

PUŁAPKI OPISU MATEMATYCZNEGO CZYNNOŚCI ELEKTRYCZNEJ KOMÓRKI

TEODOR BUCHNER

STRESZCZENIE. Niniejsza praca dotyczy pułapek występujących w opisie teoretycznym czynności elektrycznej komórek. Istniejąca teoria jest źródłem nieporozumień, wynikających z pominięcia mechanizmów fizycznych, leżących u podstaw opisu teoretycznego. Po wprowadzeniu podstawowej teorii opisującej własności elektryczne komórki przedstawione są podstawowe klasy modeli opisujących czynność elektryczną tkanki. Omówione są kolejno problemy związane z modelowaniem matematycznym tkanki żywej. W ramach wniosków postuluje się potrzebę stworzenia nowej klasy modeli matematycznych, służących do opisu czynności elektrycznej komórek.

1. WPROWADZENIE

Fakt istnienia elektryczności pochodzenia zwierzecego był znany nauce na długo przed doświadczeniem Volty, bo już od Arystotelesa, który opisał działanie wyładowania ryby płaszczki na człowieka. W 47 roku naszej ery rzymski lekarz Skryboniusz Largus opisał sposób użycia wegorza elektrycznego do leczenia podagry i bólu głowy [15]. Również działanie pioruna na organizmy i tkanki było dobrze znane. Przełomem w badaniach czynności elektrycznej, przede wszystkim komórek nerwowych, były doświadczenia Galvaniego wykonane w latach 1791-1797, zaś po ok. 100 latach zostało sformułowane pojęcie potencjału czynnościowego, który dla pojedynczej komórki został zmierzony dopiero w 1952 roku przez Hodgkina i Huxleya (nagroda Nobla 1963). Wykonanych zostało zarówno wiele pomiarów oraz stworzono wiele modeli opisujących czynność elektryczną komórki. Jako pierwszy sformułowano model neuronu (model Hodgkina-Huxleya [6]), ale odpowiedni dobór kanałów jonowych pozwala na opis różnych rodzajów komórek przy użyciu podobnych równań. Kolejnym osiągnięciem było sformułowanie teorii rozchodzenia się potencjału czynnościowego przy użyciu teorii linii długiej sformułowanie teorii źródła objętościowego mono i bidomenowej oraz uciąglenie teorii przewodnictwa, które pozwoliło na użycie modeli numerycznych opartych na metodzie elementu skończonego (FEM) i elementu brzegowego (BEM), wykorzystujących metodę Galerkina do opisu propagacji potencjału elektrycznego odpowiednio we wnętrzu i na powierzchni klatki piersiowej. Wyczerpujący opis tych zagadnień można znaleźć na przykład w monografii [10].

Pracę wykonano w ramach projektu Centrum Zastosowań Matematyki, współfinansowanego ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego

Wraz z rozwojem technik informacyjnych, możliwe stało się stworzenie wielu modeli numerycznych, które pozwalają na walidację i badanie własności modeli matematycznych opisujących zjawiska elektryczne – niektóre z nich wyróżnia znaczący rozmiar, oraz włączenie do modelu również zjawisk elektromechanicznych – na przykład dla mięśnia sercowego. Przykładowo wyznaczenie dynamiki pojedynczego skurczu mięśnia sercowego w projekcie Physiome [18] trwa 24 godziny. Dynamiczny rozwój neuroinformatyki doprowadził również do sformułowania wielu ciekawych teorii. Istnieją również pakiety numeryczne takie jak CHASTE, SCIRUN czy CMISS, które pozwalają na opis własności komórek i tkanek. Wszystkie te osiągnięcia są oparte na podstawowych teoriach, które w całości opierają się pierwotnych założeniach i pojęciach – takich jak pojęcie potencjału czynnościowego.

2. UKŁAD Z DWOMA STANAMI ENERGETYCZNYMI A PRAWO NERNSTA

Jednym z najprostszych układów rozpatrywanych w fizyce statystycznej jest układ N cząstek które mogą znajdować się w jednym z dwóch stanów energetycznych, o energiach E_{in} i E_{out} (oznaczenia i wzory wg. [19]). Stosunek prawdopodobieństw znalezienia cząstki w dowolnym ze stanów dany jest tzw. rozkładem Boltzmanna:

(2.1)
$$\frac{P_{in}}{P_{out}} = \frac{\exp(-\frac{E_{in}}{kT})}{\exp(-\frac{E_{out}}{kT})},$$

gdzie k oznacza stałą Boltzmanna, zaś T – temperaturę. Z równania (2.1) można łatwo wyliczyć konkretne wartości prawdopodobieństwa stanów *in* i *out*, korzystając z warunku normalizacji: $P_{in} + P_{out} = 1$. Korzystając z własności funkcji wykładniczej możemy przepisać równanie (2.1) w postaci:

(2.2)
$$\frac{P_{in}}{P_{out}} = \exp\{-\frac{E_{in} - E_{out}}{kT}\}$$

Następnie załóżmy, że omawiane tu cząstki są jonami dowolnego ale ustalonego pierwiastka o wartościowości z, na przykład sodu (Na^+) lub potasu (K^+) . Energia, którą przypisaliśmy każdemu ze stanów wynika z tego, że jony znajdują się w zewnętrznym polu elektrycznym, którego potencjał jest związany z energią potencjalną ogólnym równaniem, prawdziwym dla obydwu stanów:

(2.3)
$$E_{in(out)} = V_{in(out)} \cdot z \cdot e,$$

w którymeoznacza ładunek elektronu.

Gdybyśmy w tym przykładzie zamiast pola elektrycznego przedstawili energię jako grawitacyjną, nasz układ nadawałby się do modelowania stada jaskółek na drutach telegraficznych umieszczonych na dwóch różnych wysokościach (albo studentów, którzy zajmuja krzesła w audytorium).

Po podstawieniu równania (2.3) do (2.2) otrzymujemy wersję, w której występują jawnie wartości potencjałów elektrycznych stanów *in* i *out*.

(2.4)
$$\frac{P_{in}}{P_{out}} = \exp\{-\frac{ze(V_{in} - V_{out})}{kT}\}$$

Zazwyczaj zakładamy, że znane są energie każdego ze stanów. Wtedy, z równania (2.2) określa się obsadzenie tych stanów przy danej temperaturze. W równaniu (2.4) zamiast energii mamy wartości potencjału elektrycznego dla każdego ze stanów, ale ogólny schemat rozumowania pozostaje ten sam.

3

Teraz wyobraźmy sobie, że rozwiązujemy zagadnienie odwrotne. Obserwujemy mianowicie w temperaturze T pewien rozkład cząstek, określony przez parę prawdopodobieństw: P_{in} i P_{out} , które mówią o tym, w jaki sposób są obsadzone dwa stany energetyczne, natomiast nie znamy wartości potencjału V_{in} i V_{out} . Możemy przekształcić wzór (2.4) do postaci (2.5):

(2.5)
$$\Delta V = V_{in} - V_{out} = \frac{kT}{ze} \ln \frac{P_{out}}{P_{in}}$$

Widać, że znając P_{in} i P_{out} możemy określić nie tyle same wartości V_{in} i V_{out} co ich różnicę ΔV . Równanie to nosi nazwę prawa Nernsta (od nazwiska odkrywcy, n.b. urodzonego w 1864 roku w Wąbrzeźnie Waltera Nernsta). W roztworach (elektrolitach) miejsce prawdopodobieństw P zajmują stężenia c, a w bardziej precyzyjnym ujęciu stosowanym w elektrochemii – tzw. aktywności a, które pozwalają na uwzględnianie efektów związanych z wysokim stężeniem elektrolitu [9].

Równanie (2.5) można zastosować do jonów znajdujących się po obu stronach błony lipidowo białkowej, takiej jak błona komórkowa, i wtedy można je zinterpretować w sposób następujący. Każda błona jest w jakimś stopniu przenikalna dla określonego rodzaju cząstek (w tym jonów). Przenikalność możemy modelować przez prawdopodobieństwo przejścia cząstki przez błonę. Przenikalności dla różnych jonów są w ogólności różne. Przykładowo, jeśli weźmiemy wodny roztwór chlorku potasu KCl, który zdysocjuje na jony K^+ i Cl^- , obydwa te jony będą miały różne prawdopodobieństwa przejścia przez barierę, co wynika chociażby z faktu, że mają one różne rozmiary. W efekcie, dla danego typu błony wytworzy się różnica koncentracji jonów K^+ i $Cl^$ pomiędzy obydwoma stronami błony. Ponieważ zaś zdolność do wytwarzania gradientu różnych substancji jest jednym z podstawowych wyróżników żywego organizmu, widzimy, że istnienie aktywności elektrycznej komórki jest faktem fundamentalnym. Różnica koncentracji jonów może zatem zostać zinterpretowana jako różnica potencjałów pomiędzy obydwoma stronami bariery, co wydaje się być wręcz definicją napięcia elektrycznego. Różnica koncentracji zależy od typu jonu i od rodzaju błony; dla każdej kombinacji tych wielkości różnica koncentracji i odpowiadająca jej różnica potencjałów jest w ogólności różna. Określa się ją jako tzw. napięcie odwrócenia, ponieważ przy takiej wartości napięcia następuje odwrócenie kierunku prądu z/do-komórkowego.

Z powyższego modelu jest już niedaleka droga do definicji potencjału czynnościowego. Zgodnie z tzw. równaniem Goldmana-Hodgkina-Katza potencjał czynnościowy w komórce zawierającej jony potasu K^+ sodu Na^+ i chloru Cl^- będzie równy:

(2.6)
$$E = (RT/F) \ln \frac{P_K[K^+]_{out} + P_{Na}[Na^+]_{out} + P_{Cl}[Cl^-]_{in}}{P_K[K^+]_{in} + P_{Na}[Na^+]_{in} + P_{Cl}[Cl^-]_{out}}$$

Z nowości, ułamek $\frac{k}{e}$ został wymnożony stronami przez liczbę Avogadro N_A , w związku z tym zamiast ładunku elementarnego e pojawił się całkowity ładunek jednego mola ładunków elementarnych, znany jako stała Faradaya, zaś miejsce stałej Boltzmanna k zajęła tzw. stała gazowa $R = k \cdot N_A$. Stała P_X reprezentuje przepuszczalność błony dla jonu X. Koncentracje (stężenia) jonu X, (określone jako [X]) na zewnątrz lub wewnątrz komórki podstawia się do licznika lub mianownika w zależności od znaku jonu. Istnieje także wersja równania uwzględniająca jony o wyższych wartościowościach, takie jak np. wapń Ca^{2+} . Formalnie równanie (2.6) ma z prawej strony średnią ważoną, gdzie wartościami wag są wartości P_X . Łatwo pokazać, że jeśli dla jednego z jonów wartość P_X będzie znacznie większa od innych, potencjał czynnościowy będzie

z dobrym przybliżeniem równy potencjałowi Nernsta dla tego jonu. Zmiany wartości P_X w czasie, dla określonych jonów, mogą opisywać określoną dynamikę czasową potencjału czynnościowego.

3. CZY POTENCJAŁ TO POTENCJAŁ?

W powyższych rozważaniach warto zwrócić uwagę na jedną, charakterystyczną kwestię. Mianowicie ani razu nie odnosiliśmy się do faktu posiadania przez jony własnego potencjału elektrycznego, którym otacza się każdy ładunek. Jest on w tych rozważaniach całkowicie pominięty. Odnosimy się wyłącznie do faktu, że różnicę stężeń, wynikającą z własności błony lub ściany komórkowej, możemy potraktować jak różnicę energii. Energię z kolei możemy potraktować jako wynik obecności po obu stronach błony pewnych wartości potencjału pochodzącego od stałego zewnętrznego jednorodnego pola elektrycznego, które ma inną wartość w środku komórki a inną na zewnątrz. Kluczowe dla dalszych rozważań jest zrozumienie, że opis ten nie wprowadza prawdziwego pola elektrycznego jonów, a mówi jedynie o tym, że każda różnica stężeń jest *równoważna* pewnej energii czy różnicy potencjałów.

W istocie, w tak określonym modelu, można pokazać, że gradient (różnica) stężeń ma pewne cechy napięcia elektrycznego. W obwodach elektrycznych istnienie napięcia jest w stanie spowodować przepływ prądu. Wystarczy zrobić dziurę w błonie komórkowej, żeby jony zaczęły przepływać przez nią zgodnie z gradientem stężeń. A przepływ jonów jest zarazem przepływem prądu. Napięcie można również przeliczyć na wolty, w tym celu wystarczy wstawić taką dziurawą błonę komórkową w zewnętrzne pole elektryczne i tak dobrać natężenie pola żeby prąd przestał płynąć pomimo istnienia dziury. Natomiast należy pamiętać o tym, że potencjał Nernsta, czy też potencjał czynnościowy nie jest niezależną wielkością i bez różnicy stężeń nie istnieje.

Opisana tutaj subtelność opisu wymyka się powszechnej uwadze. Przykładowo Wikipedia definiuje hasło *membrane potential* jako: "Membrane potential (also transmembrane potential or membrane voltage) is the difference in electric potential between the interior and the exterior of a biological cell" [20]. Tłumaczenia odwołujące się do potencjału Coulomba (elektrostatycznego) jako źródła potencjału czynnościowego komórki zdarzają się nawet autorom podręczników ([17] i inne). Jedynymi cząstkami fizycznymi, które w opisanej sytuacji wytwarzają potencjał elektryczny są jony, zaś ich potencjał, jak to pokazaliśmy, pominięty.

Można więc zadać cokolwiek przewrotne pytanie: czy potencjał to potencjał? A rozwijając: czy potencjał czynnościowy jest potencjałem elektrycznym. Instynktownie większość badaczy odpowie, że tak. Natomiast w istocie rzeczy potencjał czynnościowy nie jest potencjałem elektrostatycznym. Ponieważ jednak wyraża pewną zdolność, mianowicie zdolność układu do wykonania ruchu (wywołania przepływu prądu), w związku z tym wydaje się że zgodnie z definicją Arystotelesa (ruch to aktualizacja potencji) [1] możemy go nazwać potencjałem. Natomiast jest to raczej potencjał termodynamiczny, któremu można nadać pewne cechy potencjału elektrycznego ale wyłącznie ze względu na przepływ prądu, którego może być przyczyną.

4. Opis czynności elektrycznej pojedynczej komórki

Błonę biologiczną, taką jak błona komórkowa traktuje się jak kondensator, który utrzymuje po obu stronach pewną ilość ładunku. Pewną niewielką przewodność (konieczną przecież dla prawa Nernsta) uwzględnia się jako opornik połączony równolegle z kondensatorem. Jeśli wartość oporu jest duża, prąd płynący przez taki układ jest niewielki, zaś naładowany kondensator gromadzi odpowiednią ilość ładunku. Pomiary pojemności elektrycznej komórki wykazały wartość rzędu 0.1 - 3 uF dla jednego centymetra kwadratowego błony [13]. Dynamikę potencjału czynnościowego na błonie można zatem modelować przy pomocy równania typu Hodgkina-Huxleya:

(4.1)
$$C\frac{dV}{dt} = g_{Na}(V_{Na} - V) + g_K(V_K - V) + g_{Ca}(V_{Ca} - V) + g_{Cl}(V_{Cl} - V)$$

Odpowiadający równaniu obwód elektryczny przedstawiony jest na rys. 1:



RYSUNEK 1. Zastępczy model elektryczny komórki (wg. [22])

Po lewej stronie równania mamy pojemność elektryczną komórki C, zaś całe równanie opisuje proces ładowania kondensatora o pojemności C – co przedstawiono przez pochodną napięcia po czasie $\frac{dV}{dt}$. Z prawej strony równania występują człony, które opisują wszystkie przyczyny zmiany potencjału elektrycznego komórki. Formalnie rzecz biorąc, iloczyn przewodności g i napięcia V ma sens prądu. Liczba członów po prawej stronie odpowiada liczbie różnych prądów dla jonów, które biorą aktywny udział w dynamice potencjału czynnościowego komórki. Jeśli jakiś jon jest aktywny w kilku mechanizmach (pompy i kanały jonowe, wymienniki) - w równaniu występuje oddzielny człon dla każdego typu kanału i związanego z nim prądu. Przedstawione tu równanie opisuje przewodnictwo elektryczne w taki sposób, że dla każdego typu jonu X jest dana określona przewodność g_X . Przewodność ta (odwrotność oporności) jest pokrewna przepuszczalności P_X , występującej w równaniu (2.6). W równaniu występuje również potencjał równowagowy Nernsta dla danego jonu V_X (spotyka się także określenie E_K). Jeśli potencjał czynnościowy jest większy od potencjału Nernsta, prąd będzie dodatni – dokomórkowy. Jeśli mniejszy – prąd będzie odkomórkowy. Widać tu istotną rolę potencjału Nernsta, który nosi również nazwę potencjał odwrócenia, w związku z widoczną zdolnością do odwrócenia kierunku prądu kiedy tylko potencjał elektryczny komórki przekroczy wartość potencjału odwrócenia dla danego jonu i danej błony komórkowej. Dla wartości potencjału równej wartości spoczynkowej (komórka oczekująca na pobudzenie) prądy związane z określonymi jonami nie znikają. Znikną dopiero gdy potencjał elektryczny będzie równy potencjałowi odwrócenia dla danego jonu. Przy niezerowej wartości przewodności g_X przez błonę będzie stale płynął pewien prąd, natomiast suma prądów wpływających do komórki i wypływających z niej równoważy się, w związku z tym potencjał błony nie zmienia się.

Jeśli popatrzymy na równanie (4.1) z perspektywy poprzedniego rozdziału, widać w nim kilka charakterystycznych rzeczy. Po pierwsze, widać, że nastąpiło całkowite przejście na wielkości elektryczne, opisujące komórkę. Jonowa natura przewodnictwa jest widoczna w postaci potencjałów odwrócenia, natomiast sam opis nie zawiera wcale stężeń. Zauważmy na przykład że ta sama wartość potencjału błonowego V może być realizowana przez wiele różnych kombinacji stężeń jonów wewnątrz i na zewnątrz komórki.

Właściwie od razu po powstaniu okazało się ze utworzony w ten sposób model jest nieprecyzyjny. Sytuacja, w której prąd jest iloczynem stałej przewodności i potencjału odpowiada wyłącznie elementom liniowym, określanym przez elektroników jako układy Ohmowskie (spełniające prawo Ohma). W istocie, żeby prawidłowo modelować czynność komórki, przewodność uzależnia się od czasu i od napięcia: $g_X(V,t)$. Opisują to pozostałe, nie przytoczone tutaj, równania układu

Hodgkina-Huxleya (por np. [13]). W ten sposób opisywane są kanały zależne od napięcia – ich przykładem mogą być VOCC – *voltage operated calcium channels* – występujące w komórkach węzła zatokowego serca człowieka. Opisy prądów jonowych są często bardzo złożone matematycznie. Występują w nich wielkości pomocnicze, które mają swoje oddzielne równania, opisujące ich dynamikę. Istnieje bardzo wiele modeli czynności elektrycznej komórki, opisująca je w sposób spójny baza CellML zawiera dane 457 modeli oraz rozmaite narzędzia do ich używania [11].

Własności kanałów jonowych są na tyle istotne, że ta dziedzina wiedzy dorobiła się własnej, półformalnej nazwy: kanałologia (*channelomics*), zaś choroby związane z wadami kanałów określone są jako kanałopatie (*channelopathy*).

5. MODELOWANIE CZYNNOŚCI ELEKTRYCZNEJ TKANKI

Można wyróżnić dwie klasy modeli tkanki, które można roboczo określić jako modele sieciowe i modele polowe.

5.1. **Modele sieciowe.** Na kanwie prawa Nernsta oparty jest cały opis czynności elektrycznej (a także mechanicznej i wydzielniczej) komórki. Tkankę – na przykład mięśnia sercowego lub mózgu modeluje się często jako sieć pojedynczych komórek, które są sprzężone elektrycznie z najbliższymi sąsiadami. Istnieje wiele ciekawych narzędzi ułatwiających używanie tego typu modeli; wśród nich można wyróżnić pakiet CHASTE, służący do obliczeń wielkoskalowych przy użyciu modeli dyskretnych [12]. Innym ciekawym pakietem jest CMISS. Jest on jednym z wyników projektu Physiome [18], którego autorzy wyrażają ambicję zbudowania modelu matematycznego całego organizmu.

5.2. Modele polowe. Omawiane powyżej modele tkanki są zbudowane jako sieć oddziałujących na siebie modeli komórek, znajdujących się w węzłach tej sieci. Inną klasą modeli są modele polowe, które pomijają szczegółową dynamikę kanałów jonowych i traktują tkankę jak ośrodek ciągły, który można opisywać równaniami Maxwella i sformułowanym na ich podstawie tzw. zagadnieniem Laplace'a (modelowany jest obszar którego brzeg ma znane własności). Istotnie, z perspektywy powierzchni klatki piersiowej pojedyncze komórki są tak małe, że można zaniedbać ich ziarnistość. Tworzy się modele źródła objętościowego, model jednodomenowy i dwudomenowy. Rozwiązanie dla tych modeli konstruuje się przy użyciu metody Galerkina, która jest podstawą metod: elementu skończonego (finite element method - FEM) i elementu brzegowego (boundary element method - BEM). Modelowanie tego typu jest niezwykle rozpowszechnione w zagadnieniach inżynierskich, dlatego istnieje wiele pakietów numerycznych służących do konstrukcji rozwiązań tego typu modeli. Pakiety, które są dostosowane do modelowania układów biologicznych to pakiety SCIRUN [14] i CMISS [18]. Obszerny opis zagadnienia można odnaleźć w monografii [10], tutaj wspominam o tej klasie modeli jedynie dla kompletności wywodu. Modele polowe wykorzystywane są do opisu matematycznego propagacji potencjału czynnościowego z epikardium na powierzchnię klatki piersiowej (zagadnienie typu forward) albo z powierzchni klatki piersiowej na epikardium (modele typu backward). Terminy forward/ backward odnoszą się do tego czy rozwiązujemy zagadnienie Laplace'a proste (jak wygląda pole pochodzące od znanego układu źródeł na powierzchni) czy odwrotne (jak wygląda nieznany układ źródeł od którego pochodzi znane pole). W elektrokardiografii czy elektroencefalografii czyni się wysiłki dla wytworzenia lepszych metod numerycznych, pozwalających na minimalizację błędu rozwiązywania zagadnienia odwrotnego. Pozwala ono odtworzyć tzw. mapy żywotności powierzchni mięśnia sercowego, co z kolei może wspomóc diagnostykę niedokrwienia.

6. PROBLEMY MODELOWANIA CZYNNOŚCI ELEKTRYCZNEJ

Modele opisanego powyżej typu osiągają coraz większą dokładność, jednak warto wspomnieć o kilku wątpliwościach związanych z ich działaniem. Dotyczy ono zarówno modeli homocellularnych (takich samych komórek), jak i – w jeszcze większym stopniu – modeli heterocellularnych (różnych komórek).



RYSUNEK 2. Tkanka mięśnia sercowego (wg. [21]). W powiększeniu zaznaczona granica sąsiednich komórek – kardiomiocytów.

6.1. **Modele homocellularne.** Sprzężenie pomiędzy sąsiednimi komórkami następuje za pośrednictwem przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Przestrzeń ta, oznaczona na rysunku 2 kolorem białym stanowi przestrzeń uwspólnioną przez wszystkie sąsiadujące ze sobą komórki. Jest ona rezerwuarem jonów, z którego czerpią wszystkie komórki. Istnieją modele, autorstwa bodaj Dmitrija Postnova, w których rozważa sie przestrzeń zewnątrzkomórkową i jej potencjał tak samo jak potencjały komórek. Warto zauważyć, że objętość tej przestrzeni jest zazwyczaj mniejsza niż suma objętości komórek zanurzonych w tej przestrzeni. Jeśli dwie komórki czerpią z tej samej przestrzeni zewnątrzkomórkowej, wtedy potencjał jednej z nich zależy w pewien sposób od drugiej. Precyzyjnie zależności tej nie da się opisać jeśli posługujemy się wyłącznie pojęciem potencjału czynnościowego, który jak widzieliśmy jest opisem wyłącznie energetycznym, który nie zależy od konkretnych stężeń konkretnych jonów. Uniwersalizm potencjału czynnościowego, który dla różnych modeli jest kompozycją stężeń innych jonów (w podanym w równaniu (4.1) przykładzie jego wartość zależy od jonów Ca^{2+} , Na^+ , K^+ i Cl^-) jest zarówno jego siłą jak i słabością. W niektórych modelach, takich jak model mięśnia gładkiego [8], [3] okazuje się że poza mode-

W niektórych modelach, takich jak model mięśnia gładkiego [8], [3] okazuje się że poza modelowaniem potencjału czynnościowego trzeba oddzielnie uwzględnić jony wapnia, ponieważ propagują one pomiędzy sąsiednimi komórkami, które są sprzężone wapniowo, poza występującym w nich sprzężeniem elektrycznym. W modelach takich jon wapnia jest uwzględniany dwukrotnie: raz jako jedna ze składowych potencjału czynnościowego i raz – oddzielnie – za pośrednictwem koncentracji (a nawet dwóch koncentracji, ponieważ w modelu Koenigsberger występują oddzielnie stężenia wapnia w cytozolu (wnętrzu komórki) i w retikulum endoplazmatycznym. Oczywiście jakość modelu jest mierzona jego zdolnością do prawidłowego odtwarzania rzeczywistości, która stanowi *ultima ratio*, natomiast warto chyba zapytać o prawidłowość takiego opisu.

6.2. Modele heterocelullarne. Jeszcze inny problem związany jest z modelami heterocellularnymi. Bardzo często sąsiadujące ze sobą komórki mają różne wartości potencjału spoczynkowego. Niestety w tym miejscu koncepcja potencjału czynnościowego całkowicie zawodzi. W badaniach własnych [16] odnotowaliśmy niemożliwość zbudowania modelu sieciowego połączenia komórek mięśnia gładkiego i kardiomiocytów. Jeśli komórki różnych rodzajów zostaną połączone sprzężeniem elektrycznym, w sposób nieunikniony musi w nich dojść do zrównania potencjałów. W wyniku tego może się zdarzyć, że jeden z układów "utraci tożsamość" – na przykład jedynym stabilnym modem dynamicznym w warunkach hiperpolaryzacji będzie punkt stały, co oznacza że rozwiązanie przestanie oscylować. W jednym znanym nam modelu tzw. cardiac sleeves, czyli heterocellularnego połączenia żył płucnych z lewym przedsionkiem serca, autorzy wykorzystują do modelowania mięśniówki gładkiej model kardiomiocytu z "odpowiednio" ustawionymi parametrami [4]. Oczywiście w takich warunkach model jest stabilny, natomiast warto również zadać pytanie o zakres elastyczności modelu dynamicznego. Mięśniówka gładka ze względu na obecność oscylatora wapniowego jest zupełnie innym układem dynamicznym [7] niż kardiocyt. Z uwagi na kombinację kanałów jonowych, występuje za to duże podobieństwo pomiędzy ważnymi dla medycyny komórkami śródbłonka naczyniowego a komórkami mięśnia gładkiego, ale to już zupełnie inna historia.

6.3. **Modele polowe.** Modele polowe siłą rzeczy całkowicie abstrahują od mechanizmu jonowego przewodzenia potencjału czynnościowego. Przewodność to przewodność, może być większa albo mniejsza. Tymczasem w rzeczywistym organizmie występują obszary przewodzące ale izolowane elektrycznie – takie jak np. inne komórki. Prąd odsercowy nie wnika do tych komórek a jedynie je polaryzuje, co wpływa na przenikalność dielektryczną ale nie na przewodność. Z uwagi na złożoność i heterogeniczność obszaru klatki piersiowej wydaje się, że przed modelami polowymi stoi duże wyzwanie odnośnie rafinacji uzyskiwanych wyników, nie mówiąc już o ich personalizacji. Pierwsze kroki w tej sprawie zostały już podjęte: rekonstrukcji potencjału czynnościowego dokonuje się na podstawie MRI [2].

7. KU MODELOWI CZĄSTECZKOWEMU

Wymienione powyżej problemy zdają się nie mieć rozwiązania na bazie teorii potencjału czynnościowego. Wydaje się, że dopiero powrót do modeli cząsteczkowych bilansu transportu jonowego w komórce i jej otoczeniu, stworzonych na bazie fizyki statystycznej, może przynieść rzeczywisty postęp w zagadnieniu. Warto wspomnieć, że z pierwszych zasad stworzony został model Endresena komórki węzła zatokowego, który odznacza się dużą prostotą i dobrą wiernością odtwarzanego potencjału czynnościowego [5]. Być może złożoność formuł, służących wyprowadzeniu wartości prądów jonowych na podstawie potencjału czynnościowego spadnie. W końcu można chyba uwierzyć Einsteinowi, że: *Raffiniert ist der Herrgott aber boshaft ist er nicht*.

LITERATURA

- [1] Arystoteles, Fizyka 201a 10-11, 27-29, b 4-5, red. Joe Sachs, Rutgers UP, 1995.
- [2] T. Berger, F. Hintringer, G. Fischer, Noninvasive Imaging of Cardiac Electrophysiology, Indian Pacing Electrophysiol. J. 7(3):160–165, 2007, http://www.ipej.org/0703/berger.htm
- [3] T.Buchner, J. Pietkun, P. Kuklik, *Complex activity patterns in arterial wall: Results from a model of calcium dynamics*, Computers in Biology and Medicine 42(3), 2012, doi: 10.1016/j.compbiomed.2011.12.001
- [4] E.M. Cherry, J.R. Ehrlich, S. Nattel, F.H. Fenton, *Pulmonary vein reentry–properties and size matter: insights from a computational analysis*, Heart Rhythm. 4(12):1553–1562, 2007, PMID: 18068635 [PubMed].

- [5] L.P. Endresen, K. Hall, J.S. Hoye, J. Myrheim, A Theory for the Membrane Potential of Living Cells, http://arxiv.org/pdf/physics/9811011.pdf
- [6] A.L Hodgkin and A.F Huxley, A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, J. Physiol. 117(4):500, 1952.
- [7] M. Koenigsberger, Phd Thesis, A theoretical model of the cellular calcium dynamics and vasomotion in muscular arteries, 2006, doi: 10.5075/epfl-thesis-3685, http://library.epfl.ch/theses/?nr=3685&lang=fre
- [8] M. Koenigsberger, R. Sauser, M. Lamboley, J.L. Bény, J.J. Meister Ca2+ dynamics in a population of smooth muscle cells: modeling the recruitment and synchronization Biophys J. 87(1):92–104, 2004, PMID: 15240448 [PubMed].
- [9] J. Koryta, J. Dvořák, V. Boháčkova, Elektrochemia, PWN Warszawa, 1980.
- [10] J. Maalmivuo, R. Plonsey, *Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*, Oxford University Press, 1995, http://www.bem.fi/book/
- [11] A.K Miller et al., An overview of the CellML API and its implementation, BMC Bioinformatics 11(178), doi: 10.1186/1471-2105-11-178 (2010) http://www.cellml.org/
- [12] G.R. Mirams, C.J. Arthurs, M.O. Bernabeu, R. Bordas, J. Cooper, A. Corrias, Y. Davit, S.-J. Dunn, A.G. Fletcher, D.G. Harvey, M.E. Marsh, J.M. Osborne, P. Pathmanathan, J. Pitt-Francis, J. Southern, N. Zemzemi, D.J. Gavaghan, *Chaste: An open source C++ library for computational physiology and biology*, PLoS Comput. Biol. 9(3):e1002970, 2013, doi: 10.1371/journal.pcbi.1002970, http://www.cs.ox.ac.uk/chaste/
- [13] G. Pawlicki, Podstawy inżynierii medycznej, OWPW Warszawa, 1997.
- [14] SCI Institute, SCIRun: A Scientific Computing Problem Solving Environment, Scientific Computing and Imaging Institute (SCI), http://www.scirun.org
- [15] Scribonius Largus, Scribonii Largi Compositiones, (47 AD), wyd. krytyczne. np. Scribonius Largus; Sergio Sconocchia B.G. Teubner (Leipzig), 1983.
- [16] D. Tassy, T. Buchner, unpubl.
- [17] A. Zaza, M. Rosen An Introduction to Cardiac Electrophysiology, CRC Press, 2000.
- [18] http://physiomeproject.org
- [19] http://www.scholarpedia.org/article/Electrical_properties_of_cell_membranes, dostep 10 marca 2015.
- [20] http://en.wikipedia.org/wiki/Membrane_potential, dostęp 10 marca 2015.
- [21] Autorzy zdjęcia: Dr. S. Girod, A. Becker, licencja Creative Commons Attribution 2.5 Generic, http://en.wikipedia.org/wiki/File:Glanzstreifen.jpg, dostęp 10 marca 2015.
- [22] Autor rysunku: A. Nordmann, licencja Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported, http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cell_membrane_equivalent_circuit.svg, dostęp 10 marca 2015.

TEODOR BUCHNER

WYDZIAŁ FIZYKI, POLITECHNIKA WARSZAWSKA, KOSZYKOWA 75, 00-622 WARSZAWA *Adres e-mail*: buchner@if.pw.edu.pl