G-CSC Goethe-Center for Scientific Computing der Universität Frankfurt

4. Übung zur Vorlesung
Modellierung und Simulation 3
(WS 2013/14)
Prof. Dr. G. Queisser
Markus Breit, Martin Stepniewski

Abgabe: Dienstag, 03.12.2013, 12:00 Uhr

Kinetische Grundlagen

Für eine chemische Reaktion $\sum_i a_i E_i \underset{k^-}{\overset{k^+}{\rightleftharpoons}} \sum_i b_i P_i$ gilt das **Massenwirkungsgesetz** in der Form

$$\frac{1}{a_i}\frac{d[E_i]}{dt} \;=\; k^- \prod_i [P_i]^{b_i} \;-\; k^+ \prod_i [E_i]^{a_i}.$$

Sei B ein geschlossener Kanal, der unter Reaktion mit m Molekülen der Substanz A zu einem geöffneten Kanal B^* wird. Die entsprechende Reaktion ist

$$mA + B \underset{k^-}{\overset{k^+}{\rightleftharpoons}} B^*$$

und für die zeitliche Entwicklung dieser Reaktion gilt also

$$\frac{d[B^*]}{dt} \;=\; k^+[A]^m[B] \;-\; k^-[B^*].$$

Im chemischen Gleichgewicht ändert sich die Konzentration der geöffneten Kanäle nicht, es gilt also

$$k^-[B^*] \;=\; k^+[A]^m[B].$$

Drückt man die geschlossenen Kanäle als Differenz zwischen insgesamt vorhandenen B_{ges} und geöffneten aus, erhält man

$$k^-[B^*] \;=\; k^+[A]^m\left([B_{\text{ges}}] - [B^*]\right)$$

und kann dies auflösen zu

$$b^* := \frac{[B^*]}{[B_{\text{ges}}]} \;=\; \frac{k^+[A]^m}{k^- + k^+[A]^m} \;=\; \frac{[A]^m}{K + [A]^m},$$

wo b^* den *Anteil* der geöffneten Kanäle angibt und $K = \frac{k^-}{k^+}$ gilt. Diese Gleichung wird häufig als **Hill-Gleichung** bezeichnet.

Aufgaben

Aufgabe 4.1 (2+1+1 Punkte) (*Hodgkin-Huxley*)
(i) Skizzieren Sie die in der Vorlesung definierten Funktionen m_∞ und h_∞ für die Aktivierungs- und Deaktivierungsraten α_m, β_m und α_h, β_h, die im Skript unter (3.33)-(3.36) gegeben sind, und erläutern Sie deren unterschiedliche Verläufe.
(ii) Welchen Anteil an geöffneten Na-Kanälen erwarten Sie demnach maximal? (Sie dürfen ein Programm zum Plotten von Funktionen verwenden, wenn Sie nicht differenzieren wollen.)
(iii) Kann der tatsächliche Anteil an geöffneten Kanälen theoretisch höher sein?

Aufgabe 4.2 (2+1 Punkte) (*Markov-Modelle*)
(i) Erklären Sie mit eigenen Worten knapp die wesentlichen Aspekte der Berechnung von Kanalöffnungswahrscheinlichkeiten mit dem Markov-Modell.
(ii) In der Vorlesung (oder im Skript (3.47)) wurde der Markov-Reaktionsgraph für den Na-Kanal von Hodgkin-Huxley ($O = m^3h$) gegeben. Wie sieht der entsprechende Graph für den K-Kanal ($O = n^4$) aus?

Aufgabe 4.3 (2+2+4+1 Punkte + 1 Bonus) (*Markov-Modell für RyR-Kanal*)
Der in der ER-Membran vorhandene Ryanodin-Rezeptor-Kanal (RyR-Kanal), ein Calcium-Kanal, kann durch das unten stehende Zustandsschema modelliert werden. Offenbar sind die Konformationsänderungsraten teilweise selbst abhängig von der

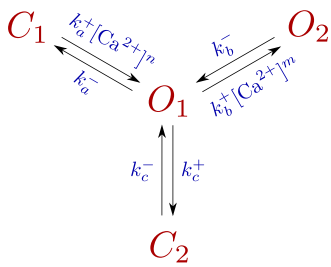

Abbildung 1: Markov-Graph für den Ryanodin-Rezeptor.

anliegenden Calcium-Konzentration (indem sie durch die Reaktion zwischen Kanal und Calcium hervorgerufen werden). Dadurch wird ein selbstverstärkender Mechanismus des RyR-Kanals realisiert, der sog. *calcium-induced calcium release (CICR)*. Die Exponenten m und n sind durch 3 bzw. 4 gegeben.

(i) Welche Reaktionen liegen dem Zustandsschema zugrunde? Beachten Sie die gegebenen kinetischen Grundlagen.

(ii) Stellen Sie anhand der Abbildung die vier Differentialgleichungen des Markov-Modells auf für die zeitliche Entwicklung der Größen o_1, o_2, c_1 und c_2, welche die

Anteile der Kanäle angeben, die sich im Zustand O_1, O_2, C_1 resp. C_2 befinden.

(iii) Wir gehen nun davon aus, dass sich ein Gleichgewicht zwischen den einzelnen Kanal-Konformationen sehr schnell einstellt. Das heißt, die Größen o_1, o_2, c_1 und c_2 ändern sich nicht in der Zeit. Indem Sie die Zeitableitungen in den Gleichungen aus (i) durch Null ersetzen, bekommen Sie ein lineares Gleichungssystem. Wenn Sie alle Gleichungen dieses Systems addieren, sollte $0 = 0$ herauskommen, d.h. das System sollte linear abhängig sein. Ersetzen Sie daher eine der Gleichungen durch $o_1 + o_2 + c_1 + c_2 = 1$ und lösen Sie. Nehmen Sie die Ersetzung $\frac{k_i^+}{k_i^-} = K_i$ (für $i \in \{a, b, c\}$) vor. Was haben Sie berechnet? Wann hat das Ergebnis Gültigkeit?

(iv) In dem Modell stehen O_1 und O_2 für geöffnete Zustände, C_1 und C_2 für geschlossene. Geben Sie mithilfe des Ergebnisses von (iii) eine Formel für die Öffnungswahrscheinlichkeit des Kanals bei vorgegebener Calcium-Konzentration an.

*(v) Wenn die Reaktion zwischen O_1 und C_2 deutlich langsamer abläuft als die anderen beiden, welche physiologische Bedeutung könnte dann der Zustand C_2 haben?

Aufgabe 4.4 (3 Bonus-Punkte) (*Programmieraufgabe: RyR-Kanal*)
Betrachten Sie wieder den RyR-Kanal aus Aufgabe 4.3. Zum Zeitpunkt $t_0 = 0$ werde die Konzentration von Calcium schlagartig von davor 0 auf einen Wert $[Ca]$ erhöht. Gehen Sie vorher von einem Gleichgewichtszustand aus.
Schreiben Sie ein Programm, das den zeitlichen Verlauf der Größen o_1, o_2, c_1 und c_2 berechnet, und plotten Sie die Lösung für $[Ca] \in \{100\,\text{nM}, 1\,\mu\text{M}, 5\,\mu\text{M}\}$.
Benutzen Sie die Werte $k_a^+ = 1500\,\mu\text{M}^{-4}\,\text{s}^{-1}$, $k_a^- = 28.8\,\text{s}^{-1}$, $k_b^+ = 1500\,\mu\text{M}^{-3}\,\text{s}^{-1}$, $k_b^- = 385.9\,\text{s}^{-1}$, $k_c^+ = 1.75\,\text{s}^{-1}$, $k_c^- = 0.1\,\text{s}^{-1}$.

Hinweis: Verwenden Sie ein (am besten implizites) Euler-Verfahren. Sie müssen sich zunächst überlegen, wie Sie das Verfahren für eine Unbekannte auf mehrere verallgemeinern.

Aufgabe 4.5 (5 Bonus-Punkte) (*Programmieraufgabe: Hodgkin-Huxley*)
Implementieren Sie das im Skript unter den Nummern (3.23)-(3.36) gegebene Modell. Beachten Sie: Potentiale werden dabei in mV und Zeiten in ms angegeben!
Berechnen Sie den zeitlichen Verlauf des Membranpotentials für einen Startwert von $V(t_0 = 0) = -65\,\text{mV}$ und Einströme I_e der Stärke $6.0\,\text{nA}$ bzw. $8.0\,\text{nA}$ zwischen $t = 5\,\text{ms}$ und $t = 6\,\text{ms}$ (sonst: $I_e = 0$). Gehen Sie davon aus, dass n, m und h zum Zeitpunkt t_0 ihr Gleichgewicht für das zu diesem Zeitpunkt herrschende Membranpotential eingenommen haben. Verwenden Sie die Werte $C_m = 10\,\text{nF}\,\text{mm}^{-2}$ sowie $A = 0.1\,\text{mm}^2$ und plotten Sie Ihre Lösung von $t = 0\,\text{ms}$ bis $t = 30\,\text{ms}$.

Hinweis: Benutzen Sie das implizite Euler-Verfahren. Auch hier muss das Verfahren mit mehreren Unbekannten gleichzeitig arbeiten. Außerdem sind die Gleichungen nichtlinear, sie müssen also zusätzlich noch linearisiert werden (benutzen Sie dazu am besten das Newton-Verfahren).