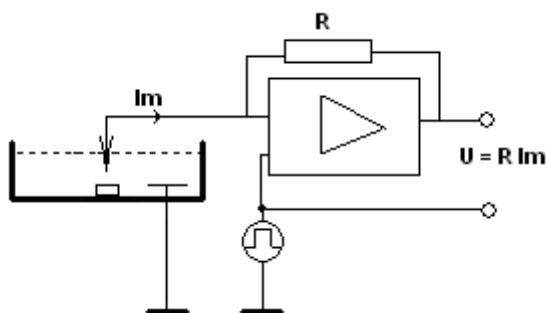
A – Odezva na vnucený napěťový signál. B – Odezva na vnucený proudový signál.  
Zdroj: Zpracováno dle literatury[4]

### 4.3 Metoda path clamp

Tato metoda patří do skupiny neinvazivního měření membránových proudů. Jedná se v podstatě o metodu měření vnuceného napětí, kdy se k útržku membrány přilepí mikroelektroda a měření je prováděno pouze na jedné kanálu. Výhoda je, že měření není uskutečněno na celé buňce, ale pouze právě na úseky membrány. Díky neinvazivnímu měření zde nenastává problém s odporem měřené membrány, jak tomu bylo u metody vnuceného napětí. [4], [5]

Jako odezvu na napěťový signál změříme součet všech dílčích proudů procházející membránou. Pokud chceme zobrazit opravdu jen jediný kanál, musíme použít účinné blokátory, které potlačí vodivost ostatních kanálů.

Tento objev byl natolik významný a přinesl tolik nových objevů, že v roce 1991 němečtí fyziologové E. Neher a B. Sakmann obrželi Nobelovu cenu za fyziologii a lékařství. [4], [5]



Obr.(4.5)

*Principiální schéma měření membránových proudů metodou “path clamp”*  
*Zdroj: Zpracováno dle literatury[4]*

## 5. Popis rovnic Hodgkin Huxley

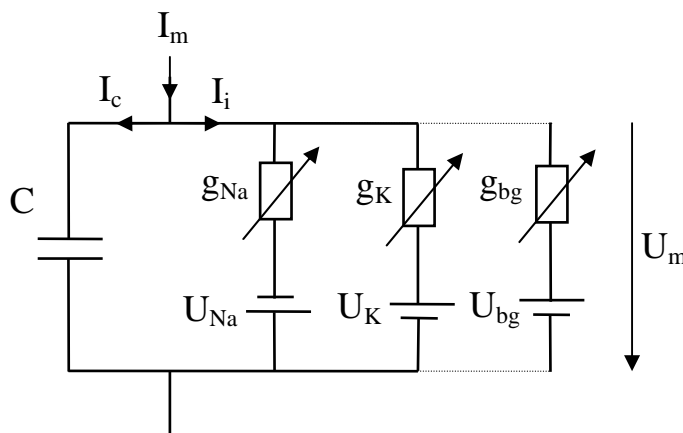
A.Hodgkinovi a A. Huxleymu se podařilo zavést tenký drátek do nitra velkých hlavonožců a zjistili, že rozdíl klidového a akčního potenciálu je jiný, než se doposud předpokládalo (J.Bernstein - 1902). Ovšem nejprve musíme uvažovat propustnost kanálu  $K^+$ , kde koncentrace  $[mM]$  vnitřku buňky je několikanásobně vyšší, než koncentrace vně buňky. Ionty začnou díky difúzi procházet přes membránu ven z buňky a tím vzniká rozdíl potenciálů, který nazýváme klidové napětí  $U_K$ . Toto napětí je záporné a je dané Nerstovým vzorcem (5.10). [1], [4], [6]

V podstatě stejný princip platí pro kanál  $Na^+$  kde kladné ionty začnou vstupovat do buňky a vnitřek buňky získá pozitivní potenciál vzhledem k vnějšímu prostředí. Tímto dostáváme klidové sodíkové napětí  $U_{Na}$ . [1], [4], [6]

Pro krátký stimulační impuls, kde stačí zvýšení záporného napětí o 10-15 mV dojde ke zvýšení vodivosti  $g_{Na}$ , ( $g_{Cl}$  u nižších živočichů). Akční potenciál stane obr(5.1) na několik milisekund pozitivní, ale tento jev během několika milisekund odezní.

Díky membráně, kterou představuje v náhradním schématu (obr5.12) paralelní kondensátor C a sériově s kondenzátorem zapojený vnitřní odpor R není odezva na pravoúhlý proudový impuls pravoúhlá, ale z části exponenciální. [1], [4], [6]

HH sestavili na základě experimentálních měření zjednodušené schéma pro hlavonožce Loligo. Díky tomuto schématu dostáváme jasný vztah pro jednotlivé proudy a membránové napětí.



Obr(5.12)

Náhradní elektrické schéma hlavonožce Loligo.

Zdroj: Zpracováno dle literatury[4]

$$I_m = I_c + I_i = C \frac{dU_m}{dt} + I_i \quad (5.1) \text{ obr}(5.2)$$

Ovšem tento vzorec platí pouze za určitých podmínek a to právě za těch, že membránové napětí  $U_m$  závisí pouze na čase a je stejné ve všech místech měřeného systému. V režimu vnuceného proudu nastavíme krátký stimulační impuls  $I_m$ , který je ale po skončení roven 0. Po úpravě rovnice právě pro tento případ dostáváme vztah. [1], [4], [6]

$$\frac{dU_m}{dt} = -\frac{I_i}{C} \quad (5.2)$$

Pro tento vztah je tedy patrné, že proudy směřující do buňky způsobují vzrůst membránového napětí (depolarizaci membrány). Proudů směřující z buňky membránu repolarizují.

$$I_i = g_{Na}(U_m - U_{Na}) + g_k(U_m - U_k) + g_{bg}(U_m - U_{bg}) \quad (5.3)$$

Právě tento rozklad na jednotlivé proudy podle vlastností zmiňovaných výše provedli jako první A. L. Hodgkin a A.F. Huxley. Po řadě přesných měření rozložili membránový iontový proud na jednotlivé komponenty ( $I_{Na}$ ,  $I_K$ ,  $I_{bg}$ ), Obr(5.3). HH přivedli depolarizační impuls odstupňované velikosti k membráně a provedli rozklad ve složky. Po tomto rozkladu bylo možné provést výpočet časových průběhů vodivostí tří složek. [1], [4], [6]

$$g_{Na} = -\frac{I_{Na}}{U_m - U_{Na}} \quad g_k = -\frac{I_k}{U_m - U_k} \quad g_{bg} = -\frac{I_{bg}}{U_m - U_{bg}} \quad (5.4) \quad (5.5) \quad (5.6)$$

Z těchto vztahů dostaneme popis jednotlivých proudů

$$I_K = -\bar{g}_K n^4 (U_m - U_K), I_K [uA] \quad (5.7) \text{ obr}(5.3)$$

$$I_{Na} = -\bar{g}_{Na} m^3 h (U_m - U_{Na}), I_{Na} [uA] \quad (5.8) \text{ obr}(5.3)$$

$$I_{bg} = -\bar{g}_{bg} (U_m - U_{bg}), I_{bg} [uA] \quad (5.9) \text{ obr}(5.3)$$

Velikost klidového napětí  $U_{Na}$ ,  $U_K$  a  $U_{bg}$  vplynuly z rozboru experimentálních dat a souhlasí s teoretickými hodnotami vypočtených podle Nerstova vzorce(5). Kde  $R$  je plynová konstanta ( $8.314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ ),  $T$  absolutní teplota a  $F$  ( $310 \text{ K}$ ) je Faradayův náboj ( $96485 \text{ C mol}^{-1}$ ),  $z$  je valence iontů, kde například pro  $\text{Cl}^-$  je hodnoty  $z = -1$ , pro  $\text{K}^+$  ionty je hodnota  $z = 1$ .

$$U_x = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[X^z]_e}{[X^z]_i} \quad (5.10)$$

Poté se musí výsledné průběhy aproximovat. Taková funkce je v nejjednodušším případě exponenciální průběh, který lze popsat lineárními diferenciálními rovnicemi. Průběhy vodivosti  $g_{Na}$  a  $g_K$  lze dobře aproximovat, po této aproximaci jsou řešením rovnice typu

$$\frac{dy}{dt} = \frac{1}{\tau_y} (y_\infty - y) \quad (5.11)$$

Kde  $\tau_y$  (5.11) a  $y_\infty$  (5.10) jsou pro úroveň membránového napětí konstanty, je-li pak dána počáteční hodnota  $y(0) = y_0$  pak rovnice vede na tvar

$$y = y_\infty + (y_0 - y_\infty) \exp(-t/\tau_y) \quad (5.12)$$

Nakonec nejlepší aproximace pro  $g_K$  byla aproximace čtvrtou mocninou. Veličinu ( $y$ ) zde HH označili symbolem  $n$ . Byla definována jako bezrozměrná veličina nabývající hodnot v rozmezí (0, 1). [1], [4], [6]

$$n = n_\infty + (n_0 - n_\infty) \exp(-t/\tau_n) \quad (5.13)$$

Po této aproximaci tedy vodivost  $g_K [mS/cm^2]$  (5.6) nabyla tvaru

$$g_K = \bar{g}_K n^4, n \in (0,1), \quad g_K [mS/cm^2] \quad (5.14)$$

Obdobně se postupovalo k vodivosti  $g_{Na} [mS/cm^2]$  (5.6). Zde brány byly označeny  $m, h$  a opět po dosažení za ( $y$ ) vedou rovnice na tvar

$$m = m_\infty + (m_0 - m_\infty) \exp(-t/\tau_m) \quad (5.15)$$

$$h = h_\infty + (h_0 - h_\infty) \exp(-t/\tau_h) \quad (5.16)$$

Tato vodivost je zadána jako součin dvou exponenciál, kde pro vzestupnou exponenciálu byla použita třetí mocnina a sestupná vystupovala v jednoduché mocnině. [1], [4], [6]

$$g_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h, \quad m, h \in (0,1), \quad g_{Na} [mS/cm^2] \quad (5.17)$$

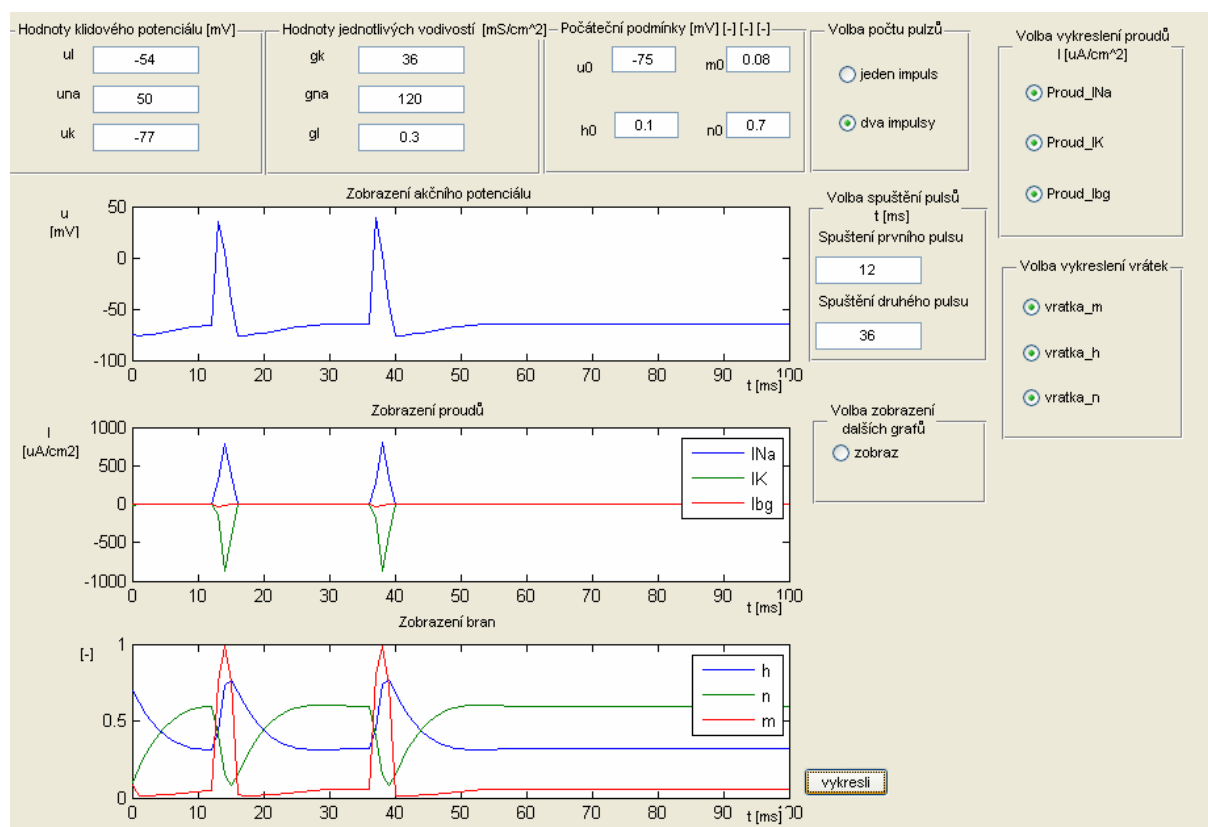
Vodivost  $g_{bg} [mS/cm^2]$  (5.6) má konstantní vodivost.

Pokud rovnice (5.7), (5.8), (5.9), (5.11) shrneme a upravíme dostaneme soustavu čtyř diferenciálních rovnic prvního řádu, které popisují nejen odezvu na napěťový impuls, ale věrně popisuje vlastnost membrány v odezvě na nadprahové podráždění. [1], [4], [6]

$$\frac{dU_m}{dt} = \frac{1}{C} [-\bar{g}_k n^4 (U_m - U_k) - \bar{g}_{na} m^3 h (U_m - U_{Na}) - g_{bg} (U_m - U_{bg})] + I_m \frac{1}{C} \quad (5.18)$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{1}{\tau_n} (n_\infty - n) \quad \frac{dm}{dt} = \frac{1}{\tau_m} (m_\infty - m) \quad \frac{dh}{dt} = \frac{1}{\tau_h} (h_\infty - h) \quad (5.19) \quad (5.20) \quad (5.21)$$

## 5.2 Realizace uživatelského prostředí GUI



Obr(5.1)

Panel uživatelského prostředí GUI.

V programu MATLAB 7.6.0 (R2008a) bylo realizováno uživatelské prostředí. V tomto prostředí je pomocí jednoduchých funkcí možná změna parametrů ovlivňující odezvu na stimulační proud.

Uživatel má možnost libovolně měnit hodnoty klidového potenciálu, hodnoty jednotlivých vodivostí vystupujících v rovnicích HH. Dále počáteční podmínky, nebo volbu počtu pulzů, jakožto i čas, kdy budou jednotlivé pulsy spuštěny.

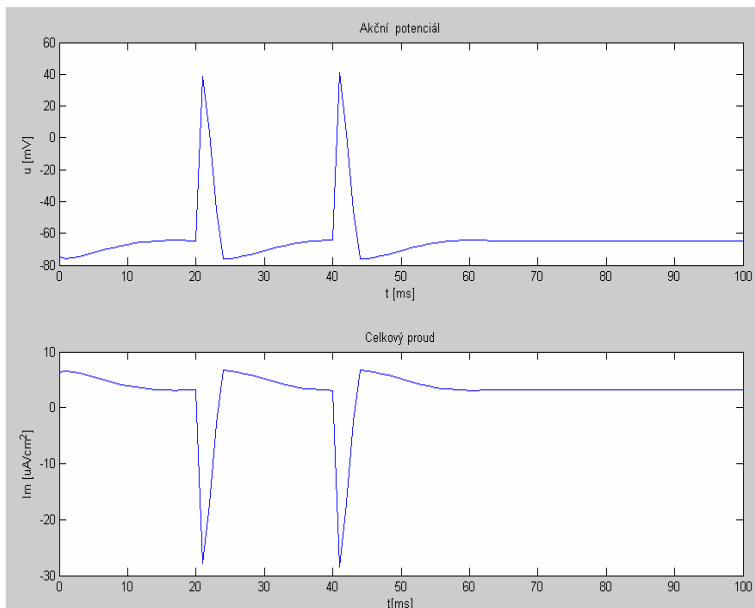
V prvním grafu se standartně zobrazuje průběh akčního potenciálu, v druhém se zobrazují průběhy jednotlivých proudů, ovšem je možné měnit zobrazení pomocí panelu: "Volba vykreslení proudů." Zde je možnost nastavit zobrazení jak jednotlivých proudů, tak kombinaci všech proudů vyskytujících se v rovnicích HH. V třetím grafu pomocí panelu "Volba vykreslení vrátek" je možné opět nastavit jak jednotlivé, tak i kombinaci všech bran vyskytujících se v rovnicích HH.

Pomocí panelu "Volba zobrazení dalších grafů" je možné zobrazit grafy (5.2 – 5.11). Tyto grafy se zobrazí v nových oknech.

Po zadání všech požadavků se proces spustí tlačítkem "Vykresli."

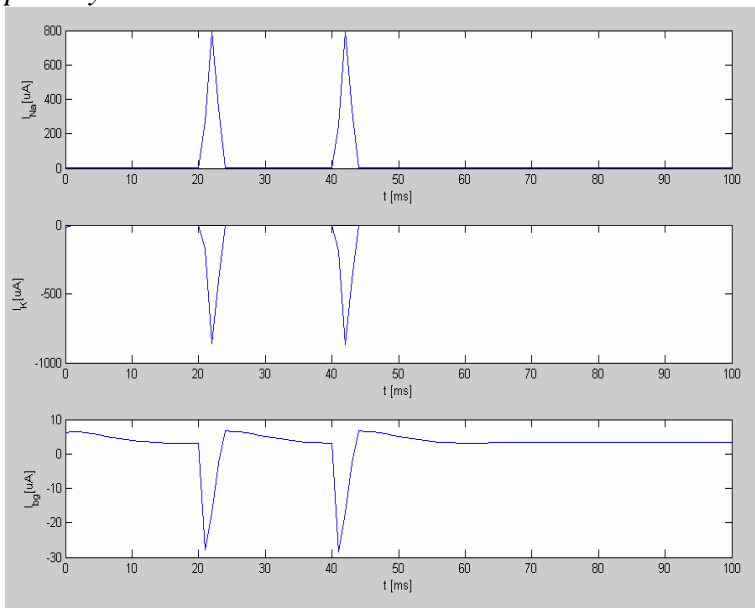


### 5.3 Výsledek simulace rovnic Hodgking, Huxley



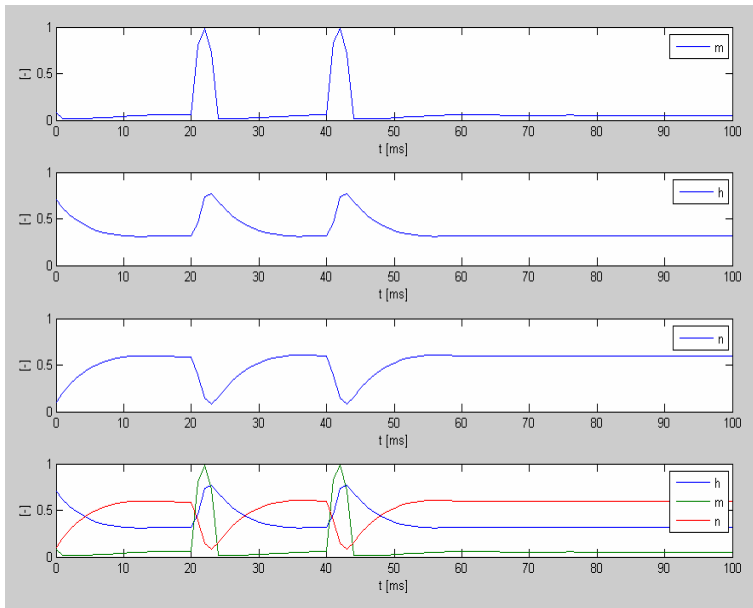
Obr(5.2)

Akční potenciál a celkový proud, který je dán jako součet tří proudů. Stimulační proudy puštěny v čase  $t = 20ms$  a  $t = 40ms$



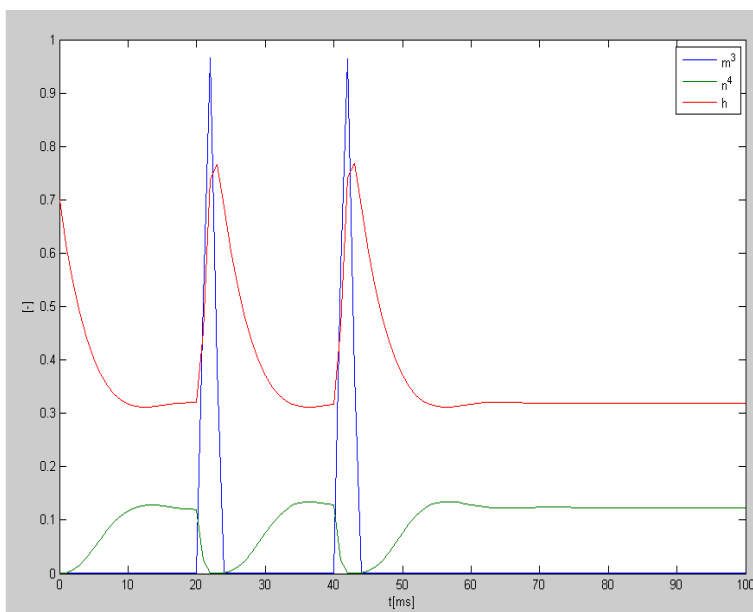
Obr(5.3)

Jednotlivé proudy. Stimulační proudy puštěny v čase  $t = 20ms$  a  $t = 40ms$



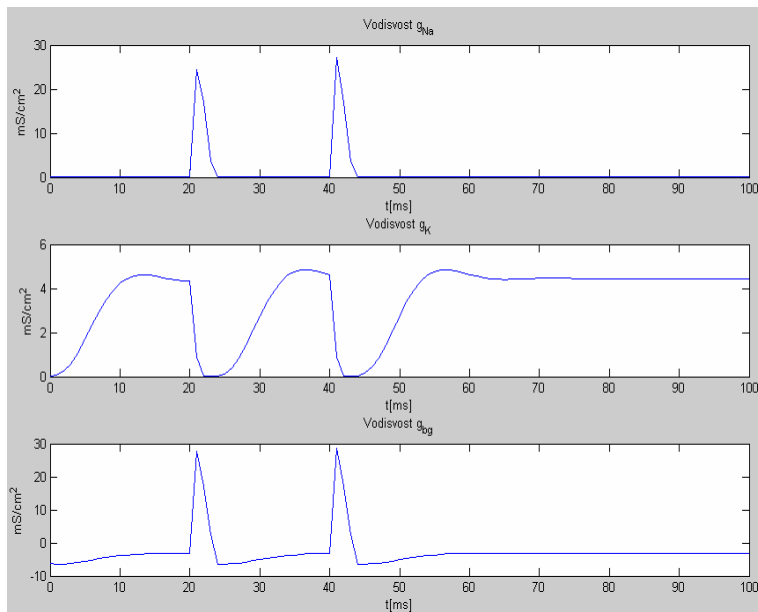
Obr(5.4)

Jednotlivé brány. Stimulační proudy puštěny v čase  $t = 20\text{ms}$  a  $t = 40\text{ms}$



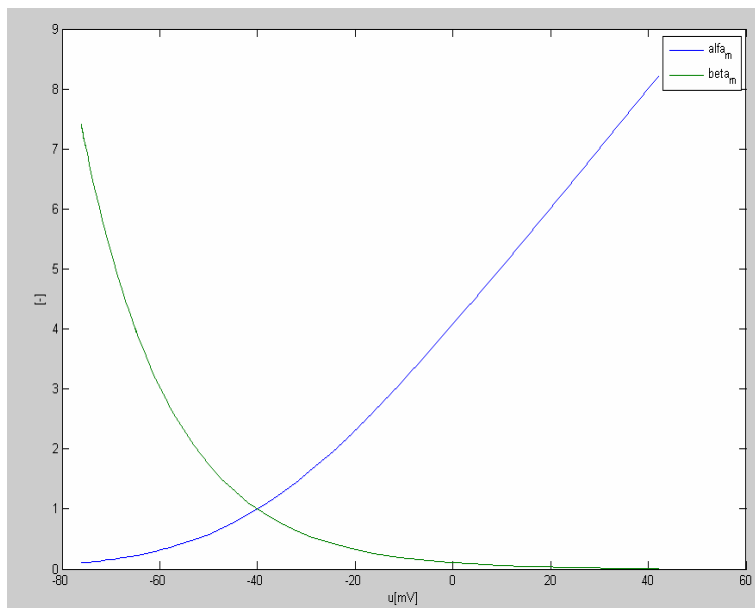
Obr(5.5)

Aproximované průběhy bran. Stimulační proudy puštěny v čase  $t = 20\text{ms}$  a  $t = 40\text{ms}$



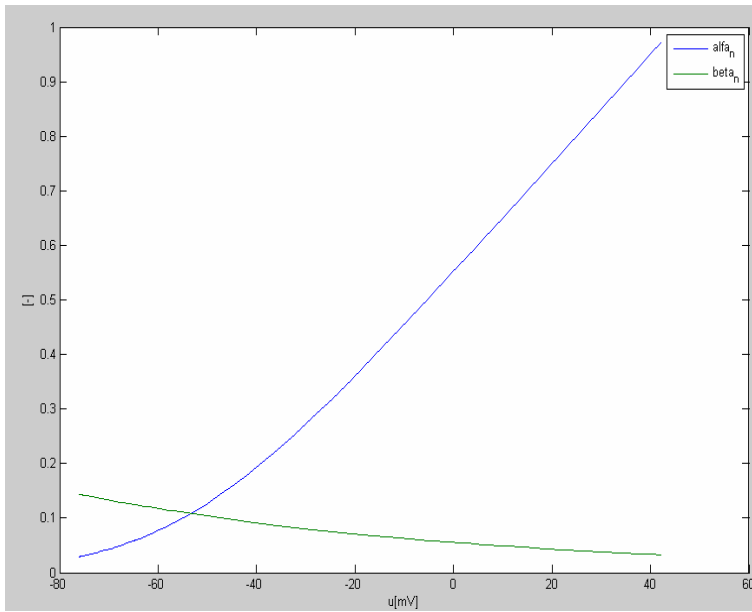
Obr(5.6)

Graf jednotlivých vodivostí. Stimulační proudy puštěny v čase  $t = 20 \text{ ms}$  a  $t = 40 \text{ ms}$

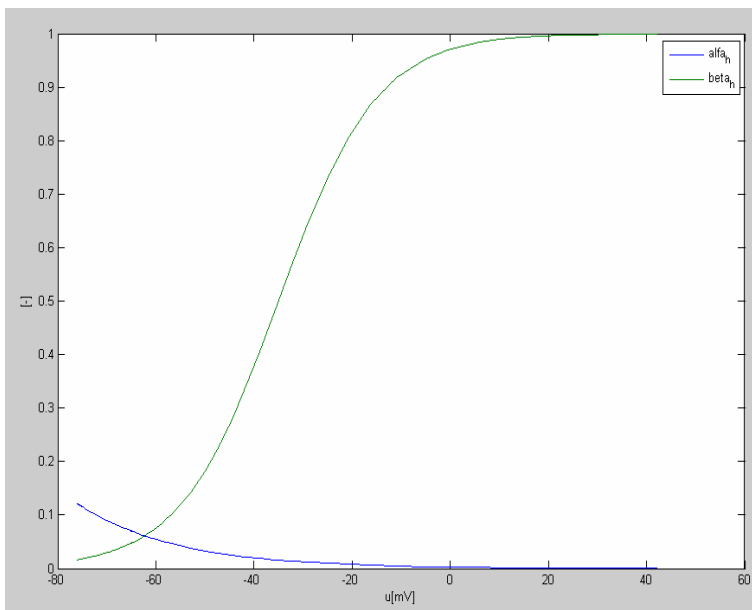


Obr(5.7)

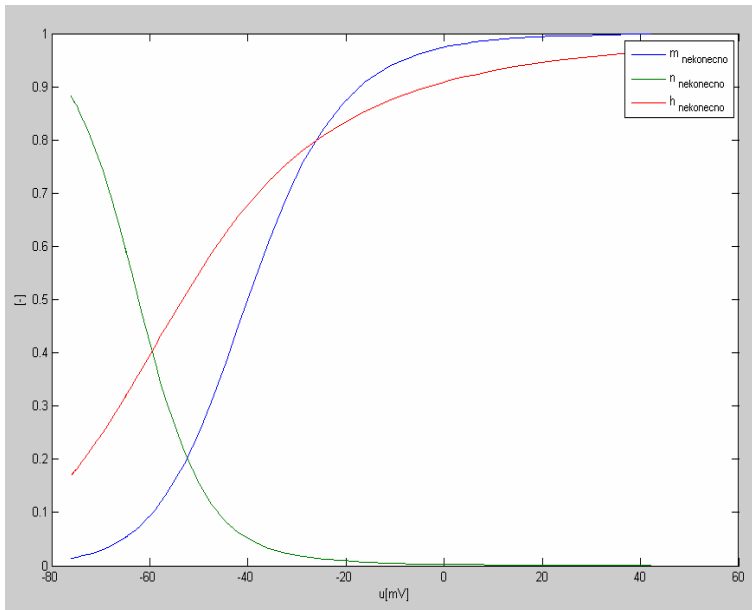
Rychlostní konstanty  $\alpha_m$  a  $\beta_m$



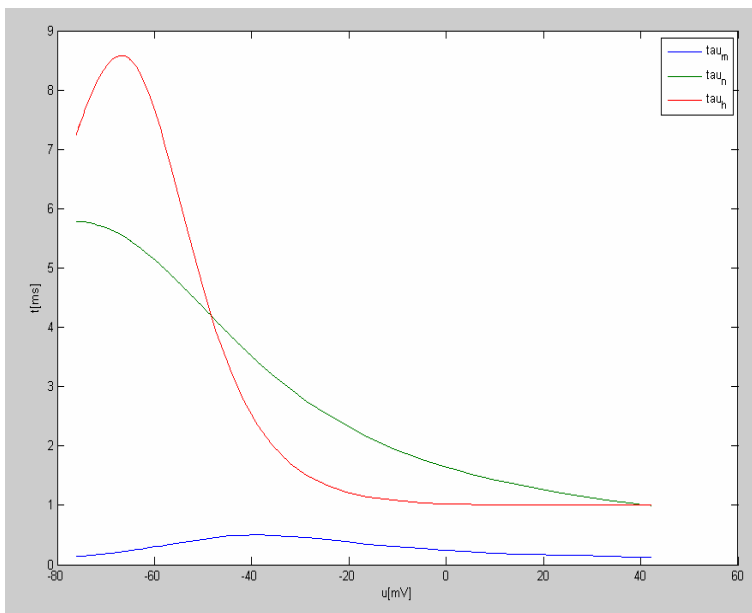
Obr(5.8)  
Rychlostní konstanty  $\alpha_n$  a  $\beta_n$



Obr(5.9)  
Rychlostní konstanty  $\alpha_n$  a  $\beta_n$



Obr(5.10)  
 Bezrozměrné veličiny  $m_{\infty}$   $n_{\infty}$   $h_{\infty}$



Obr(5.11)  
 Časové konstanty  $\tau_m$   $\tau_n$   $\tau_h$

## 6. Popis rovnic Luo-Rudy

Tento model je založen na možnosti změn draslíkové extracelulární koncentrace  $[K]_o$ . Proud  $I_{Na}$  je charakterizován rychlým vzrůstem až k hodnotě  $V_{max} = 400$  V/sec a pomalým zotavením z inaktivace. [2], [5]

### 6.1 Metoda popisu

Hlavní myšlenkou je řešení rovnic formulovaných Hodgkin-Huxley, kde rychlost a změna akčního potenciálu je dána rovnicí

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{1}{C} \cdot (I_i + I_{st})$$

kde C je membránová kapacita,  $I_{st}$  je stimulační proud a  $I_i$  je součet šesti proudů

- $I_{Na}$  - rychlý sodíkový proud
- $I_{Si}$  - pomalý vnitřní vápníkový proud
- $I_K$  - časově závislý vnitřní draslíkový proud
- $I_{K1}$  - časově nezávislý draslíkový proud
- $I_{Kp}$  - rovnovážný draslíkový proud
- $I_b$  - proud pozadí

Pro iontové kanály jsou důležité iontové brány, které jsou v tomto modelu řešeny jako systém osmi nelineárních diferenciálních rovnic. Iontové kanály mění napětí V které následně změní iontové brány a jednotlivé kanály. Jednotlivé složky jsou dány vztahem

$$\frac{dy}{dt} = \frac{1}{\tau_y} \cdot (y_\infty - y)$$

kde

$$\tau_y = 1/(\alpha_y + \beta_y)$$

a

$$y_x = \alpha_y / (\alpha_y + \beta_y)$$

Kde y reprezentuje proměnné jednotlivých bran,  $\tau$  je časová konstanta a  $y_\infty$  je hodnota  $y_x$  v nekonečnu (odpadá závislost na čase) obr(6.11). Konstanty  $\alpha_y$  a  $\beta_y$  jsou napěťové závislé hodnoty. [2], [5]

## 6.2 Popis jednotlivých iontových kanálů

Všechny iontové kanály jsou počítány pro plochu  $1\text{cm}^2$ . Membránová kapacita  $C$  je nastavena na hodnotu  $1\text{ [uF/cm}^2\text{]}$ . Jednotlivé koncentrace iontových kanálů pro Nestrstův (5.10) vzorec jsou nastaveny na hodnoty. [2], [5]

- $[K]_o = 7\text{ [mM]}$
- $[K]_i = 145\text{ [mM]}$
- $[Na]_o = 140\text{ [mM]}$
- $[Na]_i = 18\text{ [mM]}$
- $[Ca]_i = 0.000178\text{ [mM]}$

Ovšem koncentrace  $[Ca]_i$  se mění během akčního potenciálu obr(6.2), ostatní změny nejsou tak dynamicky významné, proto se s nimi v tomto modelu neuvažuje.

Rychlý vstupní proud  $I_{Na}$  obr(6.3) je zde popsán jako součin maximální vodivosti

$\bar{g}_{Na}\text{ [mS/cm}^2\text{]}$  Obr(6.12), aproximované brány  $m\text{ [-]}$  Obr(6.10) třetí mocninou, branou  $h\text{ [-]}$  Obr(6.10) a branou  $j\text{ [-]}$  Obr(6.10) vyskytující se v první mocnině, rozdílem akčního potenciálu  $V\text{ [mV]}$  Obr(6.2) a klidového potenciálu  $E_{Na}\text{ [mV]}$ .

$$I_{Na} = \bar{g}_{Na} \cdot m^3 \cdot h \cdot j \cdot (V - E_{Na})\text{ [uA]} \quad (6.1)$$

kde brána  $m\text{ [-]}$  značí aktivaci kanálu, brána  $h\text{ [-]}$  rychlou inaktivaci, brána  $j\text{ [-]}$  pomalou inaktivaci. Obr(6.13) Napětí  $E_{Na}$  je dáno právě Nerstovým vzorcem (5.10). [2], [5]

Pomalý vstupní vápníkový proud  $I_{Si}$  obr(6.3) je popsán součinem vodivosti  $\bar{g}_{Si}\text{ [mS/cm}^2\text{]}$  Obr(6.12), bránou  $d\text{ [-]}$  Obr(6.10) a  $f\text{ [-]}$  Obr(6.10), které opět vystupují v jednoduché mocnině. Dále rozdílem akčního potenciálu  $V\text{ [mV]}$  a klidového potenciálu  $E_{Si}\text{ [mV]}$ . Potenciál  $E_{Si}$  je dán jako součin konstant a logaritmického vyjádření vápníkové koncentrace  $[Ca]_i\text{ [mM]}$  Obr(6.10).

Tedy

$$I_{Si} = \bar{g}_{Si} \cdot d \cdot f \cdot (V - E_{Si})\text{ [uA]} \quad (6.2)$$

$$E_{Si} = 7.7 - 13.0287 \cdot \ln [Ca]_i, [\text{mV}] \quad (6.3)$$

Dalším proudem zúčastněným v tomto modelu je proud  $I_K$  - časově závislý vnitřní draslíkový proud obr(6.4). [2], [5]

Opět je popsán jako součin vodivosti  $\bar{g}_K$  [mS/cm<sup>2</sup>] Obr(6.12), branou  $X$  [-] Obr(6.12), rovnicí  $X_i$  [-]. A opět rozdílem akčního potenciálu  $V$  [mV] a klidového potenciálu  $E_K$  [mV].

Rovnice pro proud  $I_K$  vede na tvar

$$I_K = \bar{g}_K \cdot X \cdot X_i \cdot (V - E_K) \text{ [uA]} \quad (6.4)$$

Kde vodivost  $\bar{g}_K$  závisí na koncentraci  $[K]_o$  a to podle vzorce

$$\bar{g}_K = 0.282 \cdot \sqrt{\frac{[K]_o}{5.4}} \text{ [mS]} \quad (6.5)$$

Klidový potenciál  $E_K$  [mV] je počítám podle vzorce

$$E_K = \frac{RT}{F} \cdot \ln\left(\frac{[K]_o + PR_{NaK} \cdot [Na]_o}{[K]_i + PR_{NaK} \cdot [Na]_i}\right) \quad (6.5)$$

Kde  $PR_{NaK}$  je hodnota sodíko-draslíkové pumpy.

Časově nezávislý sodíkový proud  $I_{K1}$  [uA] obr(6.5) popisuje rovnice

$$I_{K1} = \bar{g}_{K1} \cdot K1_x \cdot (V - E_{K1}) \text{ [uA]} \quad (6.6)$$

Kde vodivost  $\bar{g}_{K1}$  [mS] Obr(6.12) je dána podle vzorce

$$\bar{g}_{K1} = 0.6047 \cdot \sqrt{\frac{[K]_o}{5.4}} \text{ [mS]} \quad (6.7)$$

opět klidový potenciál  $E_{K1}$  [mV] je dán Nerstovým vzorcem, brána  $K1_x$  [-] závisí na extracelulární koncentraci draslíku. [2], [5]



Rovnice u rovnovážného draslíkového proudu  $I_{Kp}[uA]$  obr(6.6) je dána jako součin vodivosti  $\bar{g}_{Kp}$  Obr(6.12) s napěťově závislou hodnotou  $K_p$  a rozdílu akčního potenciálu  $V[mV]$  a klidového potenciálu  $E_{Kp}[mV]$ . [2], [5]

Tedy

$$I_{Kp} = \bar{g}_{Kp} \cdot K_p \cdot (V - E_{Kp}) [uA] \quad (6.8)$$

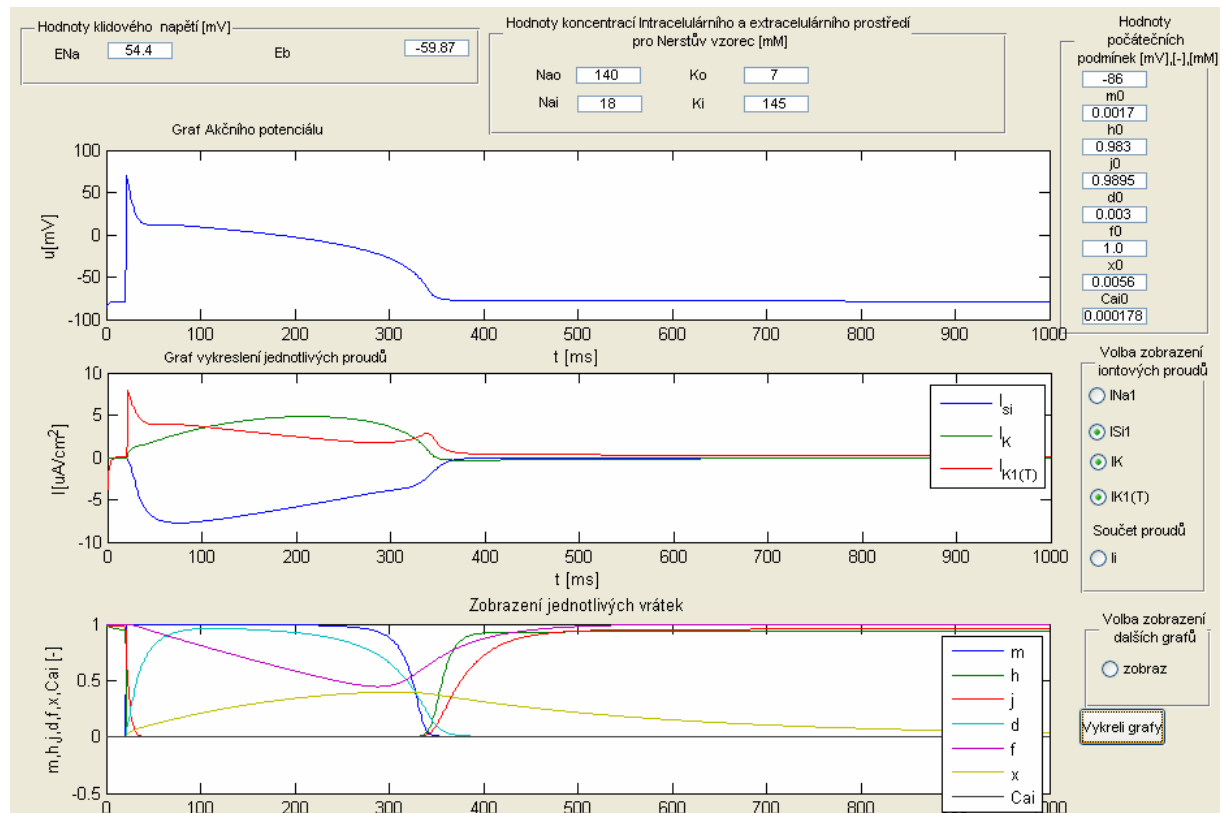
Hodnota  $E_{Kp}$  je však rovna hodnotě  $E_{K1}$

Proud  $I_b [uA]$  obr(6.5) počítáme jako součin vodivosti  $\bar{g}_b$  Obr(6.12) a rozdílu akčního potenciálu  $V[mV]$  a klidového napětí  $E_b [mV]$ .

Pokud těchto šest rovnic sečteme do jedné rovnice  $I_i [uA]$  dostaneme celkový proud, který použijeme pro popis akčního potenciálu na komorových srdečních buňkách. [2], [5]

$$I_i = I_{Na} + I_{Si} + I_K + I_{K1} + I_{Kp} + I_b \quad (6.8)$$

### 6.3 Realizace uživatelského prostředí GUI



*Obr(6.1)*  
*Panel uživatelského prostředí GUI.*

V programu MATLAB 7.6.0 (R2008a) bylo realizováno uživatelské prostředí. V tomto prostředí je pomocí jednoduchých funkcí možná změna parametrů ovlivňující odezvu na stimulační proud.

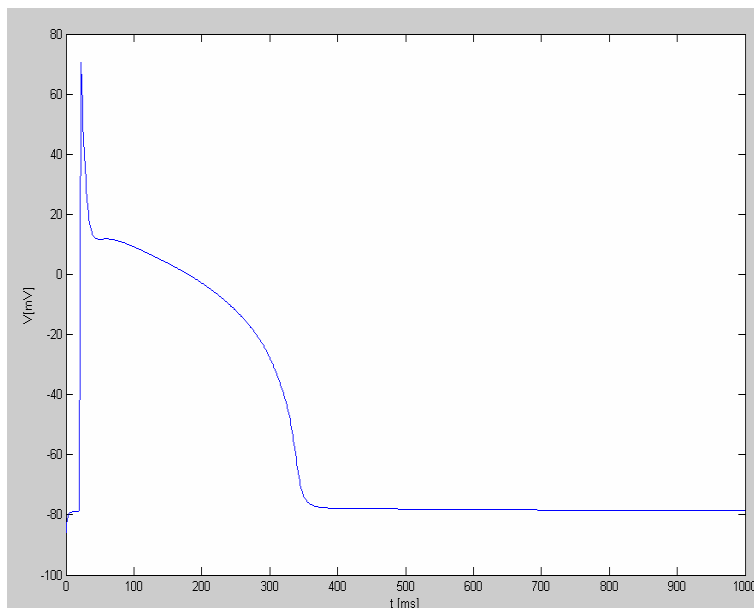
Uživatel má možnost libovolně měnit hodnoty klidového potenciálu, hodnoty jednotlivých vodivostí vystupujících v rovnicích pro model Luo-Rudy. A to jak přímou změnou hodnot klidového potenciálu, tak pomocí hodnot koncentrací vystupujících v Nesrtově vzorci. Dále počáteční podmínky.

V prvním grafu se standartně zobrazuje průběh akčního potenciálu, v druhém se zobrazují průběhy jednotlivých proudů, ovšem je možné měnit zobrazení pomocí panelu: “Volba zobrazení iontových proudů.” Zde je možnost nastavit zobrazení jak jednotlivých proudů, tak kombinaci všech proudů vyskytujících se v rovnicích HH. V třetím grafu se standartně zobrazují jednotlivé brány vystupující v modelu Luo-Rudy.

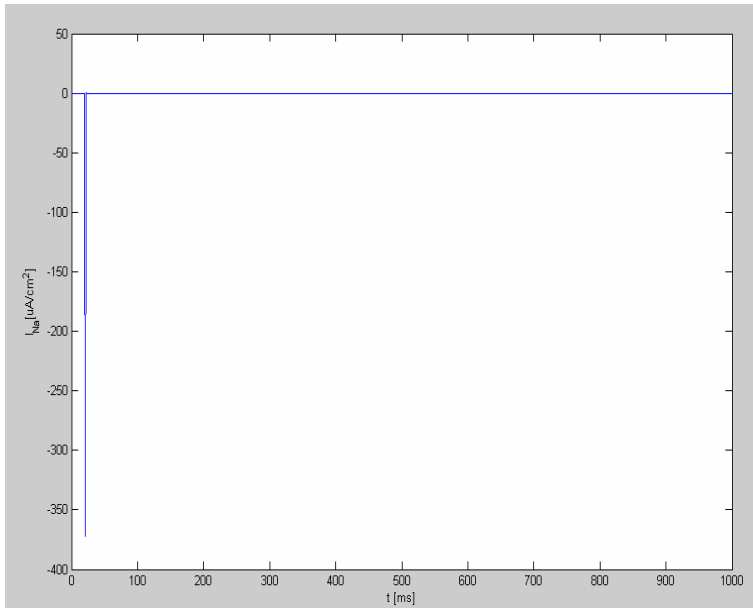
Pomocí panelu “Volba zobrazení dalších grafů” je možné zobrazit grafy (6.2-6.13). Tyto grafy se zobrazí v nových oknech.

Po zadání všech požadavků se proces spustí tlačítkem “Vykresli graf

### **6.3 Výsledek simulace rovnic modelu Luo-Rudy**

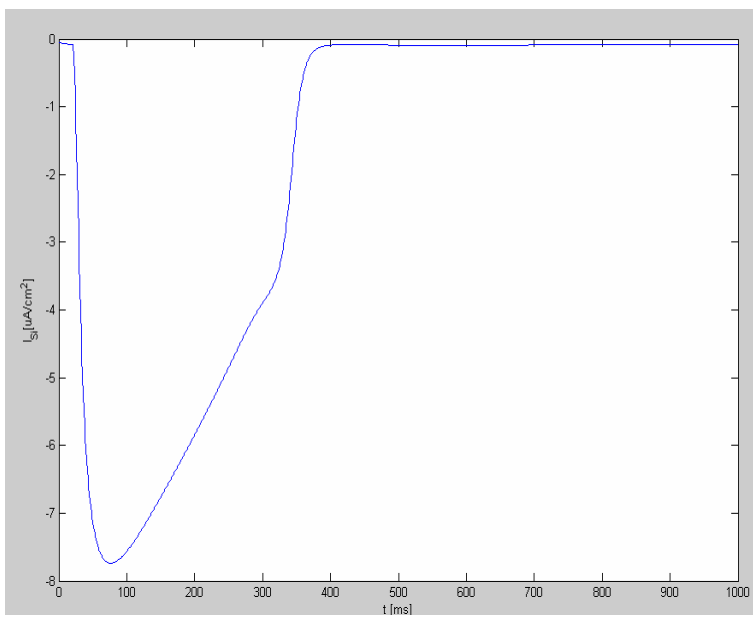


*Obr(6.2)*  
*Akční potenciál. Stimulační proudy puštěn v čase  $t = 20ms$*



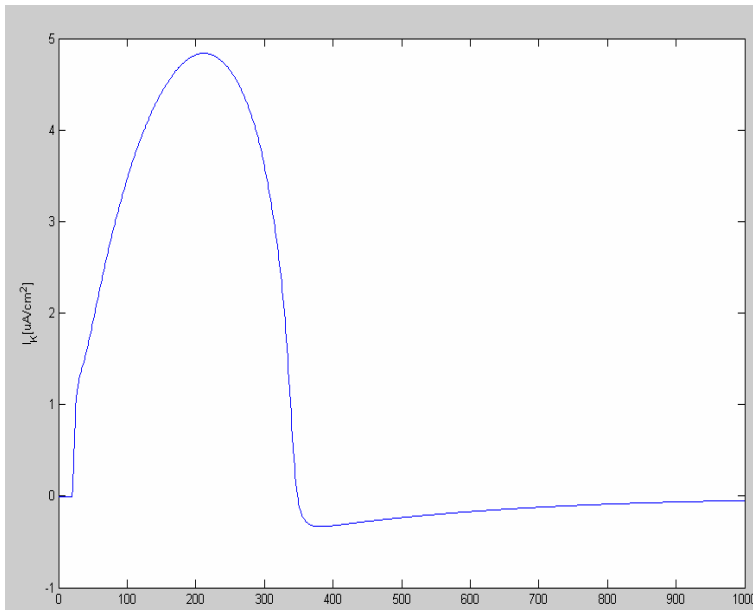
Obr(6.3)

Rychlý sodíkový proud. Stimulační proudy puštěn v čase  $t = 20ms$



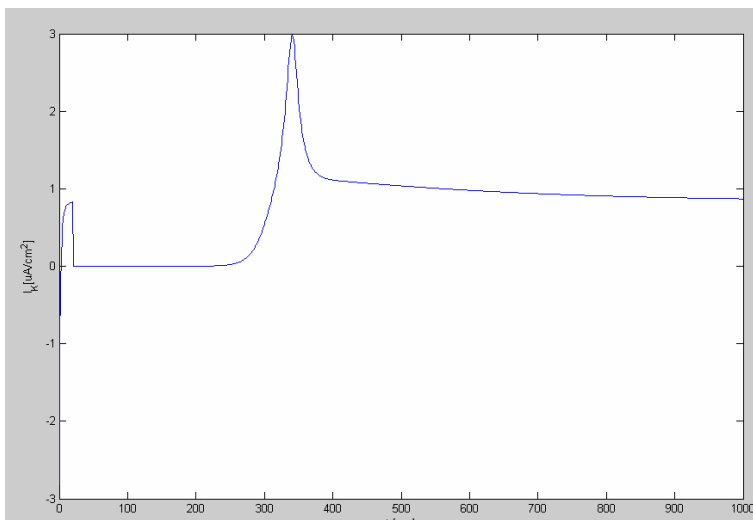
Obr(6.4)

Pomalý vápníkový proud. Stimulační proudy puštěn v čase  $t = 20ms$



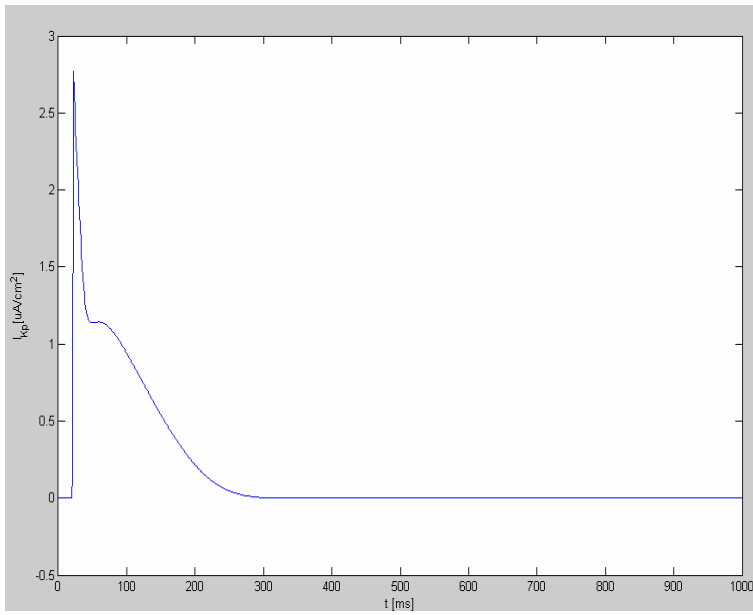
*Obr(6.5)*

*Časově závislý vnitřní draslíkový proud. Stimulační proudy puštěn v čase  $t = 20ms$*



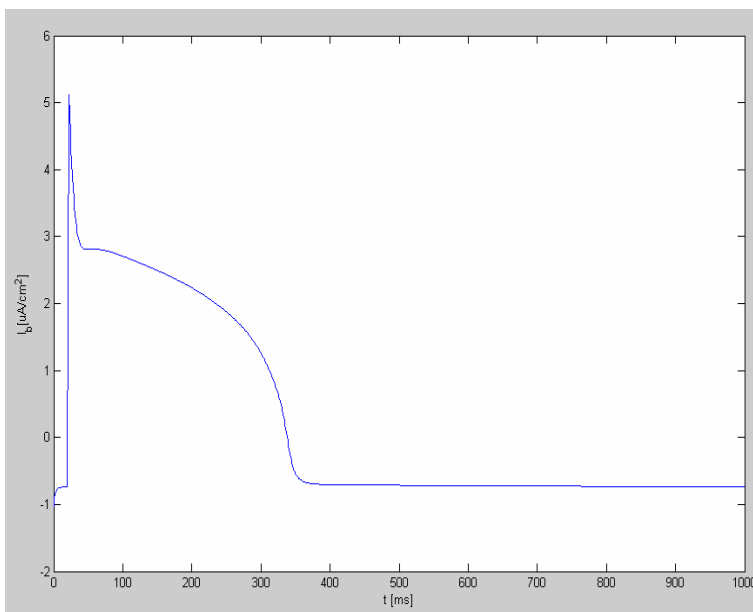
*Obr(6.6)*

*Časově závislý vnitřní draslíkový proud. Stimulační proudy puštěn v čase  $t = 20ms$*



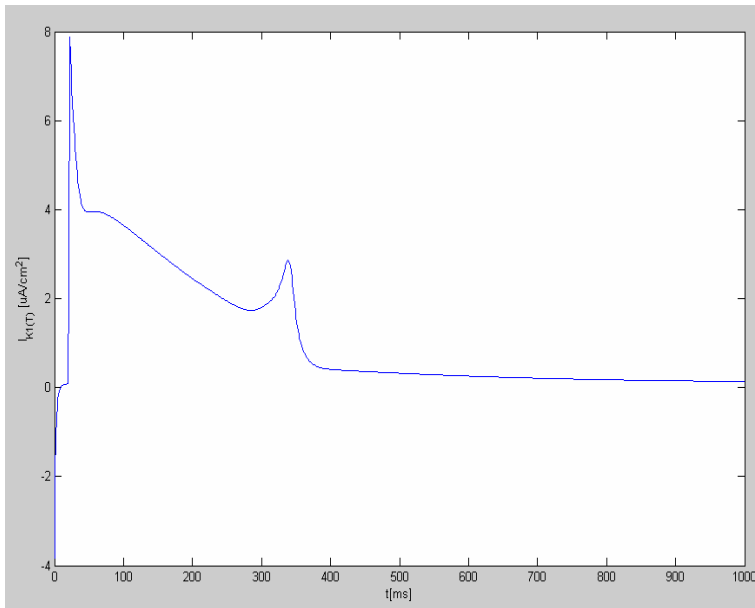
Obr(6.7)

Rovnovážný draslíkový proud. Stimulační proudy puštěn v čase  $t = 20ms$



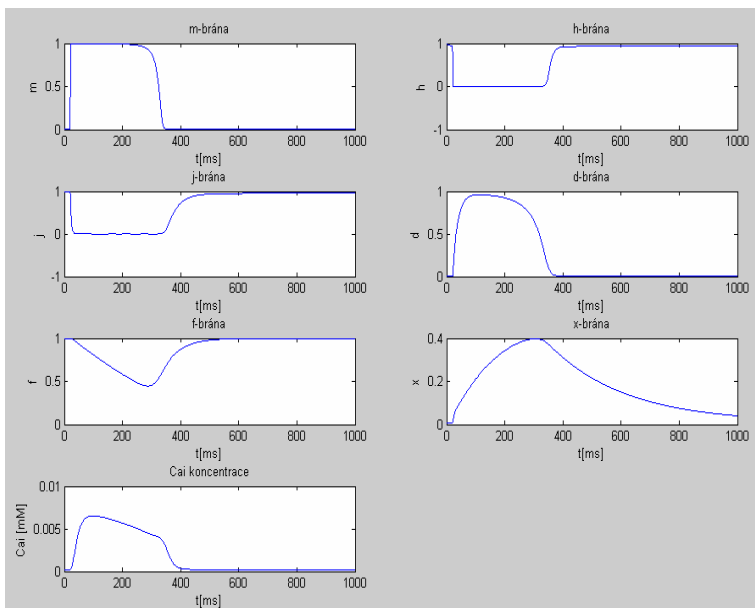
Obr(6.8)

Proud pozadí. Stimulační proudy puštěn v čase  $t = 20ms$



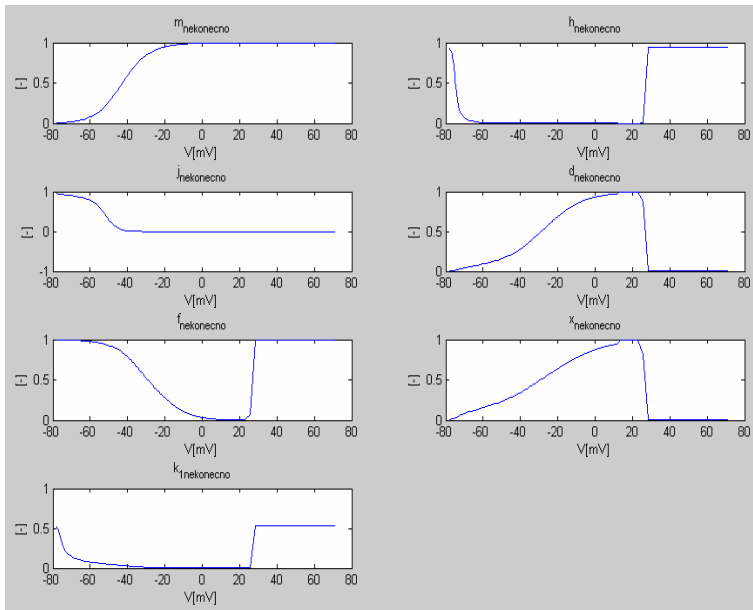
Obr(6.9)

Součet časově nezávislých proudů  $I_{K1} + I_{kp} + I_b$ . Stimulační proudy puštěn v čase  $t = 20ms$

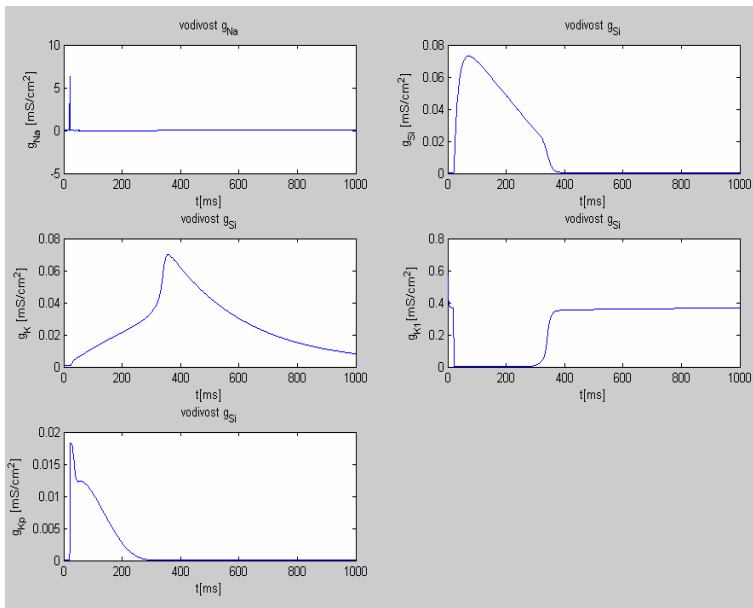


Obr(6.10)

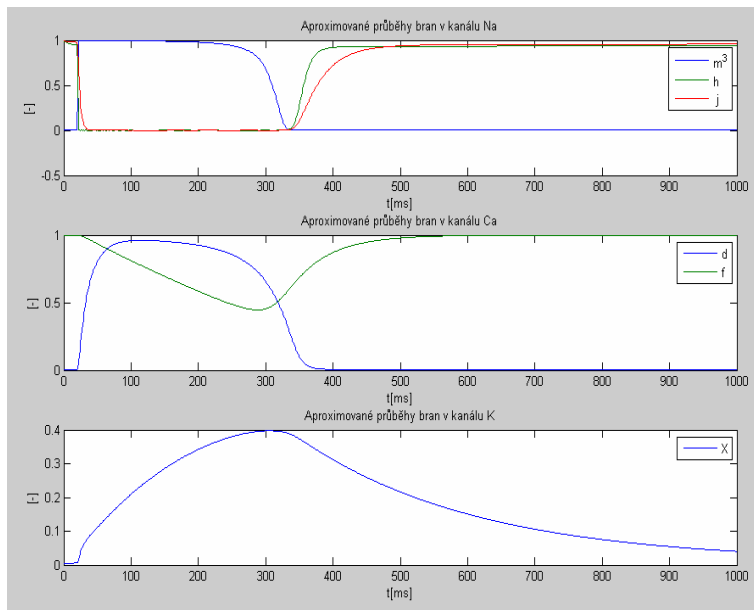
Jednotlivé brány vystupující v rovnicích Luo-Rudy.  
Koncentrace vápníkového kanálu



Obr(6.11)  
 Bezrozměrné veličiny  $m_\infty$   $h_\infty$   $j_\infty$   $d_\infty$   $f_\infty$   $x_\infty$   $k1_\infty$



Obr(6.12)  
 Jednotlivé vodivosti vystupující v rovnicích Luo-Rudy.



**Obr(6.13)**  
*Aproximované průběhy bran v jednotlivých kanálech.*



## 7. Závěr

Cílem této bakalářské práce bylo popsat historii a současný stav modelování iontových proudů izolovaných srdečních buněk. Dále popsat metody měření a samotná simulace dvou modelů. Základní model z roku 1952 Hodgking,Huxley a následně model z roku 1991 Luo-Rudy.

První simulací byl model Hodgking,Huxley.Tuto simulaci popisuje kapitola pět.Je zde také jednoduché uživatelské prostředí a jednotlivé grafy.Druhou simulací byl model Luo-Rudy (1991),která popisuje elektrické děje komorové srdeční buňky. Opět bylo vytvořeno uživatelské prostředí.

Tato práce může být základem k dalším modelům. Některé tyto modely se skládají až z několika desítek rovnic. Také jako učební pomůcka.

## 8. Seznam použité literatury

[1] J. Kofránek, M. Mateják, P. Privitzer, M. Tribula.: KAUZÁLNÍ NEBO AKAUZÁLNÍ MODELOVÁNÍ: DŘINU LIDEM NEBO DŘINU STROJŮM  
s. 1-15.

[2] LUO, CH., RUDY, Y.: A Model of the Ventricular Cardiac Action Potential. Depolarization, Repolarization, and their interaction. Circulation Research, 1991, vol. 68, s. 1501-1526.

[3] NOBLE, D.: From the Hodgkin-Huxley axon to virtual heart, J. Physiol., 2007, vol. 580, s. 15-22.

[4] ŠIMURDA, J.: Bioelektrické jevy I. Brno: Akademické nakladatelství CERM, 1995, ISBN 80-85867-64-8

[5] Prof. RNDr. František Vyskočil, DrSc.: POZNÁMKY K IONTOVÉ TEORII DRÁŽDIVOSTI A SYNAPTICKÉHO PŘENOSU  
2002

[6] NELSON, RINZEL.: The Hodgkin-Huxley Model