



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΣΤΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

Προσομοίωση Φυσιολογικών Συστημάτων

Εργαστηριακή Αναφορά 2

Θέμα: Εισαγωγή στην Υπολογιστική Νευροεπιστήμη

Στοιχεία Φοιτητή: Ονοματεπώνυμο: Αναστάσιος Παπαζαφειρόπουλος

Αριθμός Μητρώου: 03118079

Ακαδημαϊκό έτος: 2022-2023

Πρακτική Εξάσκηση:

Σύμφωνα με τον εργαστηριακό οδηγό οι τιμές των παραμέτρων που επιλέγονται είναι:

$$\{a = 1, b = 8, c = 0, d = 7, e = 9\}$$

$$P1.2 = 41.2 \text{ mV}$$

$$P1.3 = 9,85 \%$$

$$P1.4 = -1 \text{ mV}$$

$$P2.2 = -47,5 \text{ mV}$$

$$P2.3 = -39,3 \text{ mV}$$

$$P3.3 = 68 \text{ nA}$$

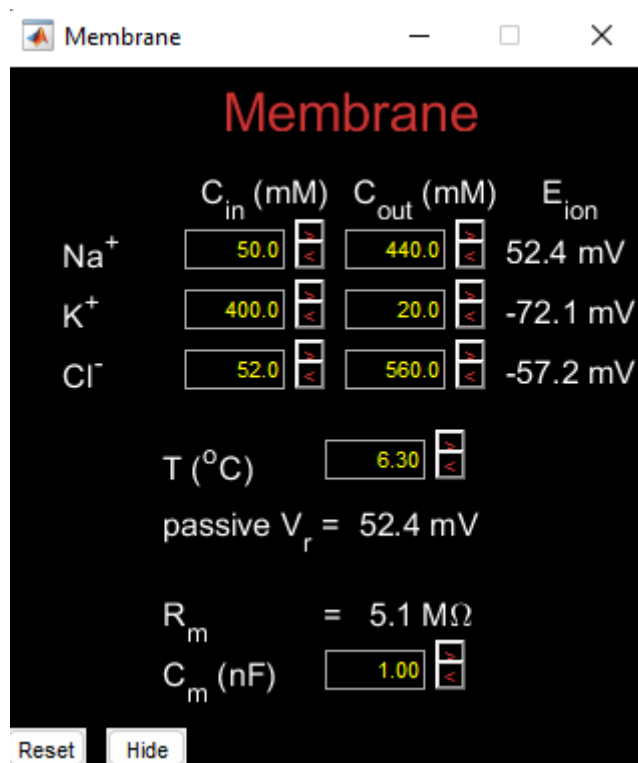
$$P3.4 = -5,05 \text{ nA}$$

$$P4.3 = -45 \text{ mV}$$

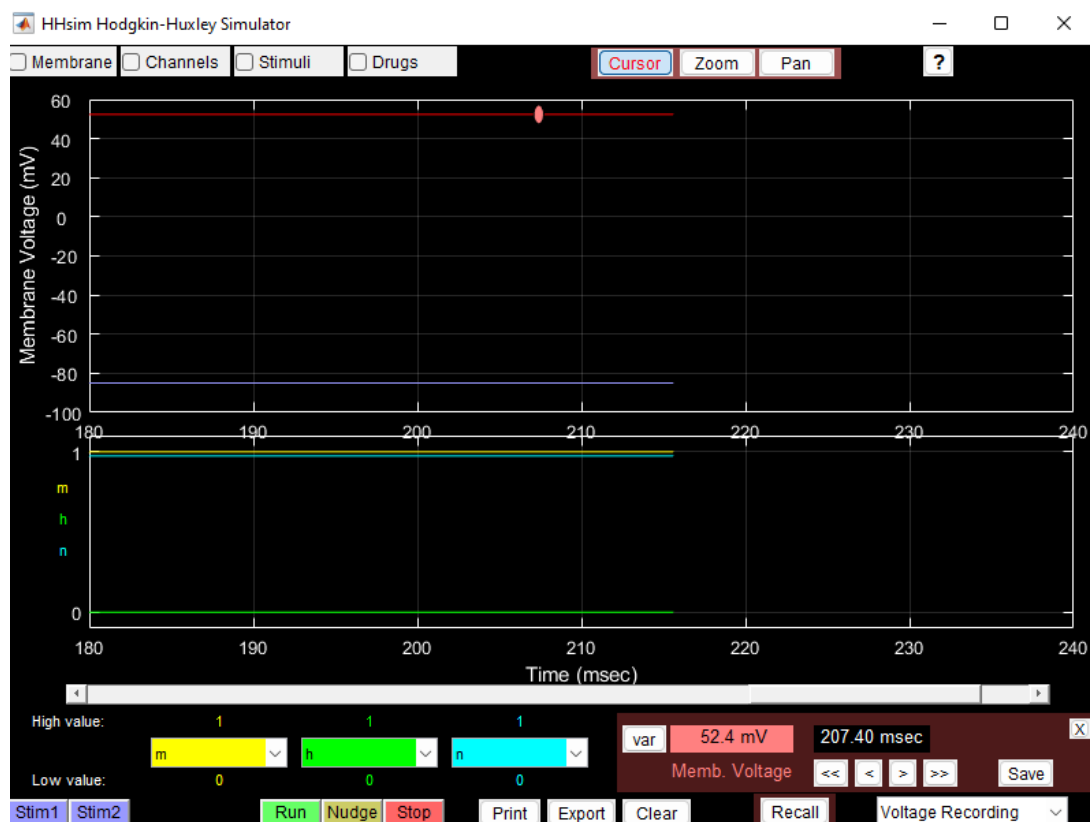
$$P5.4 = 1 \text{ ms}$$

Δυναμικό Ηρεμίας:

Αφού απενεργοποιήσαμε όλα τα κανάλια, εκτός από το πρώτο (Παθητικό Na^+), έγινε εκτέλεση της προσομοίωσης και επιβεβαιώθηκε ότι η τιμή στα άκρα της μεμβράνης V_r γίνεται 52.4 mV στη μόνιμη κατάσταση.



Εικόνα 1: Αρχικές συνθήκες παραθύρου membrane



Εικόνα 2: Αποτέλεσμα προσομοίωσης μετά την απενεργοποίηση καναλιών για τις αρχικές συνθήκες

Ερώτηση 1:

Για να προβλέψουμε θεωρητικά την επίδραση της εξωτερικής συγκέντρωσης του Na^+ , θα χρησιμοποιήσουμε την εξίσωση του Nerst:

$$E_x = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[X]_o}{[X]_i} \quad (1), \text{ όπου:}$$

$$R = 8,314 \text{ m}^2 \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-2} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1} \text{ (παγκόσμια σταθερά των αερίων)}$$

$$T = 6,30 \text{ }^\circ\text{C} = 279,3 \text{ K (θερμοκρασία σε Kelvin)}$$

$$F = 96.485 \text{ C} \cdot \text{mol}^{-1} \text{ (σταθερά Faraday)}$$

$$z = +1 \text{ (φορτίο } \text{Na}^+)$$

$$[X]_o = C_{out}$$

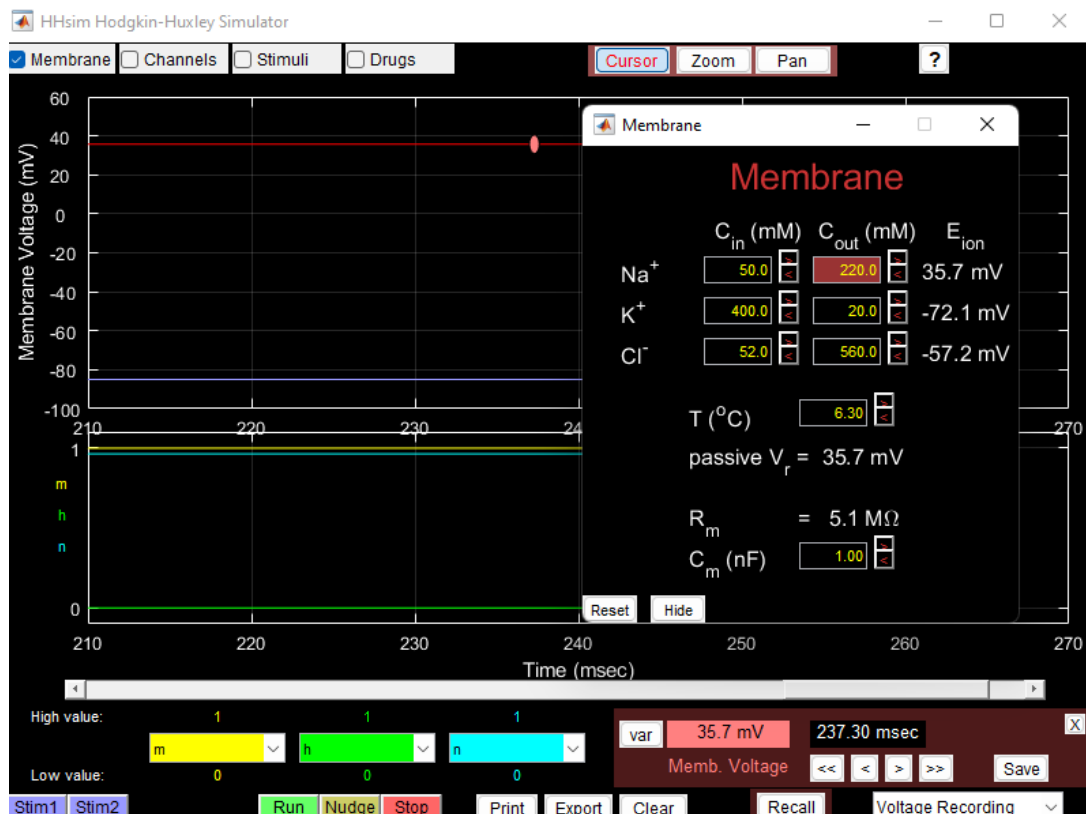
$$[X]_i = C_{in} = 50 \text{ mV}$$

Όπως βλέπουμε, ο μόνος παράγοντας που μεταβάλλεται είναι το C_{out} , με $C_{out}^2 = C_{out}^1/2$, όπου: $C_{out}^1 = 440 \text{ mV}$. Άρα:

$$\frac{E_x^2}{E_x^1} = \frac{\frac{RT}{zF} \ln \frac{C_{out}^1}{2}}{\frac{RT}{zF} \ln \frac{C_{out}^1}{[X]_i}} = \frac{\ln \frac{C_{out}^1}{2}}{\ln \frac{C_{out}^1}{[X]_i}} = \frac{\ln \left(\frac{1}{2} \frac{C_{out}^1}{[X]_i} \right)}{\ln \frac{C_{out}^1}{[X]_i}} = \frac{\ln \frac{1}{2} + \ln \frac{C_{out}^1}{[X]_i}}{\ln \frac{C_{out}^1}{[X]_i}} = \frac{\ln \frac{1}{2} + \ln \frac{0.44}{0.05}}{\ln \frac{0.44}{0.05}} \cong 0.6813.$$

Συνεπώς, θα είναι: $E_x^2 = 0.6813 \cdot E_x^1 = 35.7 \text{ mV}$.

Παρακάτω παρουσιάζονται και τα αποτελέσματα της προσομοίωσης:



Εικόνα 3: Αποτέλεσμα προσομοίωσης μετά των υποδιπλασιασμό της εξωτερικής συγκέντρωσης του Na^+ .

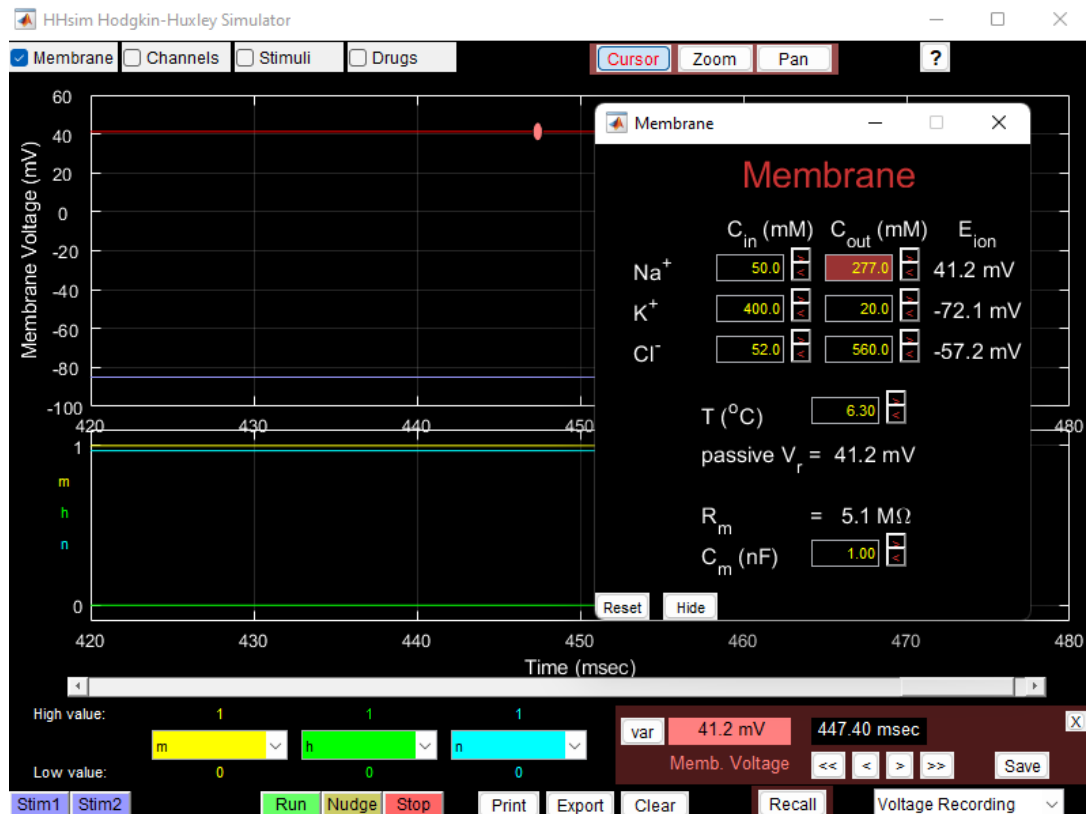
Παρατηρούμε ότι τα αποτελέσματα της προσομοίωσης ταυτίζονται με τη θεωρητική πρόβλεψη.

Ερώτηση 2: ($P1.2 = 41.2 \text{ mV}$)

$$V_r = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[X]_o}{[X]_i} \rightarrow [X]_o = [X]_i \cdot \exp \left\{ \frac{zFV_r}{RT} \right\} =$$

$$0.05 \exp \left\{ \frac{1 \cdot 96.485 \cdot 0.0412}{8.314 \cdot 279.3} \right\} \cong 0.277 \text{ M} = 277 \text{ mM}$$

Το αποτέλεσμα επαληθεύεται από τον προσομοιωτή, όπως φαίνεται παρακάτω:

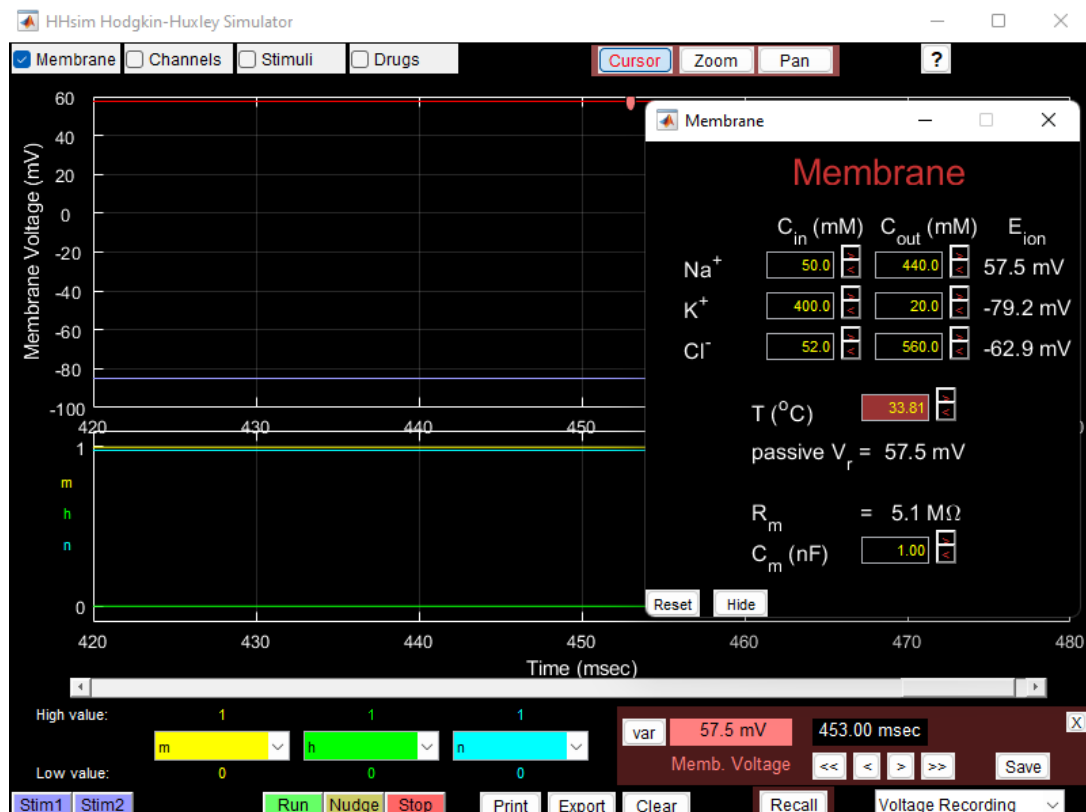


Εικόνα 4: Αποτέλεσμα προσομοίωσης για να επιτευχθεί $V_r = 41,2 \text{ mV}$

Ερώτηση 3: (P1.3 = 9,85 %)

Όπως βλέπουμε στην εξίσωση του Nerst (1), τα μεγέθη T και $V_r (=E_x)$ είναι ανάλογα. Αυτό σημαίνει πως για να αυξηθεί το V_r κατά 9,85 %, πρέπει η θερμοκρασία να αυξηθεί κι αυτή κατά το ίδιο ποσοστό. Άρα, για να γίνει το $V_r = 57,5614$ πρέπει η θερμοκρασία να γίνει περίπου ίση με 306.81 K (33.81 °C).

Το αποτέλεσμα επαληθεύεται από τον προσομοιωτή, όπως φαίνεται παρακάτω:



Εικόνα 5: Αποτέλεσμα προσομοίωσης με $T = 33.81\text{ }^{\circ}\text{C}$

Σχόλιο: Η μικρή απόκλιση οφείλεται σε μια μικρή προσέγγιση στον θεωρητικό υπολογισμό.

Ερώτηση 4: ($P1.4 = -1\text{ mV}$)

Όπως βλέπουμε στην εξίσωση του Nerst (1), οι μόνοι μεταβλητοί παράγοντες είναι: η θερμοκρασία, η εσωτερική και η εξωτερική συγκέντρωση του ιόντος. Αυτοί είναι και οι βασικοί παράγοντες που συμμετέχουν στη διαμόρφωση της τελικής τιμής του V_r . Επιλέγοντας το κανάλι του Na^+ , έπειτα από διαδοχικές δοκιμές στον προσομοιωτή πετύχαμε $V_r = -1\text{ mV}$ για τιμές: $T = 298\text{ K}$ ($=25\text{ }^{\circ}\text{C}$), $C_{\text{out}} = 48\text{ mM}$.



Εικόνα 6: Αποτέλεσμα προσομοίωσης για επίτευξη $V_r = -1$ mV

Σχόλιο1: Επιλέξαμε να μη μεταβάλλουμε και το C_{in} , καθώς είναι μια παράμετρος που και στην πράξη δυσκολότερα μεταβάλλεται.

Σχόλιο2: Σχετικά με την ακρίβεια του προσομοιωτή παρατηρούμε ότι στο παράθυρο της μεμβράνης (ακρίβεια ενός δεκαδικού ψηφίου) επιτυγχάνεται το επιθυμητό αποτέλεσμα, όμως με βάση την ένδειξη του cursor η ακριβέστερη τιμή είναι -1.05 mV για τις συγκεκριμένες τιμές παραμέτρων.

Δυναμικό Μεμβράνης

Ερώτηση 1:

Η εξίσωση παράλληλης αγωγιμότητας για το δυναμικό ηρεμίας σαν συνάρτηση του δυναμικού ισορροπίας και των αγωγιμοτήτων των καναλιών είναι:

$$E = \frac{E_{Na}G_{Na} + E_KG_K + E_{Cl}G_{Cl}}{G_{Na} + G_K + G_{Cl}} \quad (2), \text{ όπου:}$$

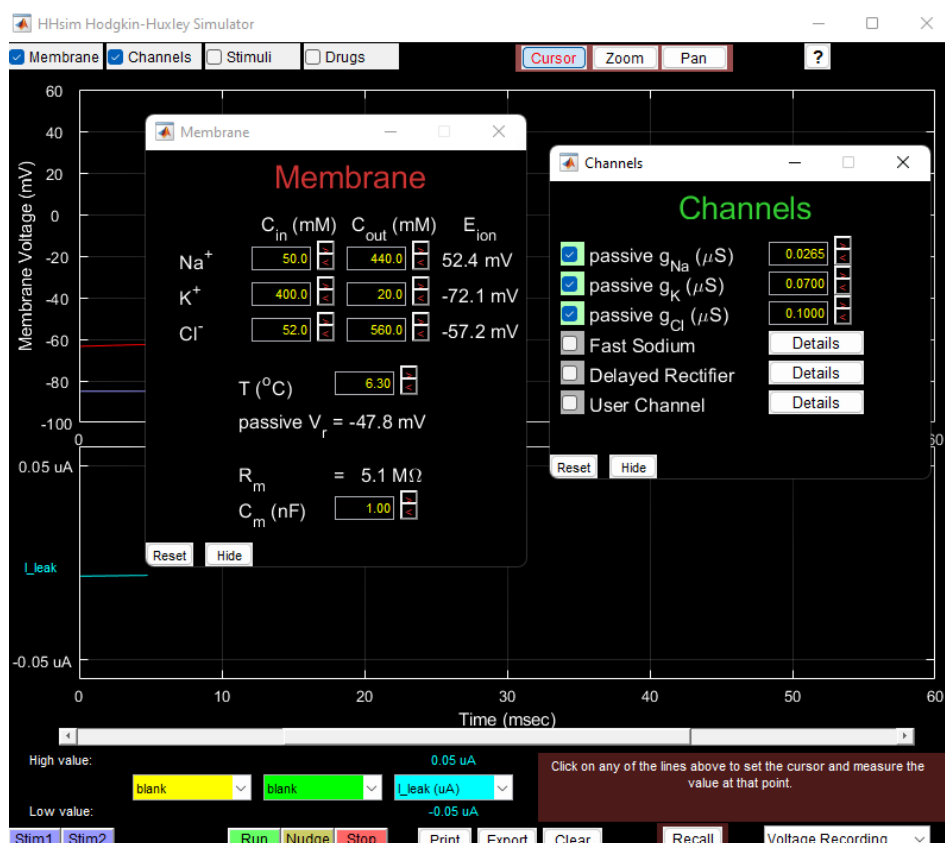
E : το δυναμικό ηρεμίας, E_i : δυναμικό ισορροπίας του αντίστοιχου ιόντος i ,
 G_i : η αγωγιμότητα του αντίστοιχου ιόντος i .

Από τον προσομοιωτή έχουμε τις τιμές:

{ $E_{Na} = 52.4\text{mV}$, $E_K = -72.1\text{mV}$, $E_{Cl} = -57.2\text{mV}$, $G_{Na} = 0.0265\mu\text{S}$, $G_K = 0.07\mu\text{S}$, $G_{Cl} = 0.1\mu\text{S}$ }. Αντικαθιστώντας στην εξίσωση (2), προκύπτει:

$$E = \frac{52.4 \cdot 0.0265 - 72.1 \cdot 0.07 - 57.2 \cdot 0.1}{0.1965} \cong -47.73 \text{ mV}$$

Το αποτέλεσμα επαληθεύεται από τον προσομοιωτή, όπως φαίνεται παρακάτω:



Εικόνα 7: Αποτέλεσμα προσομοίωσης για υπολογισμό $V_r (=E)$

Σχόλιο: Κατά μικρή προσέγγιση η θεωρητική πρόβλεψη ταυτίζεται με το αποτέλεσμα του προσομοιωτή.

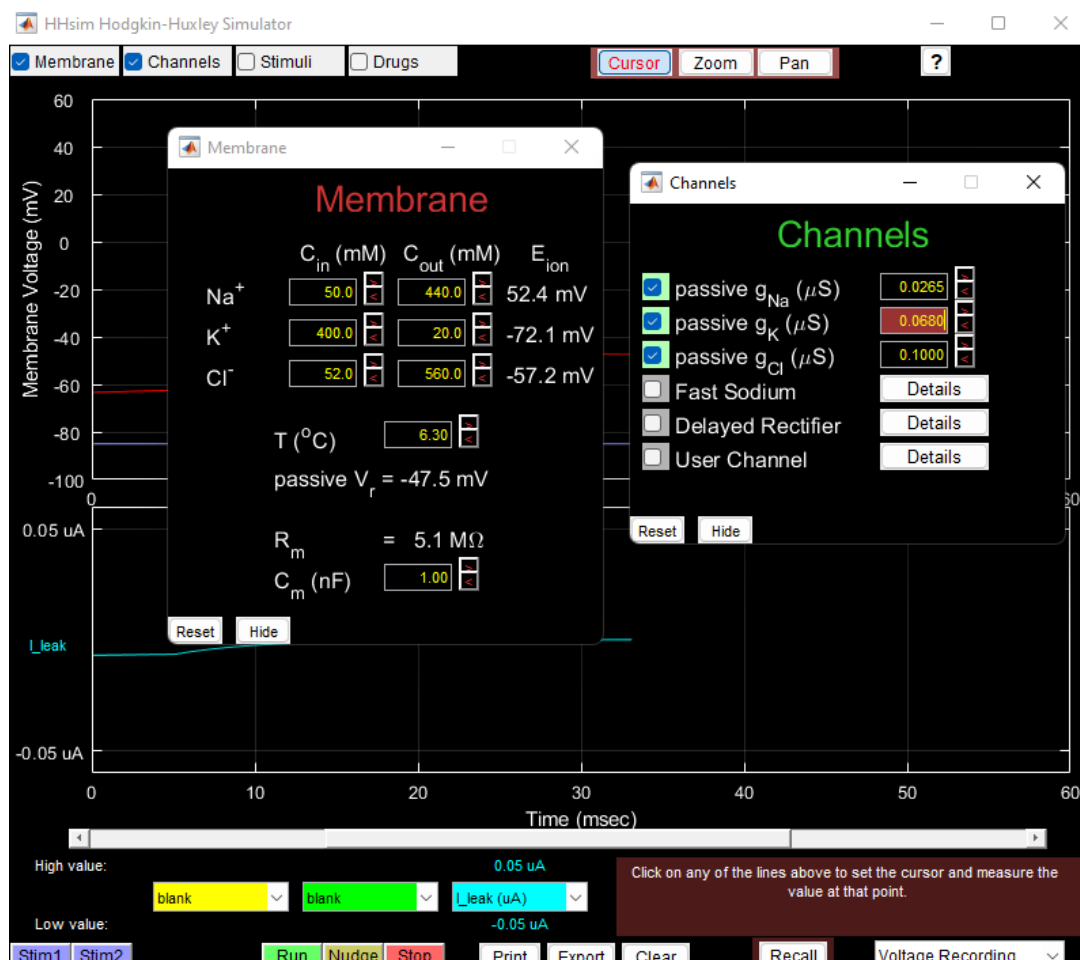
Ερώτηση 2: ($P2.2 = -47,5 \text{ mV}$)

Λύνοντας την εξίσωση (2) ως προς G_K , προκύπτει:

$$G_K = \frac{1}{1 - \frac{E_K}{E}} \left(1 - \frac{E_{Na}G_{Na} + E_{Cl}G_{Cl}}{E} - G_{Na} - G_{Cl} \right), \text{ οπότε για } E = V_r = -47.5 \text{ mV}$$

και αμετάβλητες τις υπόλοιπες τιμές, είναι: $G_K = 0.068$.

Το αποτέλεσμα επαληθεύεται από τον προσομοιωτή, όπως φαίνεται παρακάτω:

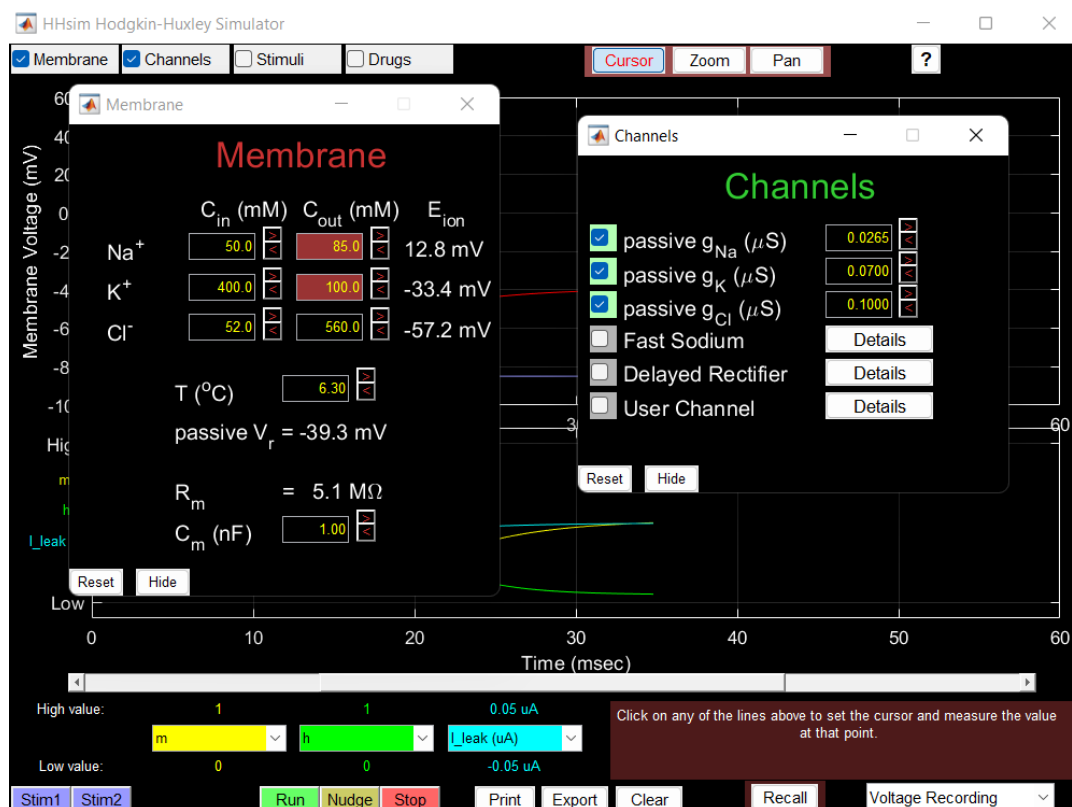


Εικόνα 8: Αποτέλεσμα προσομοίωσης για υπολογισμό $V_r = -47.5 \text{ mV}$

Σχόλιο: Το αποτέλεσμα υπολογίστηκε με ακρίβεια τριών δεκαδικών ψηφίων, γιατί αν είχε υπολογιστεί με ακρίβεια 2, όπως ζητείται, δεν θα υπήρχε καμία μεταβολή στο πρόγραμμα και δε θα μπορούσε να επιτευχθεί η ζητούμενη τιμή.

Ερώτηση 3: ($P2.3 = -39,3 \text{ mV}$)

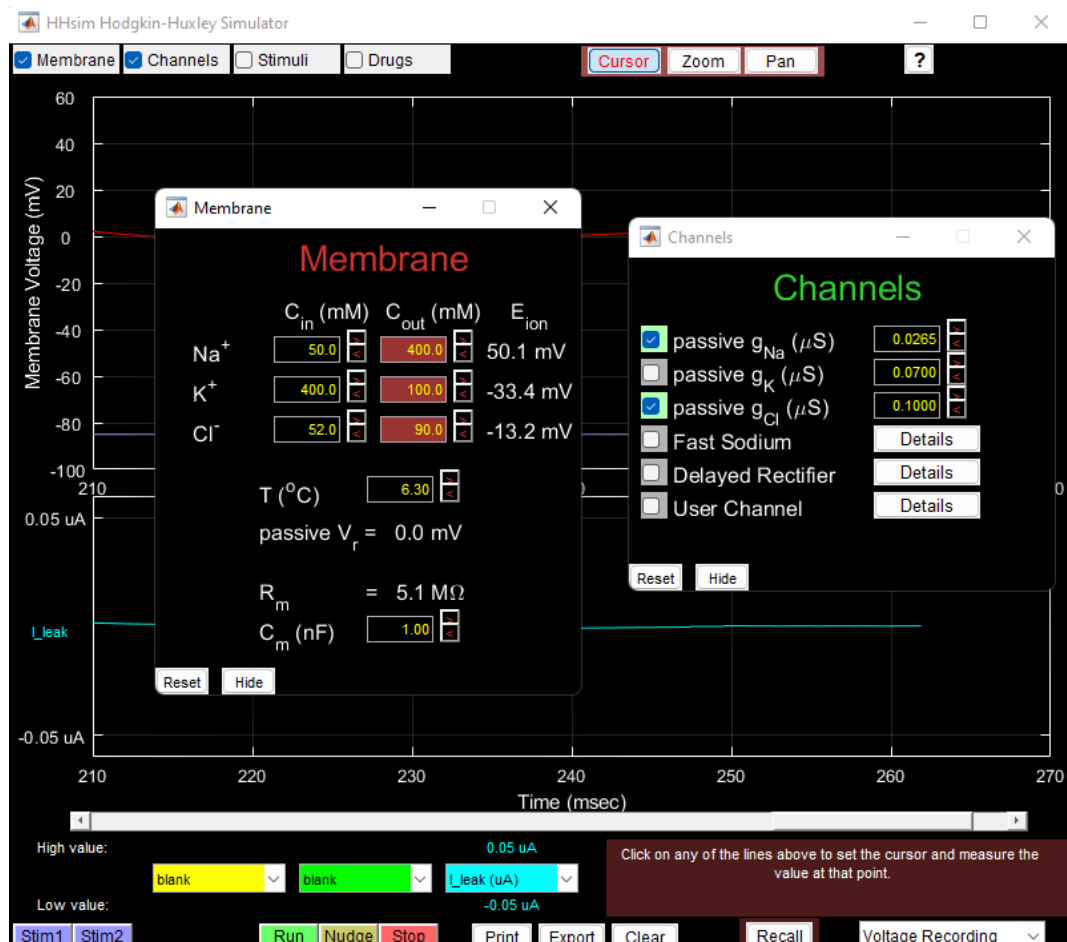
Θέλουμε $V_r = -39.3 \text{ mV}$. Με διαδοχικές εναλλαγές τιμών στον προσομοιωτή επιτύχαμε το επιθυμητό αποτέλεσμα με τις συγκεντρώσεις: $\{C_{\text{out, Na}} = 85 \text{ mM}, C_{\text{out, K}} = 100 \text{ mM}\}$ (το $C_{\text{out, Cl}}$ δεν μεταβλήθηκε), όπως φαίνεται και παρακάτω:



Εικόνα 9: Αποτέλεσμα προσομοίωσης για επίτευξη $V_r = -39.3 \text{ mV}$

Ερώτηση 4:

Αρχικά απενεργοποιούμε το παθητικό κανάλι του καλίου (K). Επιτυγχάνεται $V_r = 0$ για: $\{C_{out, Na} = 400\text{mM}$ και $C_{out, Cl} = 90\text{mM}\}$



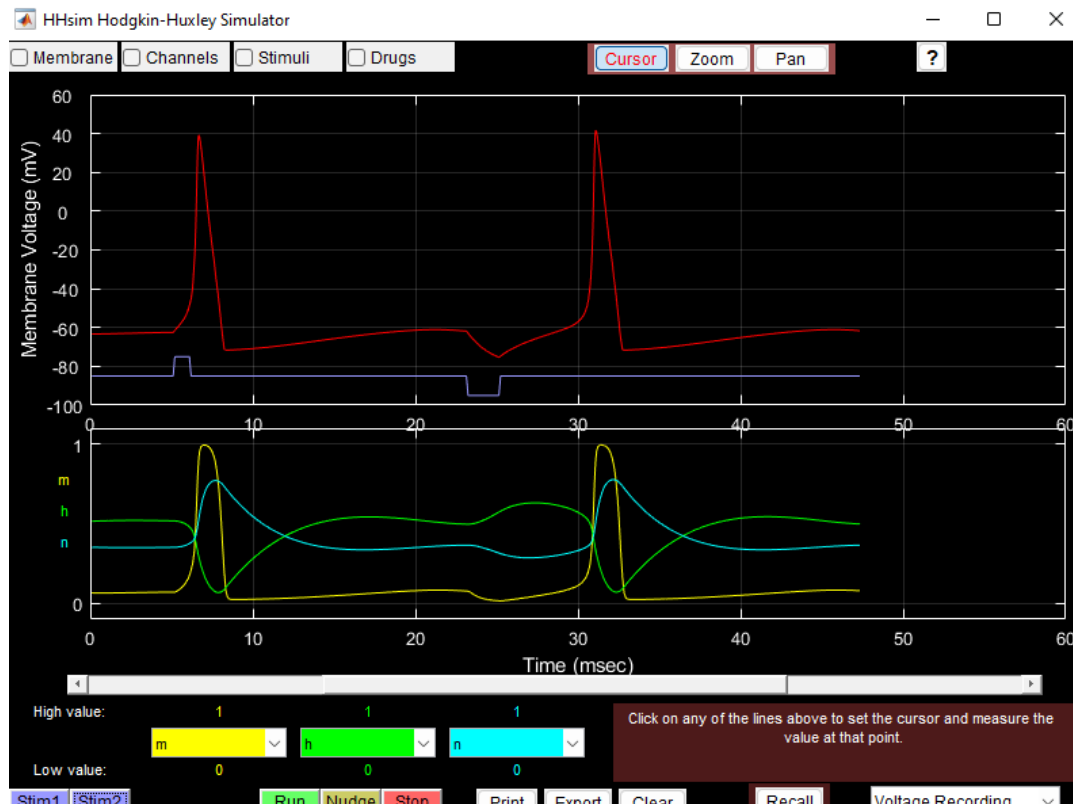
Εικόνα 10: Αποτέλεσμα προσομοίωσης για επίτευξη $V_r = 0\text{mV}$

Δυναμικό Δράσης

Ερώτηση 1:

Η υπερπόλωση προκαλεί αιχμή εξαιτίας των διαφορετικών χρόνων αντίδρασης των πυλών ενεργοποίησης και απενεργοποίησης των καναλιών νατρίου και καλίου. Πιο συγκεκριμένα, στην αρχή της υπερπόλωσης το h (όρος που καθορίζει

τη συμπεριφορά της πύλης απενεργοποίησης) είναι κοντά στο 1. Αυτό σημαίνει ότι το άνοιγμα το καναλιού νατρίου εξαρτάται από το m , το οποίο αυξάνεται εκθετικά. Αυτό οδηγεί την μεμβράνη να αποπολώνεται όλο και πιο γρήγορα. Τώρα, η διαφορά στην απόκριση των h και m εμποδίζει τα κανάλια να κλείσουν αρκετά γρήγορα ώστε το δυναμικό μεμβράνης να μείνει στο δυναμικό ηρεμίας, με την ταχεία αποπόλωση να το ξεπερνάει και να προκαλεί την αιχμή.



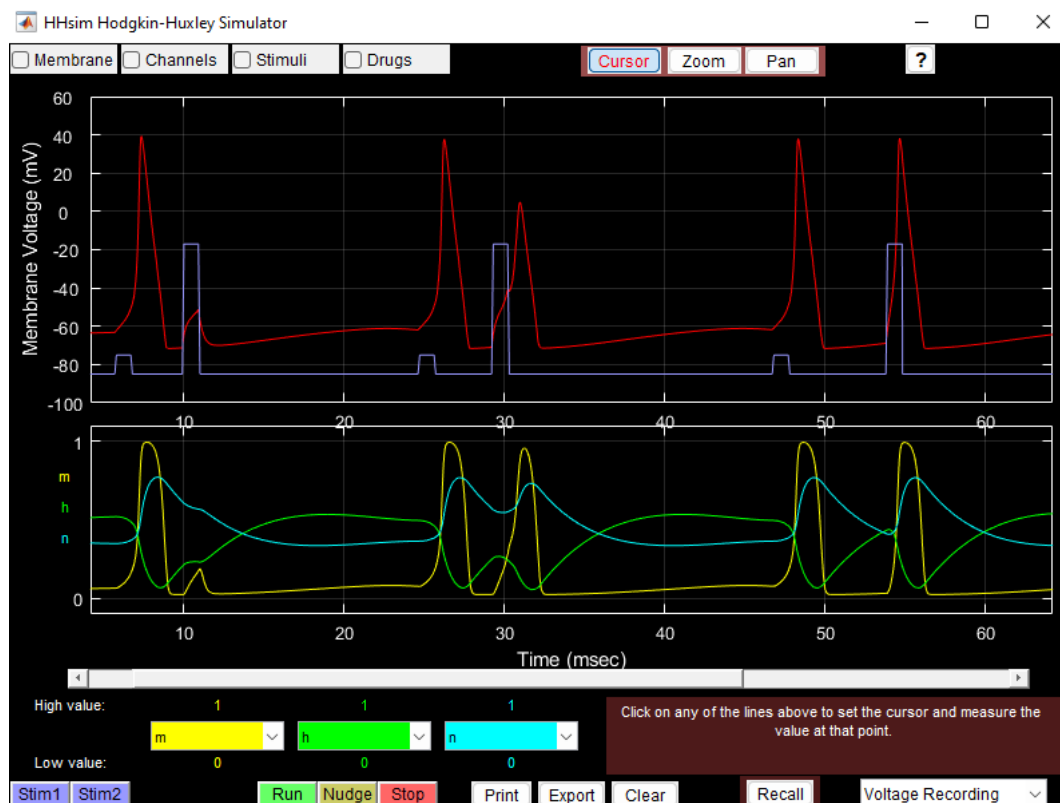
Εικόνα 11: Το δυναμικό της μεμβράνης μετά από τα ερεθίσματα Stim1 και Stim2

Ερώτηση 2:

Ο δεύτερος παλμός δεν προκαλεί μία δεύτερη αιχμή εξαιτίας του μικρού χρονικού διαστήματος που μεσολαβεί μεταξύ των δύο ερεθισμάτων (1msec). Τη στιγμή του δεύτερου παλμού είναι σε εξέλιξη η φάση της αποπόλωσης. Για να μπορέσει να γίνει αντιληπτός και ο δεύτερος παλμός θα πρέπει να συμβεί μετά την ολοκλήρωση της φάσης της υπερπόλωσης.

Ερώτηση 3: ($P3.3 = 68 \text{ nA}$)

Ήδη μετά το πέρας 3 msec γίνεται μια «δειλή» εμφάνιση μιας αιχμής. Η αιχμή γίνεται σαφέστερα αντιληπτή μετά το πέρας 3.5 msec. Ενώ σε περίπτωση που μεσολαβήσει χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 6 msec, η δεύτερη αιχμή ξεπερνάει την πρώτη σε πλάτος. Στο παρακάτω αποτέλεσμα της προσομοίωσης φαίνονται οι απεικονίσεις για χρονικά διαστήματα (σε msec): 3, 3.5 και 6.

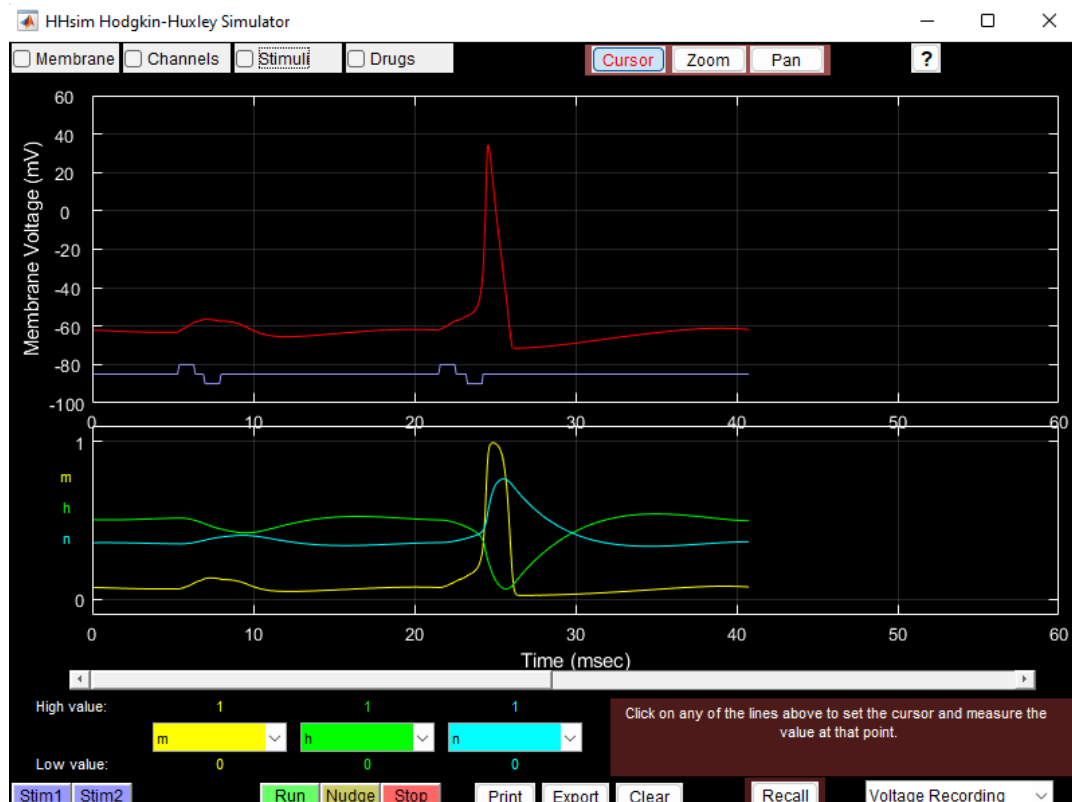


Εικόνα 12: Το δυναμικό της μεμβράνης μετά από τρία διαδοχικά ερεθίσματα Stim1, έχοντας μεσολαβήσει τα προαναφερθέντα χρονικά διαστήματα.

Ερώτηση 4: ($P3.4 = -5,05 \text{ nA}$)

Με ακρίβεια ενός δεκαδικού ψηφίου στην τάξη του msec, η μεγαλύτερη καθυστέρηση με την οποία μπορεί να παρουσιαστεί αρνητικός παλμός χρονικού εύρους 1 msec και πλάτους -5,05 nA είναι 0.6 msec. Στο παρακάτω αποτέλεσμα της

προσομοίωσης φαίνονται οι απεικονίσεις για ενδιάμεσα χρονικά διαστήματα (σε msec): 0.6 και 0.7. Όπως βλέπουμε στην δεύτερη περίπτωση δεν αποτρέπεται η εμφάνιση αιχμής.

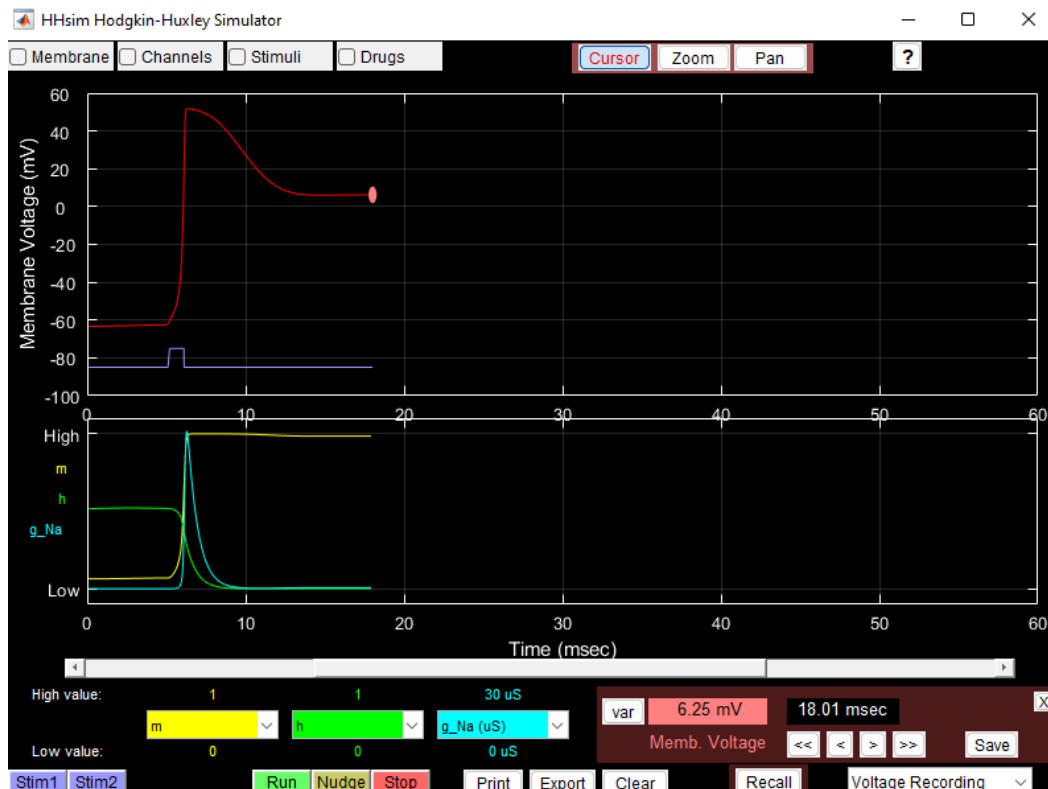


Εικόνα 13: Το δυναμικό της μεμβράνης μετά από δύο διαδοχικά ερεθίσματα Stim1. Μεταξύ των δύο παλμών του κάθε ερεθίσματος έχουν μεσολαβήσει 0.6 msec και 0.7 msec αντίστοιχα.

Κανάλι Νατρίου

Ερώτηση 1:

Παρατηρώντας την έξοδο του προσομοιωτή, η νέα τιμή δυναμικού ηρεμίας είναι: $V_r = 6.25 \text{ mV}$. Παρακάτω παρουσιάζεται και το αντίστοιχο στιγμιότυπο:



Εικόνα 14: Νέα τιμή ηρεμίας του δυναμικού της μεμβράνης μετά τις αλλαγές

Η εξίσωση παράλληλης αγωγιμότητας, είναι:

$$E = \frac{E_{Na}G_{Na} + E_KG_K + E_{Cl}G_{Cl} + E_{FS}G_{FS}}{G_{Na} + G_K + G_{Cl}}, \text{ όπου: } E_{FS} \cong 52\text{mV}, E = V_r = 6.25\text{mV} \text{ και}$$

G_{FS} αγωγιμότητα του ενεργητικού καναλιού Na^+ στη νέα κατάσταση ηρεμίας. Οπότε, λύνοντας ως προς G_{FS} , έχουμε:

$$G_{FS} = \frac{E_{Na}G_{Na} + E_KG_K + E_{Cl}G_{Cl}}{E} - G_{Na} - G_{Cl} - G_K$$

Οπότε, αντικαθιστώντας με αριθμητικές τιμές στην παραπάνω σχέση, προκύπτει: $G_{FS} \cong 0.23 \mu\text{S}$.

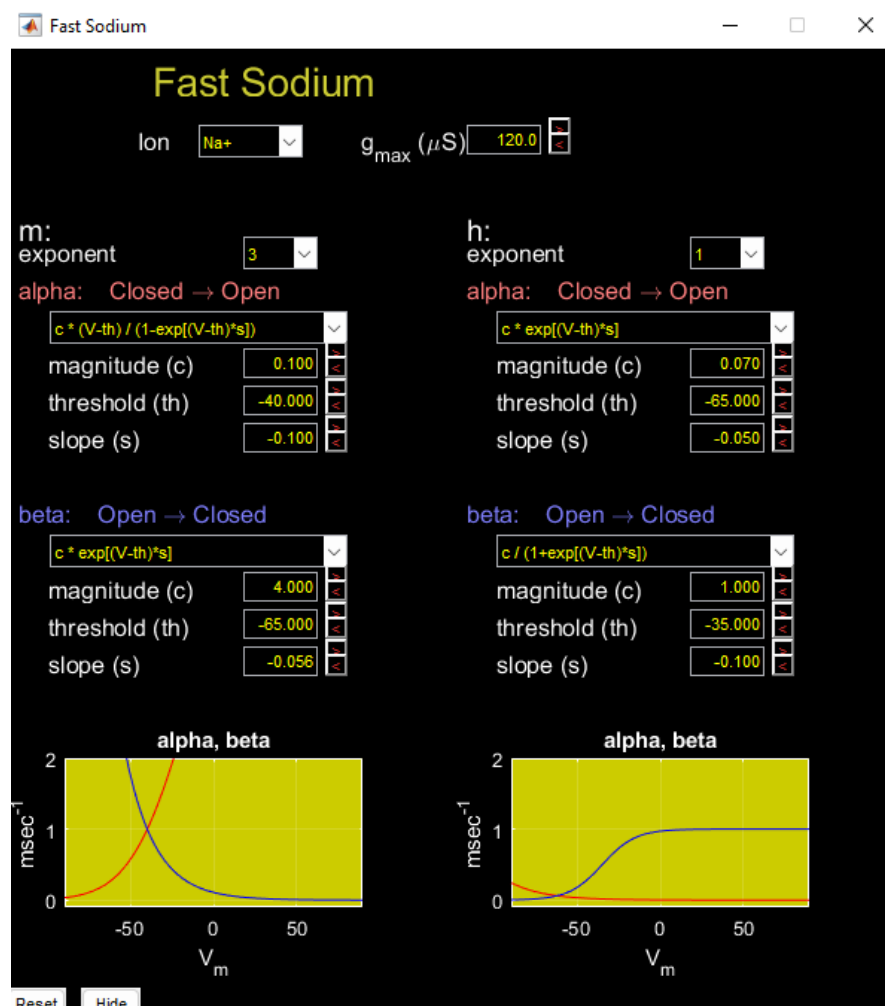
Ερώτηση 2:

Το κύτταρο δεν παράγει αιχμή επειδή είναι ήδη υπερπολωμένο και οι πύλες του νατρίου είναι μόνιμα ανοιχτές εξαιτίας της απενεργοποίησης του ενεργητικού καναλιού του καλίου. Για να δημιουργηθεί αιχμή πρέπει οι πύλες του νατρίου να

είναι κλειστές και να δοθεί ένα ερέθισμα ώστε να τις ανοίξει. Δηλαδή, το ερέθισμα αυξάνει το δυναμικό της μεμβράνης λόγω της έντασης και όχι επειδή πυροδοτεί την ενεργοποίηση των μηχανισμών των καναλιών.

Ερώτηση 3: (P4.3 = -45 mV)

Για να αυξηθεί το m πρέπει ο ρυθμός a να είναι μεγαλύτερος του ρυθμού b , δηλαδή η κόκκινη γραμμή να είναι πάνω από την μπλε γραμμή. Παρατηρώντας το παράθυρο «details» του καναλιού «Fast Sodium» που παρατίθεται παρακάτω παρατηρούμε ότι αυτό συμβαίνει για τιμές $V_m \geq -40\text{mV}$.



Εικόνα 15: Παράθυρο «Details» του καναλιού «Fast Sodium»

Για την τιμή $V_m = -45\text{mV}$ που μας ενδιαφέρει, όπως βλέπουμε το a θα έχει τιμή μικρότερη από 1 και το b τιμή μεταξύ του 1 και του 2. Επιπλέον, παρατηρούμε

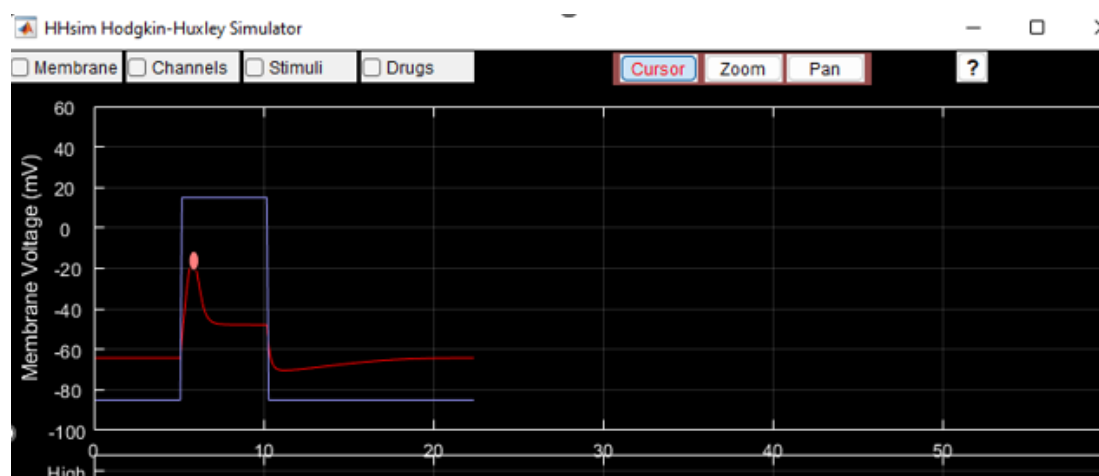
πως βρίσκεται κάτω από το κατώφλι των -40mV και το σημείο τομής των δύο καμπυλών, επομένως η πύλη του m τείνει να είναι κλειστή.

Ερώτηση 4:

Σύμφωνα με το ερώτημα 2 και τις παρατηρήσεις που προέκυψαν από το ερώτημα 3, για να μπορεί να παραχθεί αιχμή πρέπει η πύλη h να είναι κλειστή. Δηλαδή, η νέα κατάσταση του καναλιού Na^+ να είναι λιγότερο αποπολωμένη, καθώς τώρα το δυναμικό της μεμβράνης στην κατάσταση ηρεμίας είναι πολύ υψηλό για να δημιουργηθεί αιχμή. Επομένως, πρέπει να μεταβάλουμε τις παραμέτρους a και b που είναι υπεύθυνες για την ενεργοποίηση και απενεργοποίηση, αντίστοιχα, της πύλης h . Όμως, οι τιμές των a και b εξαρτώνται από το V_m . Αυτό που θέλουμε είναι η καμπύλη a (ρυθμός ενεργοποίησης πύλης h) να «μειωθεί» και το κατώφλι ενεργοποίησης της πύλης να μετατοπιστεί προς υψηλότερες τιμές του V_m . Όσον αφορά την καμπύλη b (ρυθμός απενεργοποίησης πύλης h) δε μας ενδιαφέρει τόσο η μεταβολή της. Πρακτικά, πρέπει η h να έχει τιμή ≤ 0.5 και το m να είναι μηδενικό, ώστε μετά από κάποιο ερέθισμα να μπορεί να προκύψει δημιουργία αιχμής.

Κανάλι Καλίου

Η μέγιστη τιμή που φτάνει το δυναμικό, όπως φαίνεται και στο αποτέλεσμα της προσομοίωσης που παρουσιάζεται παρακάτω είναι -16.2mV .



Εικόνα 16: Δυναμικό μεμβράνης μετά από ερέθισμα με απενεργοποιημένο το ενεργητικό κανάλι Na^+

Ερώτηση 2:

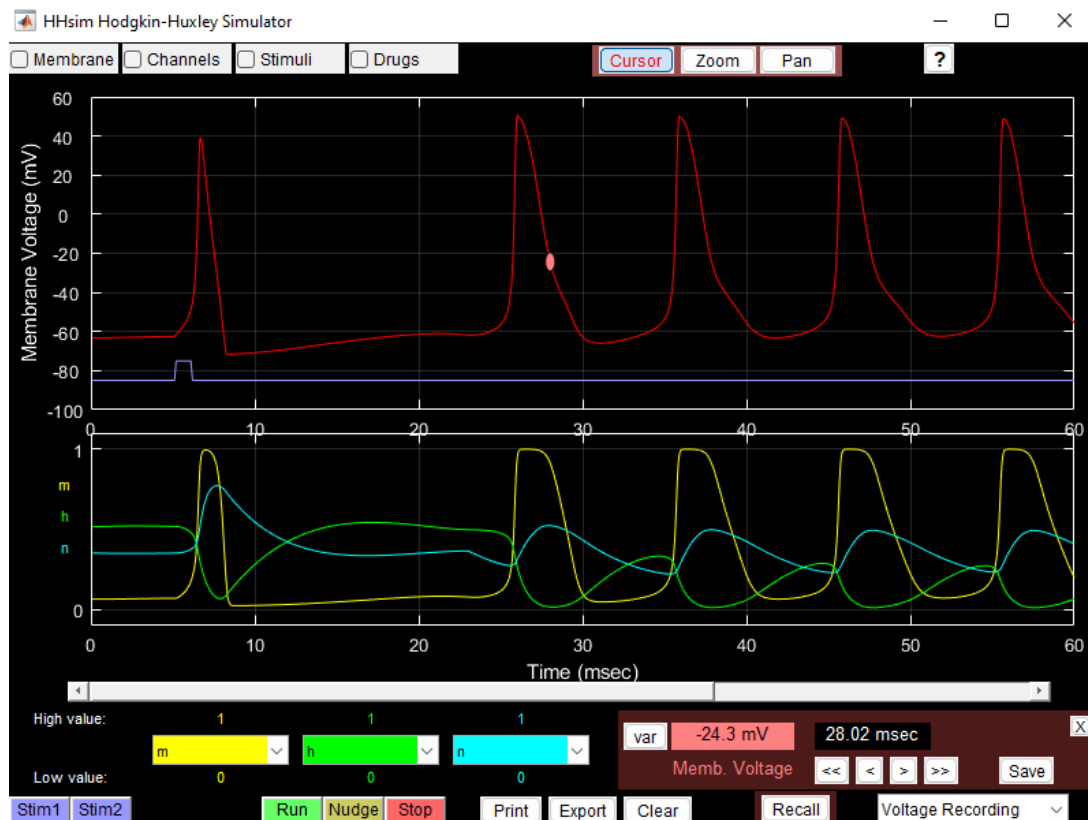
Το γεγονός ότι το δυναμικό, αφού πάρει τη μέγιστη τιμή του, μειώνεται πάλι γρήγορα ενώ το ερέθισμα εξακολουθεί να είναι ενεργό οφείλεται στο κανάλι του καλίου που είναι το μόνο που ενεργεί, καθώς αυτό του νατρίου είναι απενεργοποιημένο. Το κανάλι του καλίου, λοιπόν, παρόλο που είναι πιο αργό, προλαβαίνει να επαναπολώσει το κύτταρο πριν ολοκληρωθεί το ερέθισμα (που αυξάνει το δυναμικό λόγω της έντασής του), αφού τα ιόντα του νατρίου δεν μπαίνουν μέσα στο κύτταρο.

Ερώτηση 3:

Το κύτταρο εμφανίζει αυτή τη συμπεριφορά εξαιτίας της υπερπόλωσης που προκαλείται από τα κανάλια καλίου τα οποία αργούν να κλείσουν. Αυτή η καθυστέρηση στο κλείσιμο των πυλών αναγκάζει το δυναμικό της μεμβράνης να ξεπεράσει προς τα κάτω την τιμή του δυναμικού ηρεμίας και έπειτα να την προσεγγίζει από κάτω, όπως περιγράφεται στην ερώτηση.

Ερώτηση 4: ($P5.4 = 1\text{msec}$)

Ως διάρκεια αιχμής ορίζεται το χρονικό διάστημα από την κορυφή της αιχμής μέχρι το δυναμικό μεμβράνης να ελαττωθεί στο 33% της μέγιστης τιμής της αιχμής (τιμή κορυφής). Στη συγκεκριμένη περίπτωση, η διάρκεια αυτή είναι ίση με: $7.67 - 6.66 \approx 1 \text{ msec}$. Άρα, η διάρκεια θα πρέπει να είναι περίπου ίση με 2msec, δηλαδή διπλάσια. Για να επιτευχθεί αυτό θα μεταβάλουμε την κλίση του ρυθμού a . Μετά από διαδοχικές δοκιμές στον προσομοιωτή, για τη μεταβολή του a από 0.01 σε 0.002 πετύχαμε προσεγγιστικά την απαιτούμενη χρονική διάρκεια 2msec. Παρακάτω παρατίθεται και το αποτέλεσμα της προσομοίωσης:



Εικόνα 17: Αντιπαραβολή αιχμών με διάρκειες 1msec (πρώτη) και 2msec (επόμενες)