

# Modellierung von Ionenkanälen und das Hodgkin-Huxley Modell



**SS 2012**  
**Mathematische Aspekte der**  
**Neuronenmodellierung**  
**und**  
**Simulation**

# Inhaltsverzeichnis



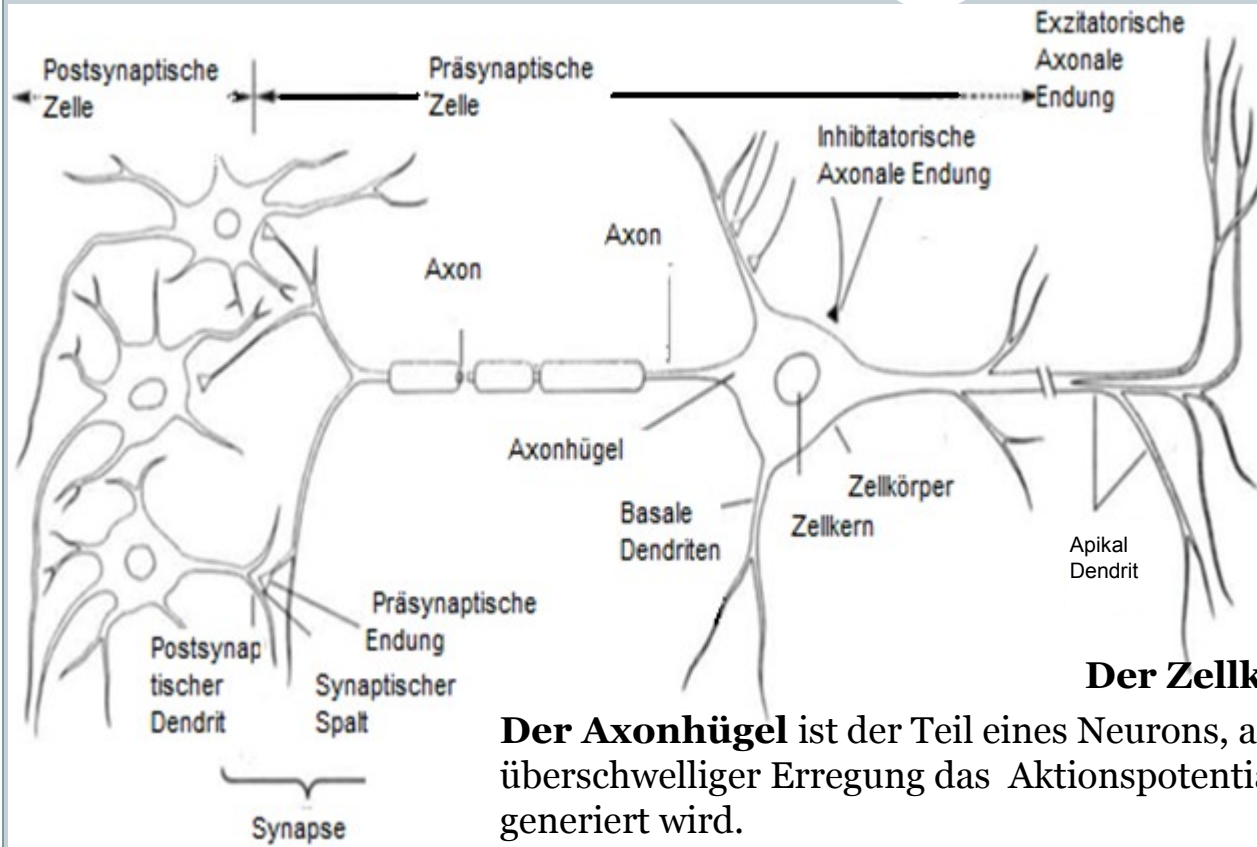
- Das Neuron und die Zellmembran
- Die Ionen Kanäle
- Das Hodgkin und Huxley Modell
- Die Patch- Clamp Methode

# Die Nervenzelle



- **Eine Nervenzelle** ist in vier morphologisch gut unterscheidbare Bereiche (Dendrite, Axonhügel, Soma, Axon) mit unterschiedlichen Funktionen gegliedert.
- **Der Zellkörper (Soma)** enthält den Zellkern.
- **Die Dendriten** sind dünne, d.h. bis in den Millimeterbereich sich erstreckende, oft stark verzweigte Zellfortsätze, die über Synapsen Signale von anderen Neuronen aufnehmen.
- **Das Axon** ist ein langer Zellfortsatz.
- **Der Axonhügel** befindet sich zwischen dem Zellkörper und dem Axon. Er ist der Teil eines Neurons, an dem bei überschwelliger Erregung das Aktionspotential generiert wird.
- Die Signale, die über das **Axon** fortgeleitet werden heißen *Aktionspotentiale und sind kurzlebige und schnelle Alles-Oder-Nichts-Nervenimpulse* mit einer Amplitude von etwa 100 Milli Volt und einer Dauer von etwa einer Millisekunde.
- **Synapsen** sind kleine Kontaktstellen, an denen Signale zwischen zwei Zellen übertragen werden.
- Es ist üblich das Neuron, welches ein Signal sendet, als **präsynaptisches Neuron** zu bezeichnen. Das Neuron, das ein Signal empfängt, wird **postsynaptisches Neuron** genannt.
- Die prä- und postsynaptische Zelle sind durch einen Zwischenraum, den **synaptischen Spalt** (*synaptic cleft*), elektrisch getrennt. Die Signalübertragung findet chemisch über Transmitter statt.

# Die Nervenzelle



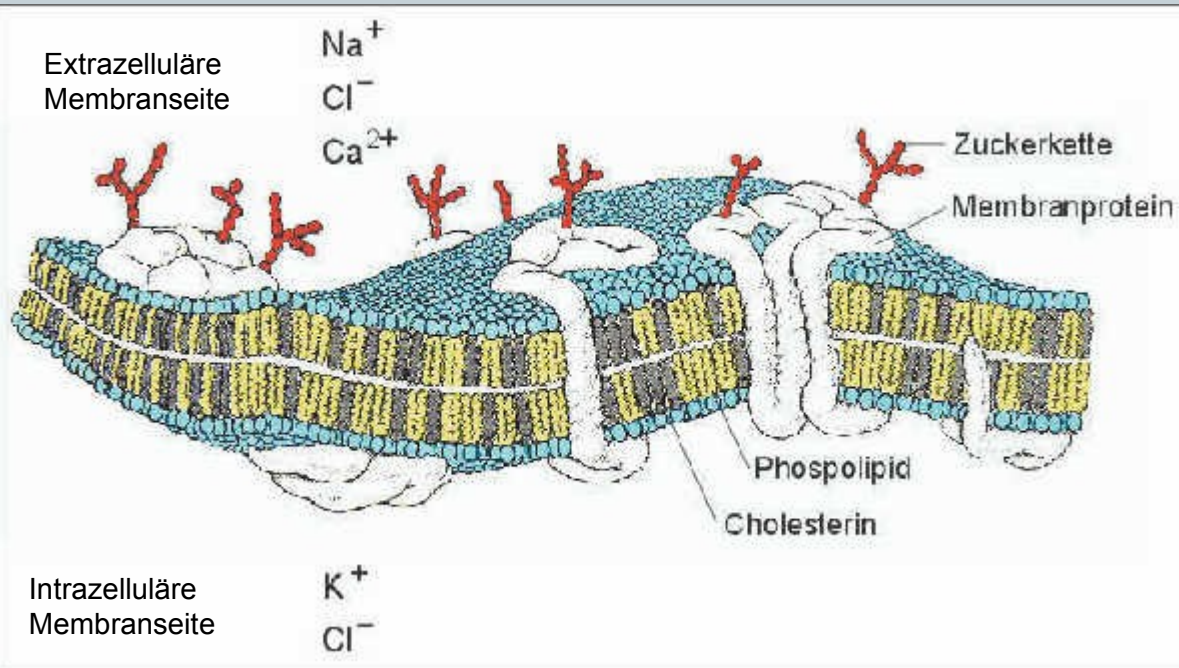
**Der apikale Dendrit** ist ein Informationseingang der Zelle aus weiter entfernten Regionen.

**Der Zellkörper** (Soma) enthält den Zellkern.

**Der Axonhügel** ist der Teil eines Neurons, an dem bei überschwelliger Erregung das Aktionspotential generiert wird.

**Die basalen Dendriten** empfangen die lokalen Signale

# Die Zellmembran



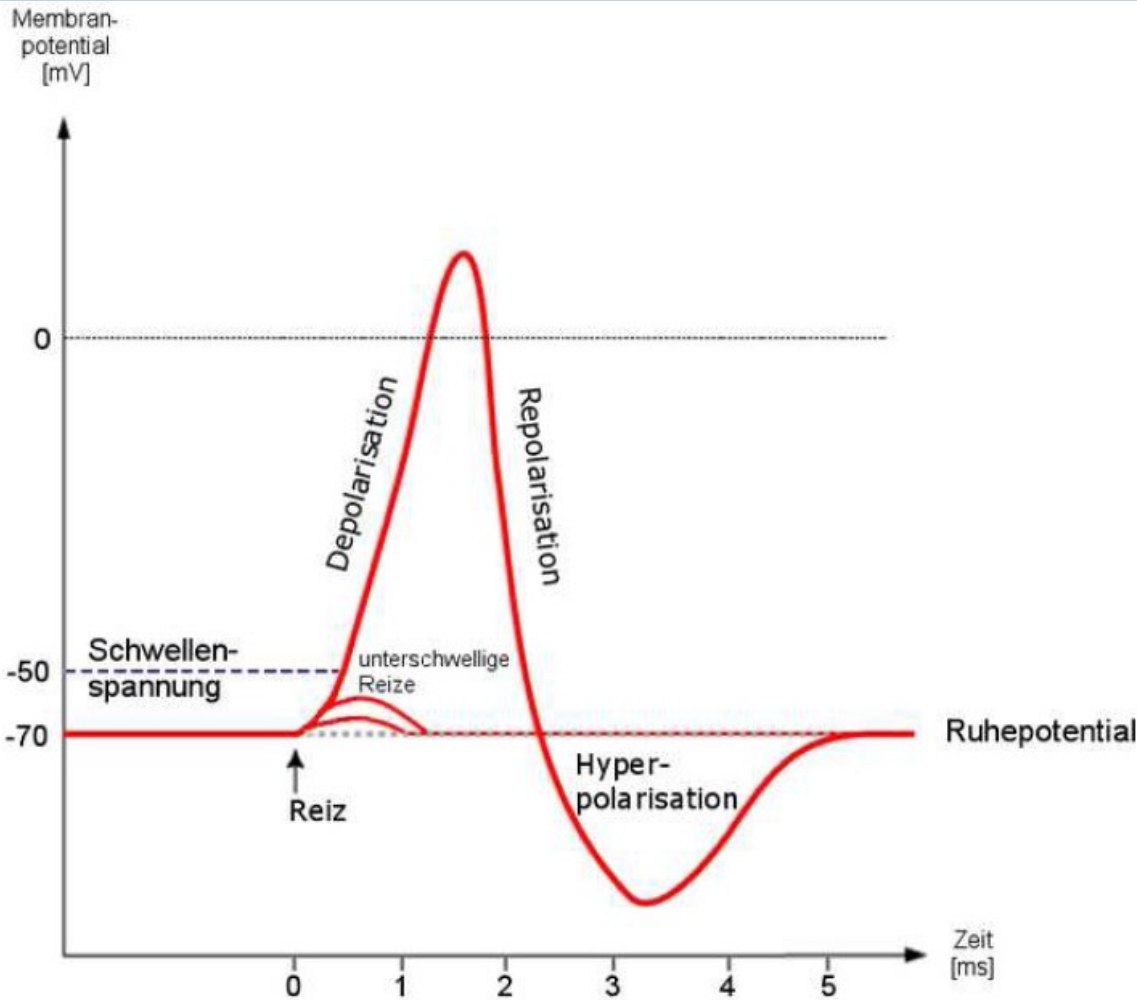
- Die Zellmembran der Nervenzelle ist etwa sechs bis acht Nanometer dick.
- Die Membran selbst wird von einer Doppelschicht aus Phospholipiden (lipid bilayer) gebildet. Eingebettet in diesen Lipidfilm sind Proteine, wie zum Beispiel Ionenkanäle.

Nernst  
Potential

$$V_{Na} = \frac{kT}{q} \ln\left(\frac{Na_1}{Na_2}\right)$$

T: Temperatur  
K: Boltzmann Konstante  
 $Na_1$  : Extrazelluläre Konzentration  
 $Na_2$  : Intrazelluläre Konzentration

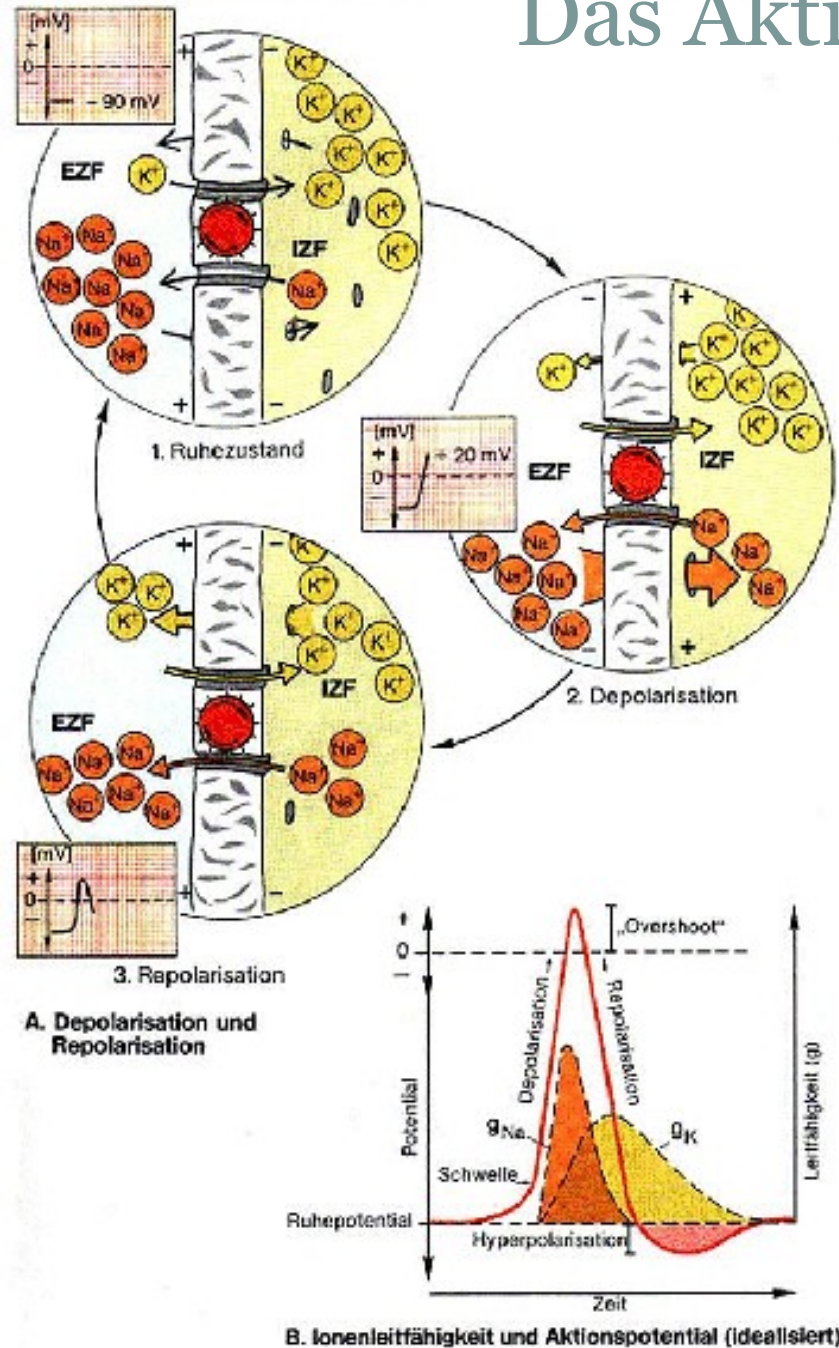
# Das Aktionspotential 1



1. Bei Spannungsanstieg
  - Öffnen von  $\text{Na}^+$ -Kanälen
  - Ab Schwellen-Spannung Lawineneffekt
1.  $\text{Na}^+$  kann einströmen → **Depolarisation**
2. Verzögert öffnen sich  $\text{K}^+$ -Kanäle → **Repolarisierung**  $\text{Na}^+$ -Kanäle schließen schnell wieder (vor Spannungsmaximum)
3. Öffnung der  $\text{K}^+$ -Kanäle hält länger an → **Hyperpolarisation**

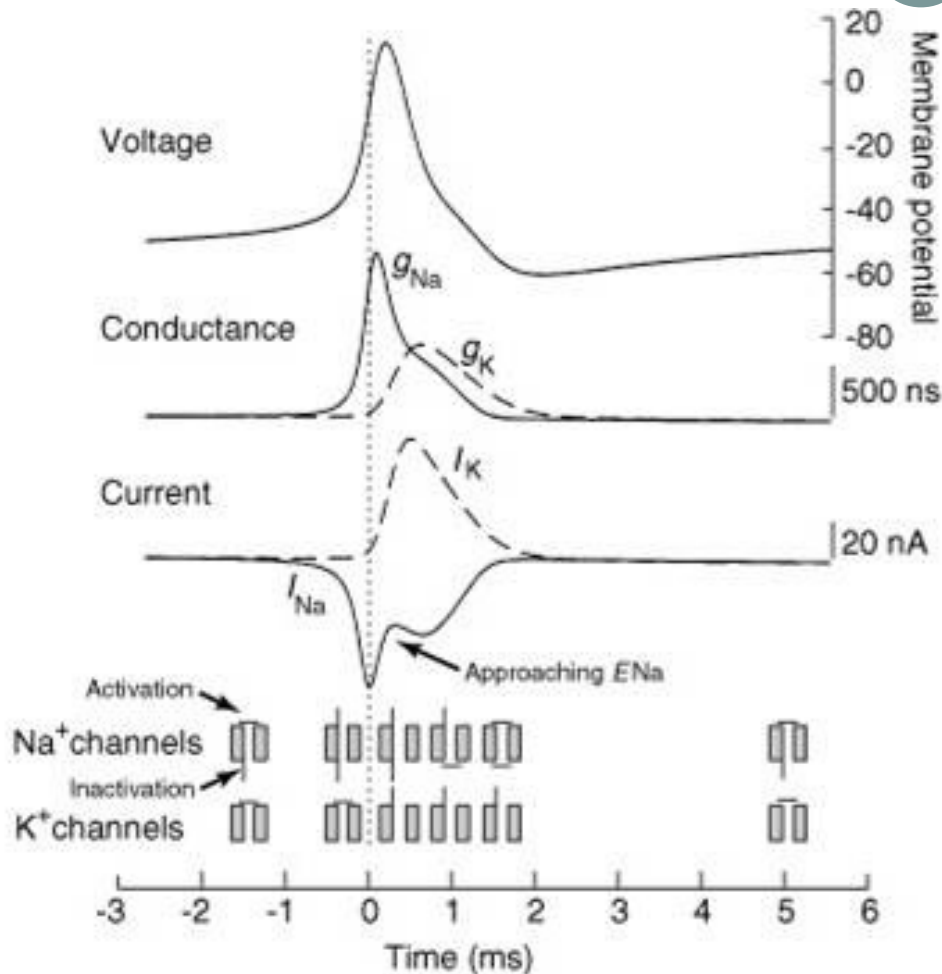


# Das Aktionspotential 2



- Eine Verminderung des Membranpotentials bedeutet die Depolarisation.
- Hat diese einen Schwellwert von  $-50\text{ mV}$  erreicht, wird das **Aktionspotential (neuronalen Erregung)** ausgelöst.
- Wird bei der Depolarisation der Schwellwert erreicht, nimmt die geringe Leitfähigkeit für  $\text{Na}^+$ -Ionen explosionsartig zu.
- Da im Zellinneren nur wenige  $\text{Na}^+$ -Ionen vorhanden sind, setzt ein starker  $\text{Na}^+$ -Ionen Einstrom in die Zelle ein. Nun überwiegt an der Innenseite der Membran die positive Ladung, sie beträgt  $+30\text{ mV}$ . Während dieser Phase verhält sich die neuronale Membran refraktär und so kann kein weiteres Aktionspotential ausgelöst werden.
- Durch den Kalium- Auswärtsstrom wird der Wiederaufbau des Membranpotentials herbeigeführt, das Aktionspotential ist beendet.

# Das Aktionspotential 3



## Ereignisse während eines Aktionspotentials:

- Beim Ruhepotential sind die Na<sup>+</sup>-Kanäle geschlossen (nicht aktiviert)
- Nach Depolarisation öffnen sich die Na<sup>+</sup>-Kanäle schnell,  $g_{Na}$  ist erhöht
- Die Membran depolarisiert weiter
- Langsamer öffnen sich K<sup>+</sup>-Kanäle,  $g_K$  steigt
- Na<sup>+</sup>-Kanäle schliessen sich (inaktivieren)
- K<sup>+</sup>-Strom dominiert den Gesamtstrom
- Das Membranpotential repolarisiert
- Die K<sup>+</sup>-Kanäle bleiben noch geöffnet bei geringer  $g_{Na}$
- Nachhyperpolarisation ( $V_m$  nähert sich  $E_K$  (Ruhepotential))



# Ionenkanäle



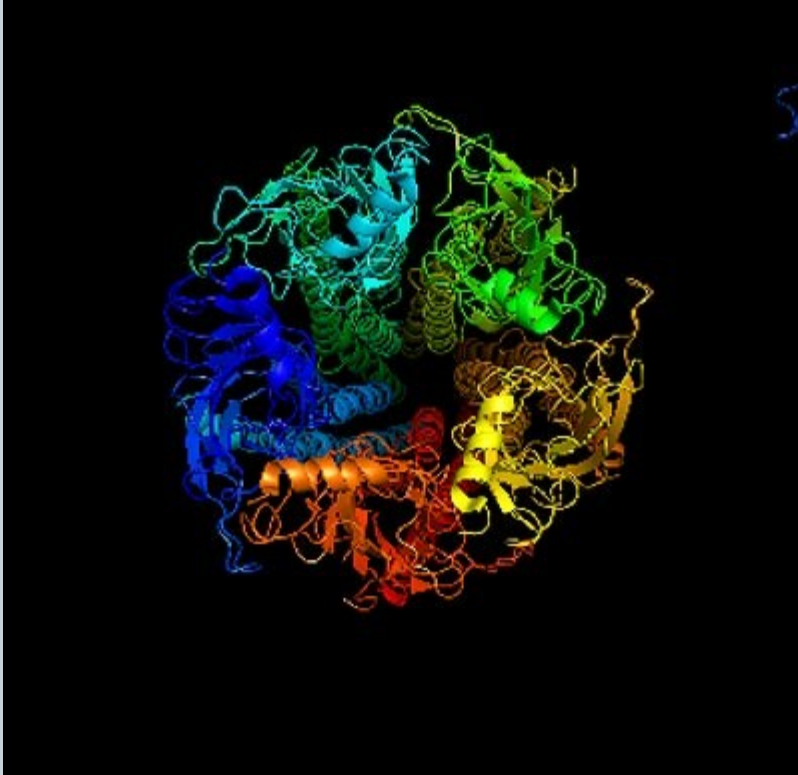
- **Ionenkanäle** sind porenbildende Transmembranproteine, welche Ionen (elektrisch geladenen Teilchen), das Durchqueren von Biomembranen ermöglichen.
- Der Transport erfolgt dabei entlang des bestehenden elektrochemischen Gradienten (dem Konzentrations- und Potentialgefälle).

# Funktionen der Ionenkanäle



1. Ionenleitung
2. Ionenselektion ( $\text{Na}^+$  vs  $\text{K}^+$ )
3. Öffnen / Schließen (Gating)
  - in Abhängigkeit von folgenden Signalen:
    - Elektrisch (Spannung)
    - Mechanisch (Druck, Spannung)
    - Chemisch (Transmitter)

# Biophysikalische Eigenschaften eines Ionenkanals

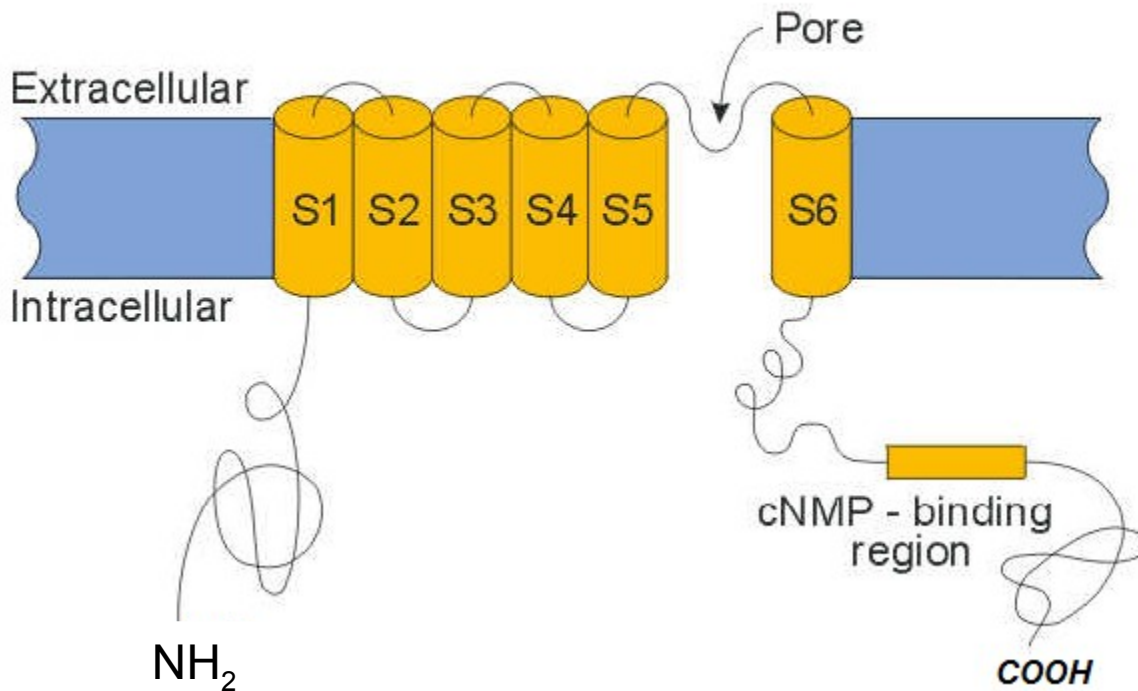


<http://de.wikipedia.org>

- **Selektivität und Leitfähigkeit**
- Ionenkanäle können anhand ihrer ausgeprägten oder auch fehlenden Selektivität für bestimmte Ionen beschrieben werden. Je höher die Selektivität für eine Ionensorte, umso geringer ist die Leitfähigkeit der geöffneten Pore für andere Ionen. Man kennt hochspezifische Kanäle für
- **Kationen** (positiv geladen) wie:
  - Kalium
  - Natrium
  - Calcium
- **Anionen** (negativ geladen) wie:
  - Chlorid
- Ionenkanäle werden im wesentlichen nach ihrer Selektivität bzw. Funktion benannt: **Kalium-**, **Natrium-**, **Calcium-** oder **Chlorid-Kanal**.
- Daneben gibt es die sogenannten *unspezifischen Kationenkanäle* wie die **TRP-Kanäle**, engl. *transient receptor potential channels*, die eine ähnliche Leitfähigkeit für Kalium-, Natrium- und Kalziumionen aufweisen.

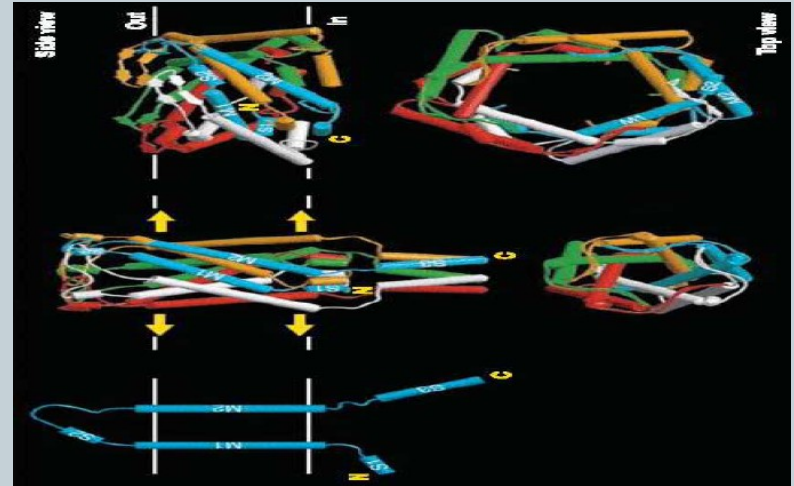
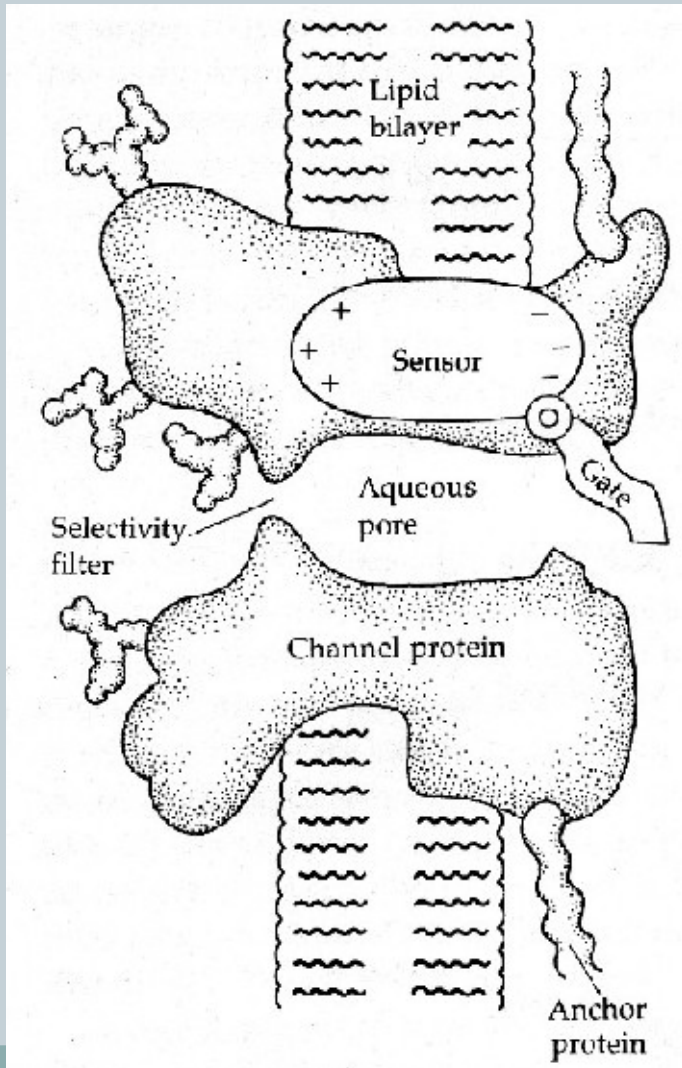
# Struktur eines Ionen Kanals

CNG channels

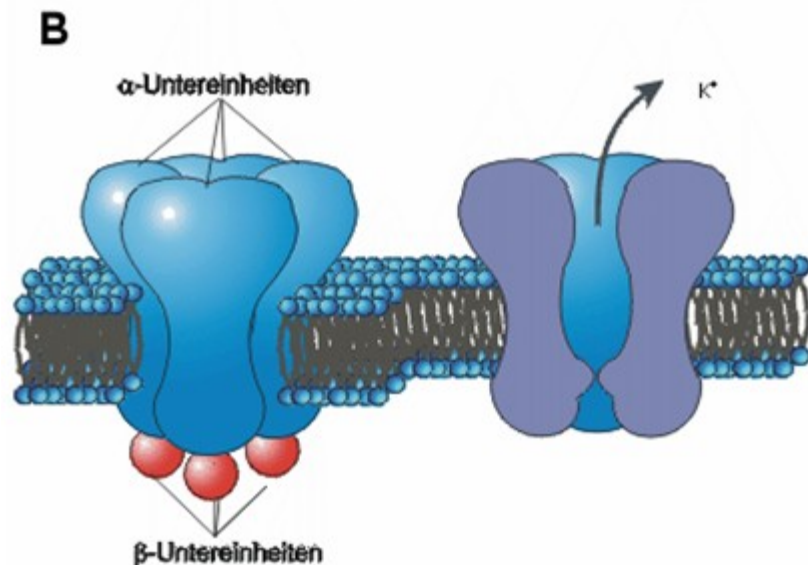
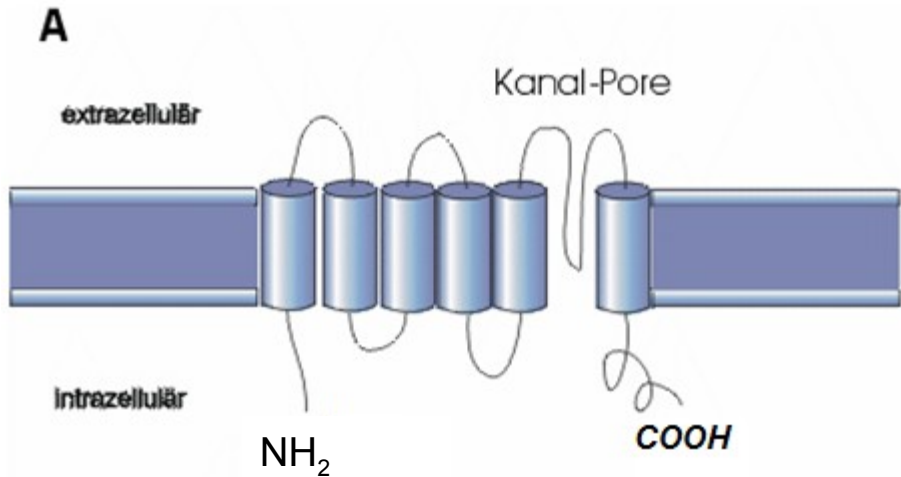


- Ionenkanäle durchspannen die Membran mit meist mehreren Proteinsegmenten.
- Die trans-membranalen Segmente (S1, S2, ..) enthalten viele hydrophobe und wenig hydrophile Aminosäurereste.
- Außerhalb der Membran finden sich überwiegend polare und geladene Aminosäuren.

# Struktur eines Ionen Kanals



# Molekulare Struktur des Kalium-Kanals



**A:** Ein spannungsabhängiger Kaliumkanal wird aus 4 transmembranen  $\alpha$ -Untereinheiten gebildet, an die auf der zytoplasmatischen Seite der Membran 4  $\beta$ -Untereinheiten gebunden sein können.

**B:** Eine  $\alpha$ -Untereinheit ist ein Protein mit 6 hydrophoben Transmembrandomänen. Die Pore befindet sich zwischen der 5. und 6. Transmembrandomäne.



# Von Ionenkanälen zum Hodgkin-Huxley Modell

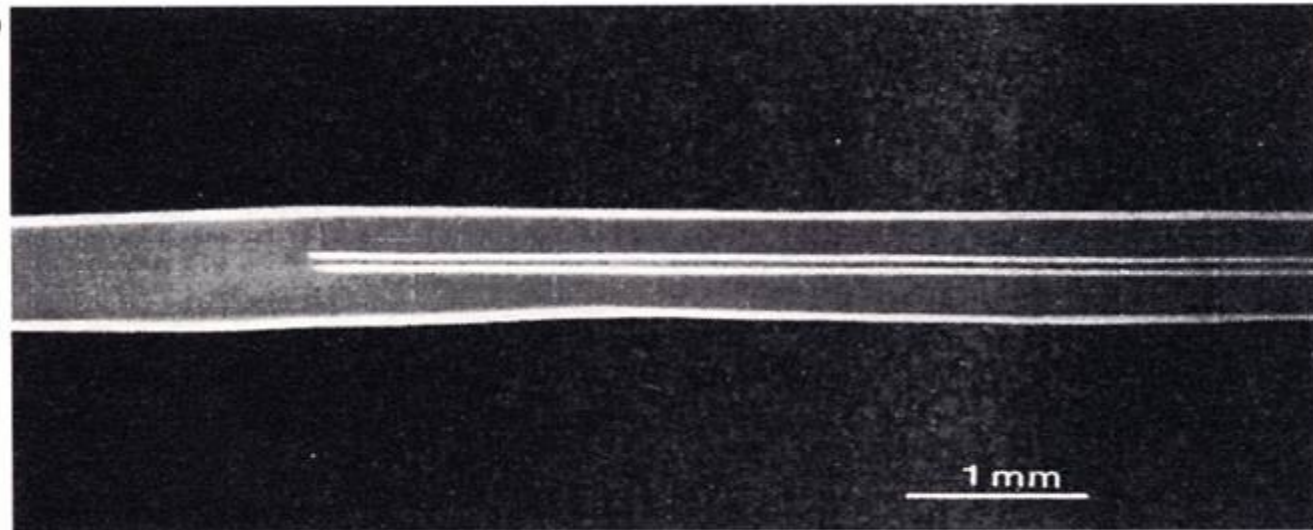
---

- Ionenflüsse, die die Zellmembran durch Ionenkanäle passieren, bilden die Grundlagen für das Verhalten von Neuronen bzw. Nervenzellen. Den größten Einfluss auf das Verhalten haben  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ - und  $\text{Cl}^-$ -Ionen.
- Das Membranpotential, welches abhängig von Konzentrationsdifferenzen dieser Ionen ist, beeinflusst den Zustand von Ionenkanälen.
- Ein Reiz löst eine Sequenz von Öffnungs- und Schließvorgängen der Kanäle aus, was zur Entstehung von Aktionspotentialen führt.
- Mit dem Hodgkin-Huxley Modell ist es möglich, das Verhalten eines einzelnen Neurons realitätsnah zu simulieren.
- Zu diesem Zweck wurde von den beiden Wissenschaftlern das Modell von m-, n- und h-Toren, welche das Verhalten der Ionenkanäle beeinflussen, eingeführt.
- Ihr Modell bestimmt durch Differentialgleichungen die Wahrscheinlichkeit dafür, dass bestimmte Ionenkanäle geöffnet sind.

# Das Hodgkin-Huxley Modell

Das Hodgkin-Huxley Modell beschreibt phänomenologisch die Signalleitung im Axon des Tintenfisches (1952).

Loligo Riesenaxone



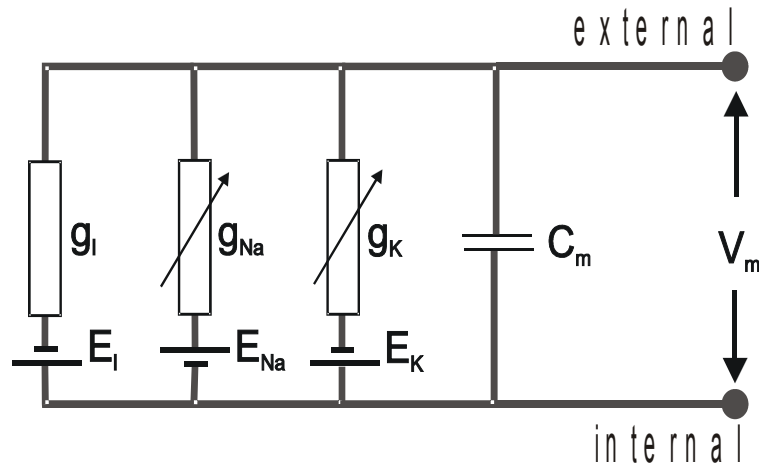
# Grundlegende Annahmen



- Es werden zwei wesentliche Leitfähigkeiten  $G_{\text{NA}}$  und  $G_{\text{K}}$  betrachtet.
- Der Totale Stromfluss ergibt sich aus dem Kalium-Strom, Natrium-Strom und einem Leck-Strom.
  - $I = I_{\text{NA}} + I_{\text{K}} + I_{\text{leck}}$
- Der einzelne Stromfluss  $I_i(t)$  gehorcht den OHMschen Gesetzen.

$$I_{\text{ion}}(t) = g_{\text{ion}}(V, t) (V_m - E_{\text{ion}})$$

# Das Ersatzschaltbild von einem Membranstück

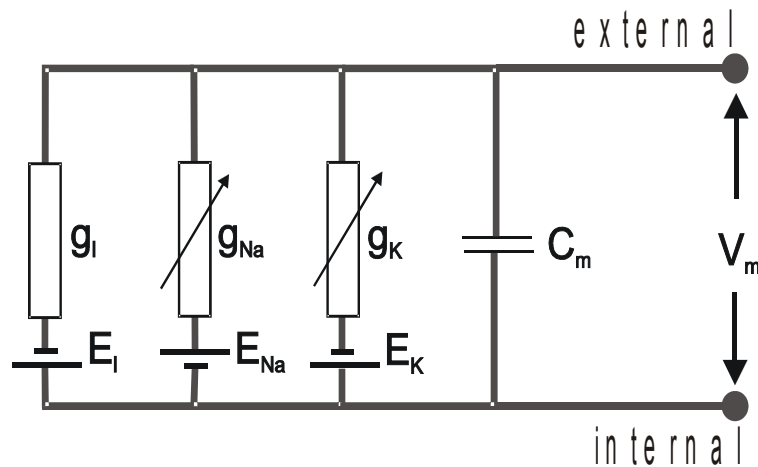


Die Membran wirkt als Kondensator mit der Kapazität ( $C_m$ ) und als Ohmscher Widerstand ( $R_m$ ).

$R_m$  und  $C_m$  sind parallel geschaltet (RC-Glied).

- Widerstände repräsentieren die Leitfähigkeit
  - Gating Variablen repräsentieren De- / Aktivierungswahrscheinlichkeiten der Ionenkanäle
- Batterien entsprechen den Gleichgewichtspotentialen der einzelnen Ionen
- Kondensator modelliert kapazitive Eigenschaft der Membran

# Das Ersatzschaltbild von einem Membranstück



Die Membran wirkt als Kondensator mit der Kapazität ( $C_m$ ) und als Ohmscher Widerstand ( $R_m$ ).

$R_m$  und  $C_m$  sind parallel geschaltet (RC-Glied).

Spannungsabhängige Kanäle können als regelbare Widerstände aufgefaßt werden.

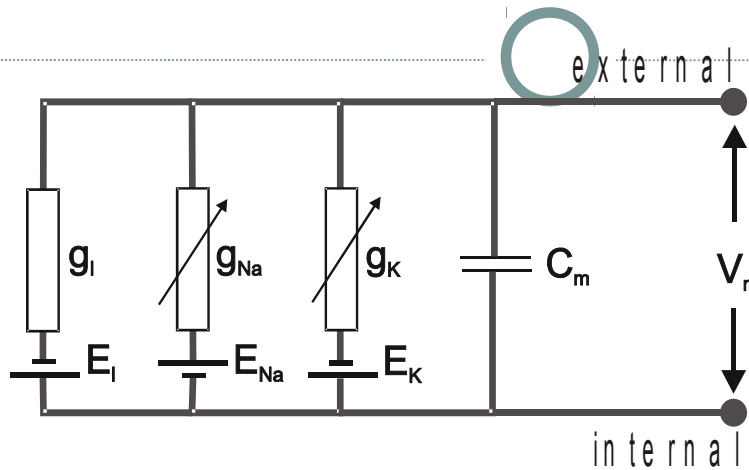
Der Gesamtstrom, der über eine Membran fließt, setzt sich aus den verschiedenen Einzelströmen additiv zusammen.

$$I_m = I_C + I_{Ion}$$

$$I_C = C_m \frac{dV}{dt}$$

$$I_{Ion} = g_{Ion} (V_m - E_{zusammen})$$

# Berechnung des Membranstromes



$$I_m = C_m \frac{dV}{dt} + I_K + I_{Na} + I_l$$

$$I_{Ion} = g_{Ion} (V_m - E_{Ion})$$

$$I_m = C_m \frac{dV}{dt} + g_K(V, t)(V - E_K) + g_{Na}(V, t)(V - E_{Na}) + g_l(V - E_l)$$

**Hodgkin & Huxley** haben diese Funktionen experimentell bestimmt:

$$g_{Na}(V_m) \text{ bzw. } g_{Na}(t)$$

$$g_K(V_m), g_K(t)$$

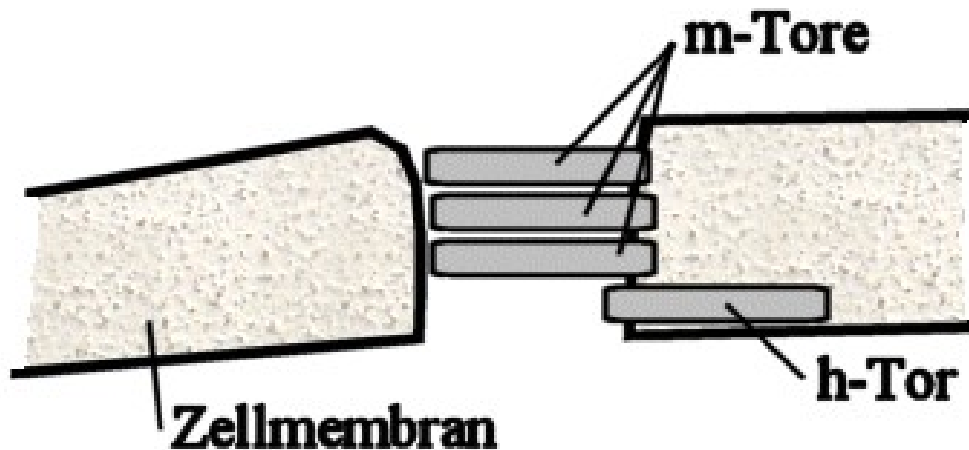


# Hodgkin-Huxley Modell

## Ionenkanäle und Gating Variablen – Beispiel Na<sup>+</sup>-Kanal



- Na<sup>+</sup>-Kanal wird gesteuert durch drei „m-Tore“ und ein „h-Tor“
  - „m-Tor“ steht für die Aktivierung der Na<sup>+</sup>Kanäle
  - „h-Tor“ steht für die De-aktivierung der Na<sup>+</sup>Kanäle



Die Öffnung eines m-Tores hat  
Wahrscheinlichkeit  $m$

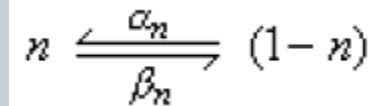
Die Öffnung des h-Tores hat  
Wahrscheinlichkeit  $h$

**Na<sup>+</sup>-Kanal im Ruhezustand**

# Gating Partikel für den Kalium Kanal



- $n$  ... Anteil von  $n$ -Partikel „offen“
- $\alpha_n, \beta_n$  ... Transferrate für das *Partikel*  $n$  von „geschlossen“ auf „offen“ bzw. umgekehrt (hängen von der Transmembranspannung ab)
- Differentialgleichung
- linear (analytische Lösung!), falls  $\alpha_n, \beta_n$  konstant



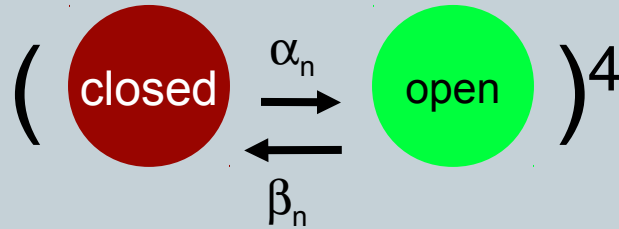
$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1-n) - \beta_n n$$

# Zustandsmodell vom Gating Partikel

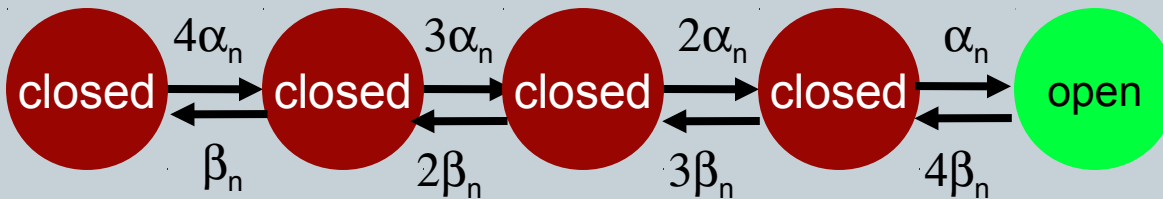


$$I_K = G_{K,max} n^4 (V - E_K);$$

Die 4-te Potenz impliziert 4 unabhängige Partikel, Die Ionenkanäle sind nur dann aktiviert, *wenn alle im offenen Zustand sind*.



Ein besseres Modell für diesen Zustand (4 unabhängige Subunits):



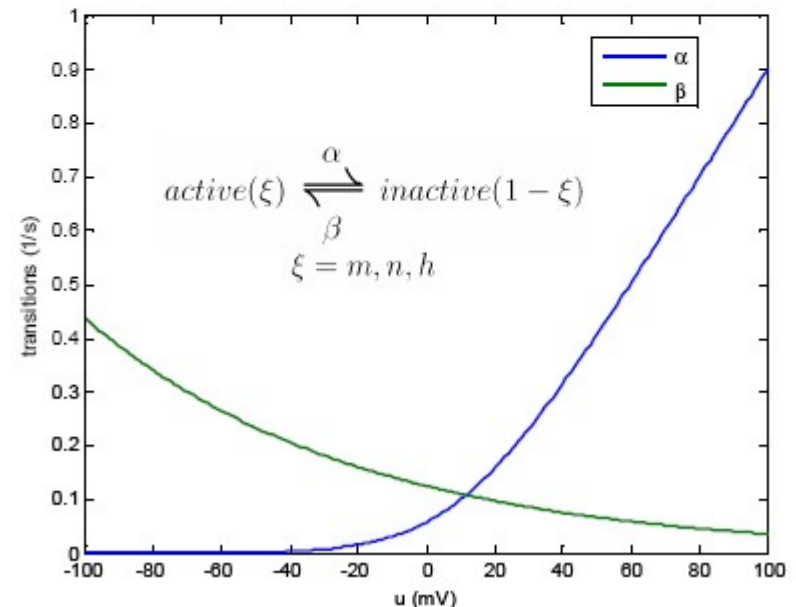
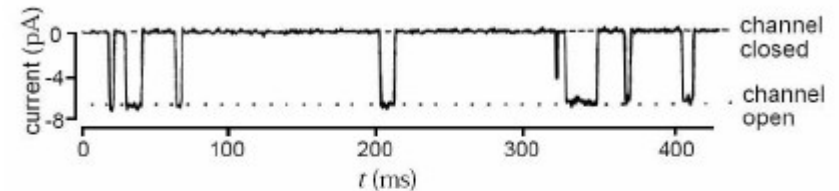
Erinnerung: H&H- Modell ist *phänomenologisch*, “Die Partikel” zielen auf ein Modell welches als eine Differentialgleichung erster Ordnung dargestellt werden kann.

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n (1 - n) - \beta_n n$$

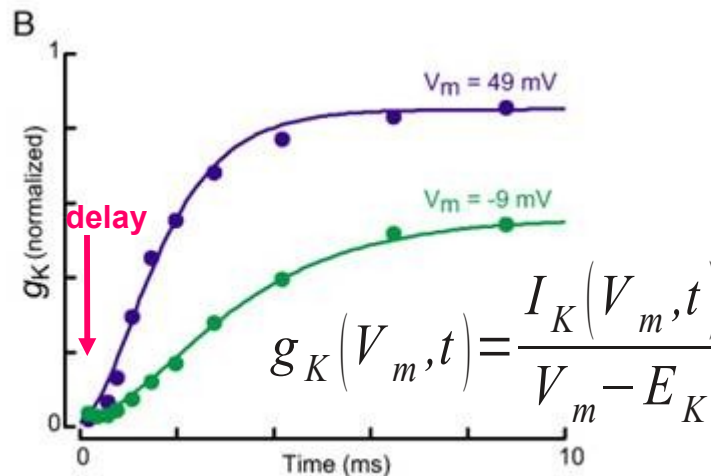
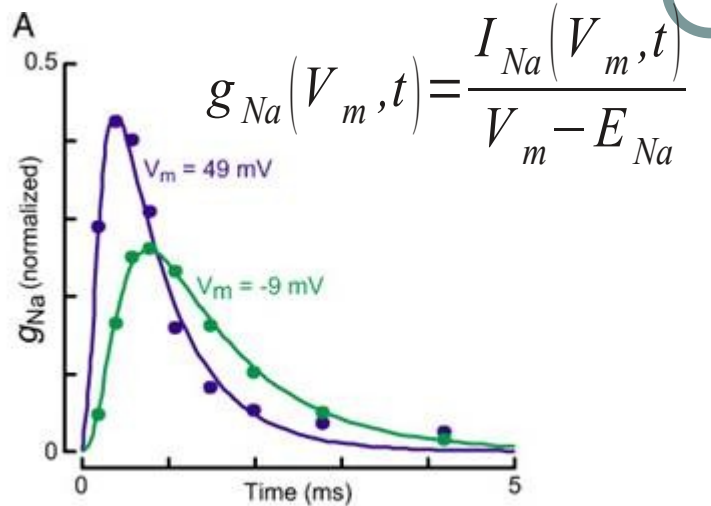
# Die Gating Variablen beim Kaliumion

- Kaliumstrom:  $i_K = g_K n^4 (v(t) - E_K)$
- Gating-Variable  $n$  beschreibt den Übergang einer Gating-Untereinheit (activation particle) vom offenen in den geschlossenen Zustand und zurück.
- Wahrscheinlichkeit für "offen":  $n$
- Wahrscheinlichkeit für "geschlossen":  $1-n$
- Das Öffnen von 4 unabhängigen und identische Gating-Untereinheiten ist erforderlich um einen Kaliumkanal zu öffnen  $\rightarrow n^4$ .
- $\alpha$  beschreibt die spannungsabhängige Übergangsrate vom geschlossenen zum offenen Zustand ( $\beta$  offen  $\rightarrow$  geschlossen)

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n (1 - n) - \beta_n n$$



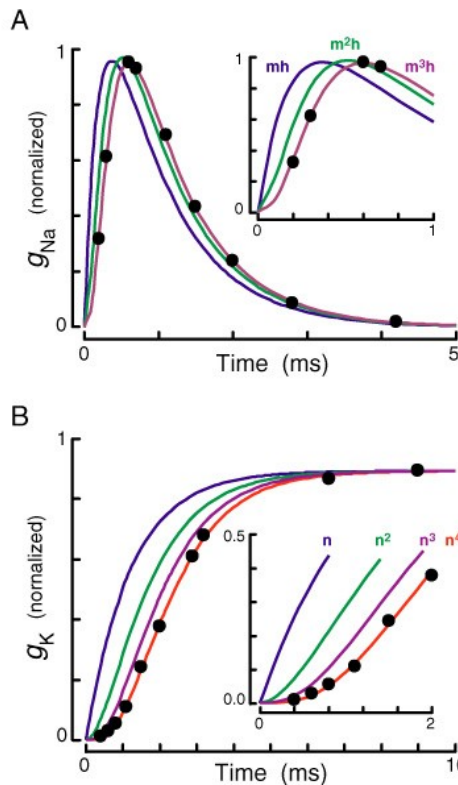
# Zeit- und Spannungsabhängigkeit von $G_{Na}$ und $G_K$



## Vier Beobachtungen:

1. Die Leitfähigkeiten ( $G_{Na}$ ,  $G_K$ ) sind umso höher, je höher  $V_m$  ist.
2. Der Anstieg von  $G_{Na}$ ,  $G_K$  wird umso schneller, je stärker die Membran depolarisiert wird.
3. Es gibt eine Verzögerung zwischen Depolarisation und Anstieg von  $G_{Na}$ ,  $G_K$  besonders bei  $G_K$ .
4. Der Anstieg von  $G_{Na}$  ist transient (schnell abfallend), der von  $G_K$  ist anhaltend.

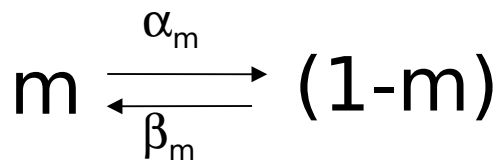
# Formulierung des mathematischen Modells



$$g_k = \bar{g}_k^{\max} n^4$$

$$g_{Na} = \bar{g}_{Na}^{\max} m^3 h$$

Die Leitfähigkeiten hängen von den Aktivierungs- und Inaktivierungstoren (gates) ab: m,n,h.

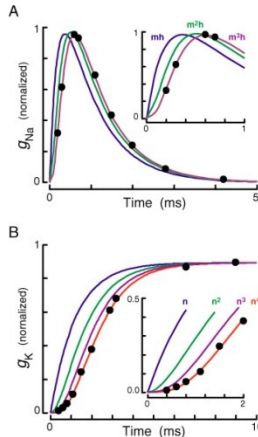


$$\frac{dm}{dt} = \underbrace{\alpha_m (1-m)}_{\text{Aktivierung}} - \underbrace{\beta_m m}_{\text{Inaktivierung}}$$

Die Übergänge von m,n,h werden durch Reaktionskinetiken 1. Ordnung beschrieben. Solch eine Kinetik kann mithilfe von einfachen Differentialgleichungen berechnet werden.



# Formulierung des mathematischen Modells



$$g_k = \bar{g}_k^{\max} n^4$$

$$g_{Na} = \bar{g}_{Na}^{\max} m^3 h$$

$$\frac{dm}{dt} = \underbrace{\alpha_m (1 - m)}_{\text{activation}} - \underbrace{\beta_m m}_{\text{inactivation}}$$

Die Lösung dieser Differentialgleichung (Kinetik 1. Ordnung) ergibt:

$$m(t) = m_{\infty} - \left[ (m_{\infty} - m_0) e^{-t/\tau_m} \right]$$

$$m_{\infty}(V_m) = \frac{\alpha_m(V_m)}{\alpha_m(V_m) + \beta_m(V_m)}$$

$$\tau_m = \frac{1}{\alpha_m + \beta_m}$$

Während einer Membrandepolarisation folgt die Veränderung der Leitfähigkeiten zum Gleichgewichtszustand einer einfachen Exponentialgleichung:

$$g_{Na}(t) \approx \bar{g}_{Na}^{\max} m_{\infty}^3 \left(1 - e^{-t/\tau_m}\right)^3 h_0 e^{-t/\tau_h} \quad g_K(t) \approx \bar{g}_K^{\max} n_{\infty}^4 \left(1 - e^{-t/\tau_n}\right)^4$$

# Formulierung des mathematischen Modells



$$I_m = C_m \frac{dV}{dt} + g_K(V, t)(V - E_K) + g_{Na}(V, t)(V - E_{Na}) + g_l(V - E_l)$$

$$m_\infty(V_m) = \frac{\alpha_m(V_m)}{\alpha_m(V_m) + \beta_m(V_m)} \quad g_{Na}(t) \approx g_{Na}^{max} m_\infty^3 (1 - e^{-t/\tau_m})^3 h_0 e^{-t/\tau_h}$$
$$g_K \approx g_K^{max} n_\infty^4 (1 - e^{-t/\tau_n})^4$$

**Jetzt müssen wir nur noch unsere Gleichungen für den Gleichgewichtszustand und die Kinetik zusammenbringen um den Gesamtstrom der Membran ( $I_m$ ) bei allen Teilströmen zu berechnen!**

# Das HH-Modell (Tintenfisch)



$$I(t) = I_{cap}(t) + \sum_k I_k(t)$$

$$I_{cap}(t) = C \cdot \frac{du}{dt} = I(t) - \sum_k I_k(t)$$

$$- \left[ g_{Na} m^3 h \cdot (u - E_{Na}) + g_K n^4 \cdot (u - E_K) + g_L \cdot (u - E_L) \right]$$

$$\dot{m} = \alpha_m(u) \cdot (1 - m) - \beta_m(u) \cdot m$$

$$\dot{n} = \alpha_n(n) \cdot (1 - n) - \beta_n(u) \cdot n$$

$$\dot{h} = \alpha_h(u) \cdot (1 - h) - \beta_h(u) \cdot h$$

x	$E_x (mV)$	$g_x (mS/cm^2)$
Na	115	120
K	-12	36
L	10,6	0,3

x	$\alpha_x (u/mV)$	$\beta_x (u/mV)$
n	$\frac{0,1 - 0,01u}{e^{1-0,1u} - 1}$	$0,125 \cdot e^{-u/80}$
m	$\frac{2,5 - 0,1u}{e^{2,5-0,1u} - 1}$	$4 \cdot e^{-u/18}$
h	$0,07 \cdot e^{-u/20}$	$\frac{1}{e^{3-0,1u} + 1}$

# Beispiele für Spannungs-abhängige Natriumkanäle



- Die Stromgleichung für Natriumkanäle ist definiert durch:

$$I_{Na} = \bar{g}_{Na} \cdot m^2 \cdot h \cdot s \cdot (V - E_{Na})$$

- Die Kinetischen- und Aktivierungsgleichungen :

$$m_{t+dt} = m_t + (1 - e^{-\frac{dt}{\tau_m}}) \cdot (m_{inf} - m_t)$$

$$h_{t+dt} = h_t + (1 - e^{-\frac{dt}{\tau_h}}) \cdot (h_{inf} - h_t)$$

$$s_{t+dt} = s_t + (1 - e^{-\frac{dt}{\tau_s}}) \cdot (s_{inf} - s_t)$$

# Beispiele für Spannungs-abhängige Natriumkanäle



Die Werte für  $m_{inf}$   $h_{inf}$   $s_{inf}$ :

$$m_{inf} = \frac{1}{1 + e^{\left(-\frac{V+40}{3}\right)}}, h_{inf} = \frac{1}{1 + e^{\left(\frac{V+45}{3}\right)}}, s_{inf} = \frac{1 + Na_{att} \cdot e^{\left(\frac{V+60}{2}\right)}}{1 + e^{\left(\frac{V+60}{2}\right)}},$$

Die Zeitkonstanten  $\tau_m = 0.05$  ms,  $\tau_h = 0.5$  ms. :

$$\tau_{\sigma} = \frac{0.00333(ms) \cdot e^{0.0024(1/mV) \cdot (V+60) \cdot Q(degC)}}{1 + e^{0.0012(1/mV) \cdot (V+60) \cdot Q(degC)}}$$

$$Q(degC) = \frac{F}{R \cdot (T + degC)}$$

# Beispiele für Kaliumkanäle



Die Stromgleichung und die kinetischen Gleichungen sind definiert durch:

$$I_A = \bar{g}_A \cdot m \cdot h \cdot (V - E_K)$$

$$m_{t+dt} = m_t + (1 - e^{-\frac{dt}{\tau_m}}) \cdot \left( \frac{1}{1 + \alpha_m(V)} - m_t \right),$$

$$h_{t+dt} = h_t + (1 - e^{-\frac{dt}{\tau_h}}) \cdot \left( \frac{1}{1 + \alpha_h(V)} - h_t \right),$$

Die folgenden Funktionen sind für Dendrit-nahliegende Stromstärken definiert:

$$\alpha_m(V) = e^{(10^{-3} \cdot \zeta(V) \cdot (V-11) \cdot Q(\text{degC}))}, \beta_m(V) = e^{(0.00055 \cdot \zeta(V) \cdot (V-11) \cdot Q(\text{degC}))}$$

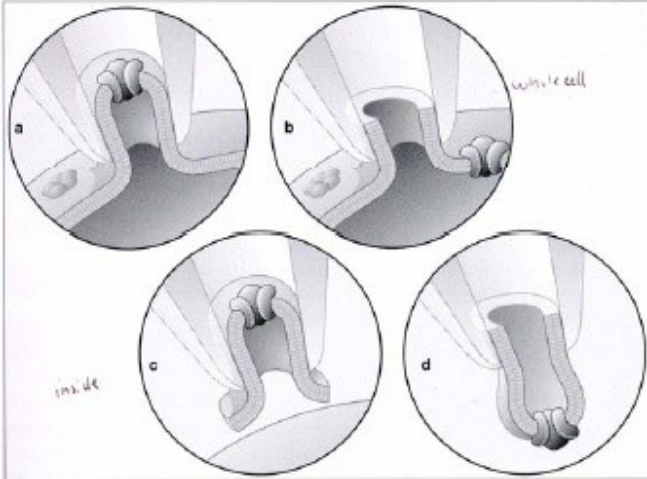
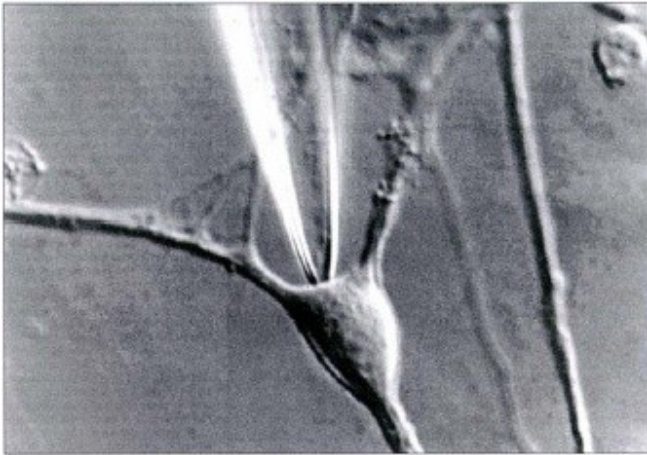
$$\alpha_h(V) = e^{(0.003 \cdot (V+56) \cdot Q(\text{degC}))}, \beta_h(V) = \alpha_h(V)$$

$$\tau_m = \max\left(\frac{\beta_m(V)}{0.05(1/\text{ms}) \cdot qt(\text{degC}) \cdot (1 + \alpha_m(V))}, 0.1\right),$$

$$\tau_h = \max(0.26(\text{ms/mV}) \cdot (V+50), 2)$$

$$\zeta(V) = -1.5 - \frac{1}{1 + e^{(V+40)/5}} (1/\text{mV}), qt(\text{degC}) = 5 \frac{(\text{degC} - 24)(\text{C}^\circ)}{10(\text{C}^\circ)}$$

# Patch-Clamp-Technik



- Die **Patch-Clamp-Technik** ist eine Messmethode in der Elektrophysiologie, mit der sich der Strom durch einzelne Ionenkanäle in der Zellmembran einer Zelle darstellen lässt, gemessen werden dabei Stromstärken von wenigen Picoampere ( $10^{-12}$  Ampere).
- Diese Technik wurde erstmals 1976 von *Erwin Neher* und *Bert Sakmann* beschrieben. Für ihre Arbeiten zur *Funktion einzelner zellulärer Ionenkanäle*, die sie mit dieser Technik durchgeführt hatten, wurden sie 1991 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet.
- Durch die Möglichkeit, das elektrische Verhalten von Membranproteinen an einzelnen Molekülen zu beobachten, revolutionierte die Patch-Clamp-Technik die elektrophysiologische Forschung.

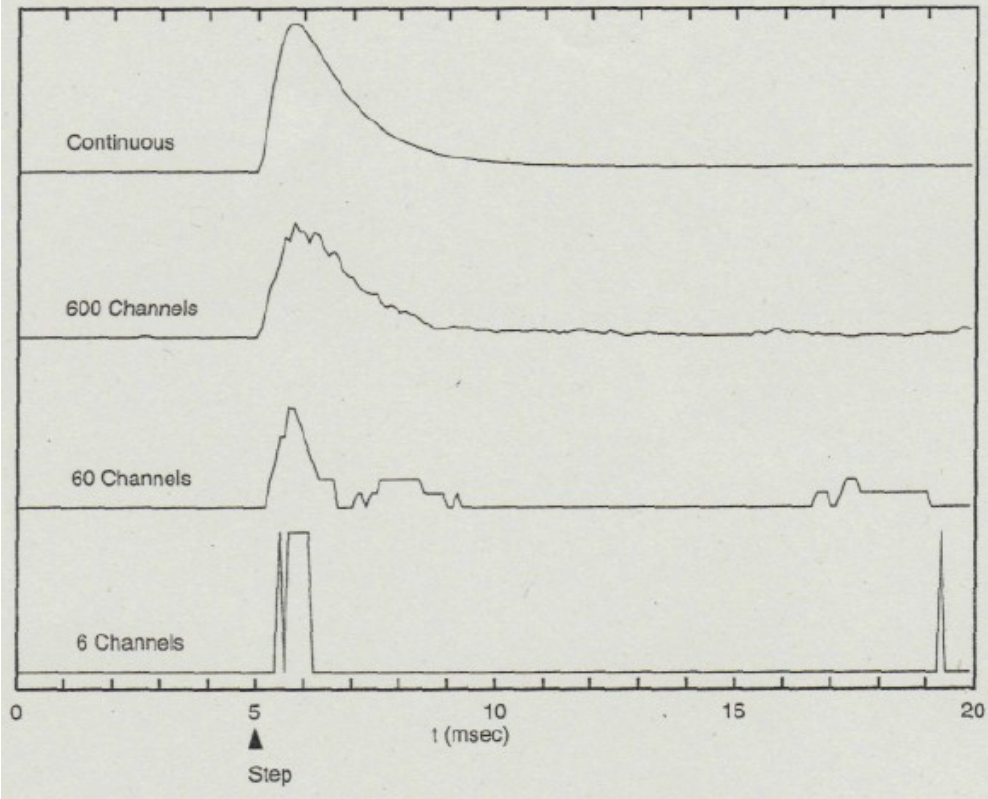
# Patch-Clamp-Technik



- Bei der Patch-Clamp-Technik wird eine mithilfe von Mikromanipulatoren gesteuerte sehr feine, mit Elektrolyte befüllte Glaskapillare, bzw. Glaspipette (Durchmesser in der Spitze  $\sim 1\mu\text{m}$ ) an die Zellmembran anbracht.
- Bei der 'Whole-Cell-Konfiguration' (Ganzzelleableitung) wird der Zellmembranfleck unter der Kapillare durch einen stärkeren Unterdruck aufgebrochen und geöffnet. Strom- oder Spannungsmessungen über die gesamte Zellmembran, sowie Aussagen über das Membranpotential der Zelle und über Ionenkanal vermittelte Ionenströme sind anschließend möglich.
- Die Patch-Clamp-Methode hilft hierbei, ein Verständnis über die Ionenkanäle und deren Verhalten zu bekommen. Mit dieser Methode kann man die spannungsabhängige Sensitivität und Selektivität von Einzelkanälen messen.

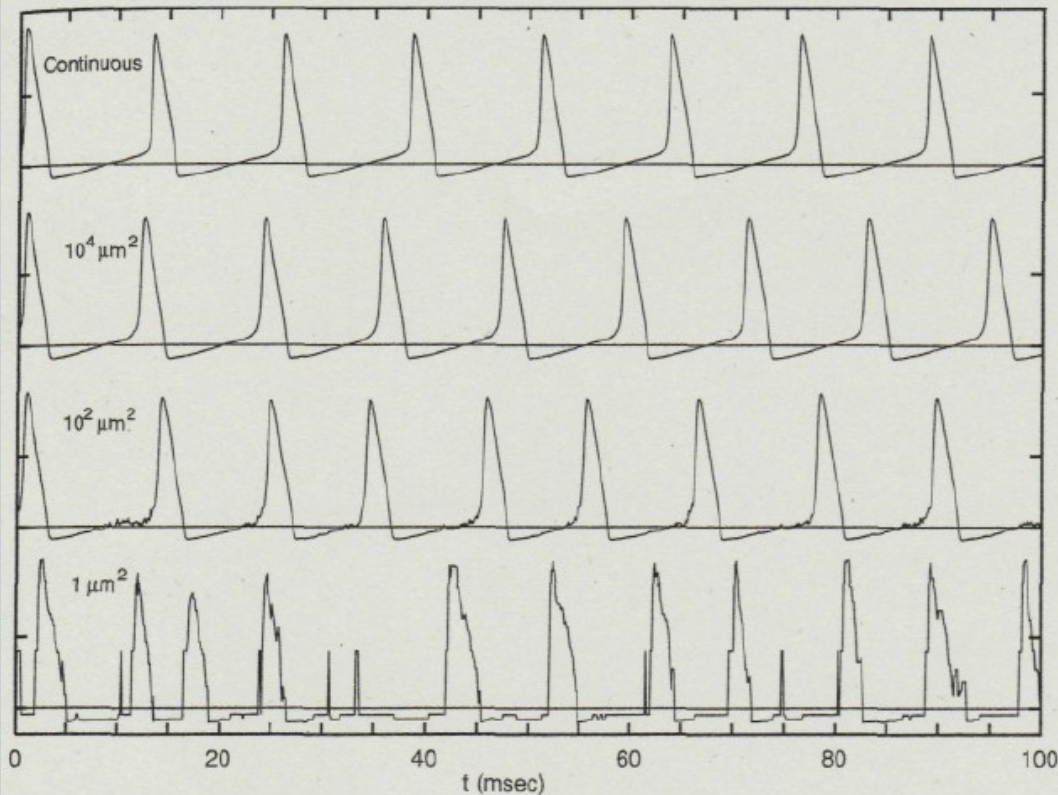


# Simulation vom Membranpotential



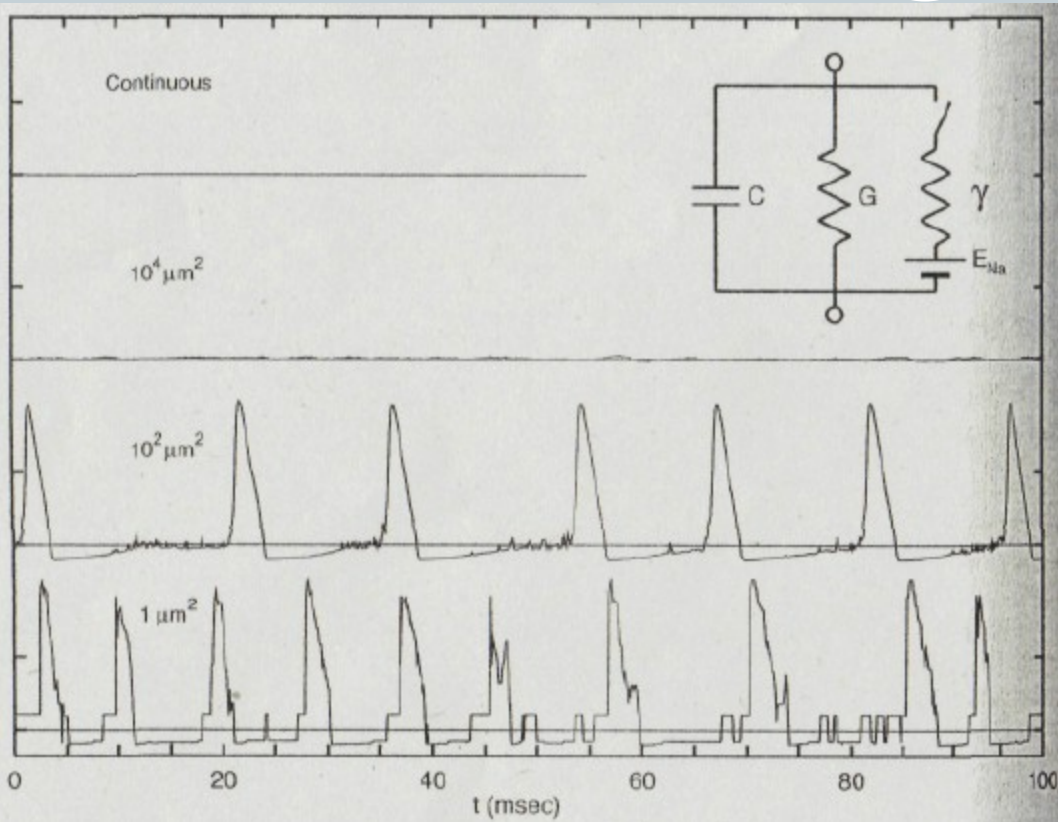
- Die Membranspannung wird von  $V_0=0$  mV auf  $V_1=50$  mV erhöht.
- Die Spannungserhöhung findet zum Zeitpunkt 5 ms statt und wird für unterschiedliche Ionenkanalmengen durchgeführt.

# Aktionspotentiale und Ionenkanäle



- Die Entwicklung vom Membranpotential auf unterschiedlichen Tintenfisch Axonflächen (patch).
- Das Membranpotential antwortet auf einen induzierten Strom von  $100 \text{ pA}/\mu\text{m}^2$
- Das Verhalten vom Membranpotential gewinnt ab einer Menge von 100 Kanälen eine deutliche Regelmäßigkeit.
- Die Integration von der Hodgkin und Huxley Gleichung liefert die obige Funktion.

# Spontane Aktionspotentiale



- Obwohl kein externer Stromeinfluss existiert, kann man ein ähnliches Verhalten vom Membranpotential ab einer gewissen Größe beobachten.

# Zusammenfassung



- Das Membranpotential ist abhängig von der intrazellulären- und extrazellulären Ionen-Konzentrationen.
- Das Aktionspotential verdeutlicht den Zusammenhang der spannungsabhängigen, ionenspezifischen Leitfähigkeit der Zellmembran.
- Die Ionenkanäle sind wichtige porenbildende Transmembranproteine, um die Leitfähigkeit der Zellmembran und das Durchqueren von Ionen zu ermöglichen.
- Das Hodgkin-Huxley Modell ist Voraussetzung um das Verhalten eines einzelnen Neurons realitätsnah zu beschreiben und zu berechnen.
- Im Hodgkin-Huxley Modell bestimmen ODEs den Zustand (Offen, Geschlossen) eines Kanals mittels Gating-Partikeln.
- Mithilfe der Patch-clamp Technik kann das Verhalten der Ionenkanäle (Leitfähigkeit) in der Zellmembran analysiert werden

# Literatur und Referenzen



- Abbott und Dayan: Theoretical Neuroscience
- Koch C., Biophysics of Computation, Chap. 8 Ionic Channels
- Krueger, Toward an understanding of structure and function of ion channels
- *[de.wikipedia.org/wiki/Ionenkanäle](http://de.wikipedia.org/wiki/Ionenkanäle)*
- *[www.sinnesphysiologie.de/gruvo03/.../channels.htm](http://www.sinnesphysiologie.de/gruvo03/.../channels.htm)*
- *[www.chemgapedia.de/.../ionenkanale.vlu.html](http://www.chemgapedia.de/.../ionenkanale.vlu.html)*
- *<http://de.wikipedia.org/wiki/Hodgkin-Huxley-Modell>*