

Maja Duh<sup>1</sup>, Andraž Stožer<sup>2</sup>

# Goldman-Hodgkin-Katzev model membranskega potenciala in njegova primerjava z ohmskim modelom membranskega potenciala

*The Goldman-Hodgkin-Katz Model of Membrane Potential and Its Comparison With the Ohmic Model of Membrane Potential*

## IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: mirovni membranski potencial, Goldman-Hodgkin-Katzev model, Nernst-Planckova enačba

Kadar je celična membrana prepustna za več vrst ionov, za določitev toka posameznega iona in mirovnega membranskega potenciala obstaja več pristopov. Eden izmed njih je preprost linearni ohmski model, ki predvideva linearno odvisnost med tokom in membranskim potencialom ter je konceptualno preprost in univerzalen. Vendar eksperimentalni podatki kažejo, da odnos med tokom in membranskim potencialom pogosto ni linearen. V tem članku zahtevnejšim bralcem predstavljamo drugi, kompleksnejši nelinearni oz. t. i. Goldman-Hodgkin-Katzev model za tok in membranski potencial, ki izhaja iz Nernst-Planckove enačbe za difuzijo ionov pod vplivom različnih polj. Enačbo, ki izraža odvisnost toka od membranskega potenciala v tem modelu, imenujemo Goldman-Hodgkin-Katzeva enačba za tok in predstavlja ekvivalent Ohmovemu zakonu v primeru preprostejšega ohmskega modela. Enačbo, ki predstavlja vrednost membranskega potenciala v odvisnosti od koncentracij posameznih ionov in prepustnosti membrane, pa imenujemo Goldman-Hodgkin-Katzeva enačba za membranski potencial. Medtem ko sta enačbi za tok vsakega od modelov zelo različni, pa sta si enačbi za membranski potencial na prvi pogled precej podobni, kar predstavlja potencialen vir napak in težav pri razumevanju, še posebej zato, ker tudi najboljši učbeniki tipično obravnavajo samo enega od modelov, brez izpeljave in predstavitve razlik. Zato v zadnjem delu članka kvantitativno grafično primerjamo rezultate, ki jih podajata oba modela za tok in za membranski potencial v odvisnosti od koncentracij ionov in prevodnosti oz. prepustnosti membrane za ione.

<sup>1</sup> Asist. dr. Maja Duh, mag. fiz., Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor; Oddelek za fiziko, Fakulteta za naravoslovje in matematiko, Univerza v Mariboru, Koroška cesta 160, 2000 Maribor; Univerza Alma Mater Europaea, Slovenska ulica 17, 2000 Maribor; maja.duh3@gmail.com

<sup>2</sup> Prof. dr. Andraž Stožer, dr. med., Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

---

**ABSTRACT**

KEY WORDS: resting membrane potential, Goldman-Hodgkin-Katz model, Nernst-Planck equation

When the cell membrane is permeable to several ion species, there are different approaches to determining the current carried by each ion and the resting membrane potential. One of these approaches is the simple linear ohmic model, which assumes a linear relationship between current and membrane potential and is conceptually straightforward and widely applicable. However, experimental data show that the relationship between current and membrane potential is often not linear. In this article, we present a second, more complex nonlinear model of membrane potential called the Goldman-Hodgkin-Katz model, which is derived from the Nernst-Planck equation for ion diffusion under the influence of various external fields. The equation for current as a function of membrane potential in this model is called the Goldman-Hodgkin-Katz current equation and is analogous to Ohm's law in the simpler ohmic model. Similarly, the equation for the membrane potential as a function of ion concentrations and permeabilities is called the Goldman-Hodgkin-Katz voltage equation. While the current equations differ substantially between the two models, the equations for membrane potential are very similar, which is a potential source of errors and confusion. This is further complicated by the fact that even the best textbooks typically present only one of the two models, without derivation from basic principles or a presentation of the differences between them. Therefore, in the final part of the article, we quantitatively and graphically compare the results that the two models yield for ionic currents and membrane potential as functions of ion concentrations and membrane conductances or permeabilities.

---

**UVOD**

V prvem delu članka Nernstov potencial in ohmski model za membranski potencial smo opredelili in izpeljali izraz za izračun Nernstovega potenciala, ki je enak membranskemu potencialu v primeru, da je celična membrana prepustna za samo eno vrsto ionov ( $I$ ). V drugem delu tega prispevka pa smo spoznali preprost model za razlago nastanka in vrednosti membranskega potenciala v primeru, ko je membrana prepustna za več vrst ionov. Ta model temelji na predpostavki, da se ioni obnašajo kot elektroni v analognem elektronskem vezju, v katerem predstavimo celično membrano kot kondenzator, prevodnosti za posamezne ione pa kot upornike oz. prevodnike. Ta preprost ohmski model upošteva Ohmov zakon in zato predvideva, da

je odnos med tokom in napetostjo za posamezen ion linearen. Model je zelo uporaben, ker je konceptualno preprost in univerzalen. Uporabimo ga lahko za vse ione, za katere je membrana prepustna, ne glede na njihovo valenco ( $I$ ).

Rezultati elektrofizioloških poskusov kažejo, da odnos med tokom in napetostjo ni linearen. Zato bomo v tem prispevku predstavili še t. i. Goldman-Hodgkin-Katzev model, ki predvideva nelinearen odnos med tokom in napetostjo. Model je matematično precej zahtevnejši od prejšnjega, k sreči pa še vedno ni prezahteven za raven matematičnega znanja tipičnega bralca tega prispevka. Med mnogimi različnimi nelinearnimi modeli smo Goldman-Hodgkin-Katzev model izbrali zato, ker bolje od ohmskega razloži določene vidike dogaja-

nja v električno vzdražnih celicah in ker je med vsemi nelinearnimi modeli najpreprostejši. Glavna motivacija za podrobnejšo predstavitev tega modela je dejstvo, da mnogi fiziološki učbeniki navajajo bodisi preprostejši ohmski model bodisi zahtevnejši Goldman-Hodgkin-Katzev model, vendar žal vedno brez predstavitve osnovnih predpostavk izbranega modela, brez izpeljave in brez primerjave z drugimi modeli (2-7). Ravno slednja pomanjkljivost pa skupaj s podobnostjo enačb enega in drugega modela otežuje razlikovanje med Goldman-Hodgkin-Katzevim in preprostejšim ohmskim modelom ter razumevanje glavnih prednosti in pomanjkljivosti vsakega od modelov. V tem prispevku bomo v prvem delu izpeljali Goldman-Hodgkin-Katzevi enačbi za tok določenega iona in membranski potencial v primeru prepustnosti celične membrane za več ionov. V drugem delu bomo na kvantitativen grafičen način predstavili razlike med obema modeloma in ocenili toka in membranskega potenciala.

## GOLDMAN-HODGKIN-KATZEV MODEL

Preden po korakih izpeljemo Goldman-Hodgkin-Katzevi enačbi za tok in membranski potencial, izpostavimo, da mora vsaka modelna enačba za tok (tako ohmska kot Goldman-Hodgkin-Katzeva, pa tudi vsaka druga) zadostiti pogoju, da je tok določenega iona enak nič, kadar je vrednost membranskega potenciala enaka Nernstovemu potencialu tega iona. Prav tako mora enačba, ki izraža odvisnost membranskega potenciala od koncentracije posameznih ionov, dati za rezultat Nernstov potencial določenega iona, če je membrana prepustna samo za ta ion. Enačbo za Nernstov potencial smo namreč izpeljali neposredno iz osnovnih termodinamskih zakonov in zato ne more biti odvisna od vrste izbranega modela. Zpomnimo si ti dve zahtevi, saj ju bomo kasneje uporabili za preverjanje ustreznosti dobljenih enačb.

Pri tem velja poudariti, da pogoj, da je vsota vseh tokov skozi membrano enaka nič, v splošnem ne drži. Med akcijskim potencialom ali v elektrofizioloških poskusih, kjer membranski potencial namerno vsilimo (npr. pri depolarizaciji ali hiperpolarizaciji), skozi membrano teče neto tok. V nadaljevanju bomo obravnavali poseben primer stacionarnega stanja, ko se membranski potencial s časom ne spreminja in je vsota vseh ionskih tokov enaka nič. Ta predpostavka omogoča izpeljavo izraza za mirovni membranski potencial, ki je cilj naše prispevka.

Gostota toka določenih ionov ( $j$ ) v smeri  $x$  s področja z določeno koncentracijo (in posledično določeno kemično potencialno energijo) teh ionov ter določenim električnim potencialom na področje z drugačno koncentracijo (in drugačno kemično potencialno energijo) teh ionov ter drugačnim električnim potencialom na najbolj splošen način opisuje t. i. Nernst-Planckova enačba (enačba 1). V enačbi je Nernstov člen prvi, Planckov pa drugi.

$$j = -D \cdot \frac{dc}{dx} - \frac{D \cdot c \cdot z \cdot e}{k \cdot T} \cdot \frac{d\varphi}{dx} \quad (1)$$

Pri tem so  $D$  difuzijska konstanta,  $c$  koncentracija in  $z$  valenca danega iona.  $\varphi$  predstavlja električni potencial,  $e$  osnovni naboj ( $e = 1,6 \cdot 10^{-19}$  As),  $k$  Boltzmanovo število ( $k = 1,38 \cdot 10^{-23}$  JK<sup>-1</sup>) in  $T$  temperaturo sistema. Prvi člen na desni strani enačbe predstavlja prispevek k skupni gostoti toka  $j$  zaradi koncentracijskega gradienta  $\frac{dc}{dx}$ , drugi člen pa prispevek zaradi gradienta električnega potenciala  $\frac{d\varphi}{dx}$ . Negativna predznaka označujeta dejstvo, da je tok pozitivnih ionov usmerjen v smeri nižje koncentracije in nižjega električnega potenciala. Ta oblika enačbe 1 predvideva gradient koncentracije in potenciala samo v eni smeri, v tem primeru v smeri osi  $x$ . To je za gradienta koncentracije in potenciala prek celične membrane dober približek. V primeru, da je tok ionov enak nič ( $j = 0$ ), lahko

enačbo 1 preoblikujemo v enačbo za Nernstov potencial. Za osvežitev spomina smo enačbo za Nernstov potencial določene vrste ionov izpeljali v dodatku i.

V nadaljevanju bomo enačbo 1 uporabili za izpeljavo enačb za tok in membranski potencial v primeru, ko je membrana prepustna za več različnih ionov. Izpeljava bo veliko lažja, če predpostavimo, da je električno polje prek celične membrane konstantno. Ta predpostavka je za vse nadaljnje korake tako ključna, da se v literaturi imenuje približek za primer konstantnega električnega polja (8, 9).

Če je električno polje prek celične membrane konstantno, (napetost ( $MP$ ) prek debeline celične membrane ( $l$ ), potem velja enačba 2:

$$\frac{d\varphi}{dx} = -\frac{MP}{l} \quad (2).$$

Če to upoštevamo v enačbi 1, dobimo enačbo 3:

$$j = -D \cdot \frac{dc}{dx} + \frac{D \cdot c \cdot z \cdot e}{k \cdot T} \cdot \frac{MP}{l} \quad (3).$$

Pri tem je  $j$  gostota toka množine delcev ( $\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$ ). Da bi dobili gostoto električnega toka ( $i$ ), moramo obe strani enačbe 3 pomnožiti z valenco ( $z$ ), osnovnim nabojem ( $e$ ) in Avogadrovim številom ( $N_A = 6,02 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$ ). Na levi strani enačbe simbol  $j$  po tem množenju nadomestimo s simbolom  $i$ , ki označuje električni tok na enoto površine ( $A \text{ m}^{-2}$ ), in dobimo enačbo 4:

$$i = -D \cdot z \cdot e \cdot N_A \cdot \frac{dc}{dx} + \frac{D \cdot c \cdot z^2 \cdot e^2 \cdot N_A}{k \cdot T} \cdot \frac{MP}{l} \quad (4).$$

Za izpeljavo enačbe, ki izraža električni tok v odvisnosti od koncentracij ionov na obeh straneh celične membrane, moramo enačbo integrirati. Izpeljavo do končnega rezultata najdejo najzahtevnejši bralci v dodatku ii. Za bolj tekoče nadaljevanje na tem mestu preskočimo na enačbo 5, ki predstavlja rezultat integriranja:

$$i = \frac{D \cdot z^2 \cdot e^2 \cdot N_A \cdot MP}{k \cdot T \cdot l} \cdot \frac{c_{EC} - c_{IC} \cdot e^{\frac{z \cdot e \cdot MP}{k \cdot T}}}{1 - e^{\frac{z \cdot e \cdot MP}{k \cdot T}}} \quad (5).$$

Tukaj  $c_{EC}$  predstavlja koncentracijo ionov v zunajceličnem prostoru in  $c_{IC}$  koncentracijo ionov v znotrajceličnem prostoru. Razmerje med difuzijsko konstanto danega iona ( $D$ ) in debelino membrane ( $l$ ) je enako prepustnosti membrane za ta ion ( $P$ , izražena v  $\text{ms}^{-1}$ ), kot je prikazano v enačbi 6:

$$P = \frac{D}{l} \quad (6).$$

Za boljše razlikovanje Goldman-Hodgkin-Katzevega modela od ohmskega modela je ključno poudariti, da prepustnost ( $P$ , izražena v  $\text{ms}^{-1}$ ), ki nastopa v tem modelu, in prevodnost ( $p$ , izražena v enoti siemens ( $S$ )), ki nastopa v ohmskem modelu, ne predstavljata iste fizikalne količine ( $l$ ). Prepustnost ( $P$ ) meri hitrost difuzije ionov čez membrano in je sorazmerna z gostoto toka, medtem ko je prevodnost ( $p$ ) del analognega električnega modela, kjer nastopa kot obratna vrednost upornosti ionov ter določa razmerje med tokom in potencialno razliko (Ohmov zakon). Če v enačbi 5 upoštevamo enačbo 6, dobimo razmerje med gostoto električnega toka, prepustnostjo membrane za ta ion (ne prevodnostjo), membranskim potencialom in koncentracijo iona na obeh straneh membrane, znano tudi kot Goldman-Hodgkin-Katzeva enačba za tok (enačba 7):

$$i = P \cdot MP \cdot \frac{z^2 \cdot e^2 \cdot N_A}{k \cdot T} \cdot \frac{c_{EC} - c_{IC} \cdot e^{\frac{z \cdot e \cdot MP}{k \cdot T}}}{1 - e^{\frac{z \cdot e \cdot MP}{k \cdot T}}} \quad (7).$$

Praden nadaljujemo, preverimo, ali ta enačba zadosti pogoju, da mora biti membranski potencial enak Nernstovemu potencialu, ko je tok ionov enak nič. V tem primeru (enačba 8) mora biti števec na desni strani enačbe enak nič, torej:

$$c_{EC} - c_{IC} \cdot e^{\frac{z \cdot e \cdot MP}{k \cdot T}} = 0 \quad (8).$$

V naslednjem koraku (enačba 9) izpostavimo eksponentno funkcijo:

$$\frac{c_{EC}}{c_{IC}} = e^{\frac{z \cdot e \cdot MP}{k \cdot T}} \quad (9)$$

in enačbo logaritmiramo (enačba 10):

$$\ln \frac{c_{EC}}{c_{IC}} = \frac{z \cdot e \cdot MP}{k \cdot T} \quad (10)$$

Za membranski potencial po izpostavitvi dobimo enačbo 11:

$$MP = -\frac{k \cdot T}{z \cdot e} \cdot \ln \frac{c_{IC}}{c_{EC}} \quad (11)$$

kar je enačba za Nernstov potencial. Tako lahko zaključimo, da je Goldman-Hodgkin-Katzeva enačba za tok združljiva z zahtevo, postavljeno v uvodu – tok določenega iona je enak nič, kadar je vrednost membranskega potenciala enaka Nernstovemu potencialu tega iona. Glavna prednost Goldman-Hodgkin-Katzeve enačbe v primerjavi z ohmsko je, da predvideva, da tudi ob konstantnih prepustnostih odnos med tokom in membranskim potencialom ni linearen, kar je bližje resničnemu stanju kot v primeru preprostejših ohmske enačbe.

V nadaljevanju bomo enačbo 7 uporabili za izpeljavo enačbe, ki ponazarja odvisnost mirovnega membranskega potenciala od koncentracije ionov in prepustnosti. To bomo storili na podoben način, kot smo v primeru ohmskega modela uporabili Ohmov zakon za zvezo med tokom in napetostjo (1). Z drugimi besedami, ponovno bomo izhajali iz predpostavke, da je v stacionarnem stanju vsota tokov vseh ionov, za katere je membrana prepustna, enaka nič. Če vsota tokov ionov ni enaka nič, se namreč vrednost membranskega potenciala spreminja (npr. med akcijskim potencialom ali elektrotoničnim širjenjem depolarizacije). Zelo pomembna omejitev Goldman-Hodgkin-Katzevega modela je, da bo dobljena enačba (enačba 12) za odnos med membranskim potencialom in koncentracijami posameznih ionov razmeroma

preprosta le, če bomo upoštevali izključno enovalentne ione, to so ioni  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  in  $\text{Cl}^-$ :

$$i_{Na} + i_K + i_{Cl} = 0 \quad (12)$$

V izrazu za vsoto tokov je členom (za posamezne ione) veliko parametrov v števcu skupnih ( $MP$ ,  $e$ ,  $N_A$  in tudi  $z$  po absolutni vrednosti) in jih lahko izpostavimo. Prav tako pa je vsem skupen tudi imenovalac (glej enačbo 7). Ker so izpostavljeni faktorji v imenovalcu konstante, različne od nič, mora veljati, da je seštevek enačb 7 za posamezne ione  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$  in  $\text{Cl}^-$  enak nič, da bi vsota tokov bila nič (enačba 13):

$$P_K \cdot ([K]_{EC} - [K]_{IC} \cdot e^{\frac{z \cdot e \cdot MP}{k \cdot T}}) + P_{Na} \cdot ([Na]_{EC} - [Na]_{IC} \cdot e^{\frac{z \cdot e \cdot MP}{k \cdot T}}) + P_{Cl} \cdot ([Cl]_{IC} - [Cl]_{EC} \cdot e^{\frac{z \cdot e \cdot MP}{k \cdot T}}) = 0 \quad (13)$$

Namesto oznake  $c$  za zapis koncentracij ionov smo uporabili oznako  $[\ ]$ . S tem se izognemo dvojnemu indeksiranju in bralcu olajšamo sledenje. Nadalje velja enačba 14:

$$P_K \cdot [K]_{EC} + P_{Na} \cdot [Na]_{EC} + P_{Cl} \cdot [Cl]_{IC} = (P_K \cdot [K]_{IC} + P_{Na} \cdot [Na]_{IC} + P_{Cl} \cdot [Cl]_{EC}) \cdot e^{\frac{e \cdot MP}{k \cdot T}} \quad (14)$$

kjer smo upoštevali, da so vsi ioni enovalentni ( $z_K = 1$ ,  $z_{Na} = 1$  in  $z_{Cl} = -1$ ). Če obe strani delimo z izrazom  $(P_K \cdot [K]_{IC} + P_{Na} \cdot [Na]_{IC} + P_{Cl} \cdot [Cl]_{EC})$  in enačbo logaritmiramo, dobimo enačbo 15:

$$\frac{e \cdot MP}{k \cdot T} = \ln \left( \frac{P_K \cdot [K]_{EC} + P_{Na} \cdot [Na]_{EC} + P_{Cl} \cdot [Cl]_{IC}}{P_K \cdot [K]_{IC} + P_{Na} \cdot [Na]_{IC} + P_{Cl} \cdot [Cl]_{EC}} \right) \quad (15)$$

Od tod pa za membranski potencial sledi mnogim bralcem po obliki poznana Goldman-Hodgkin-Katzeva enačba za membranski potencial (enačba 16):

$$MP = \frac{k \cdot T}{e} \cdot \ln \left( \frac{P_K \cdot [K]_{EC} + P_{Na} \cdot [Na]_{EC} + P_{Cl} \cdot [Cl]_{IC}}{P_K \cdot [K]_{IC} + P_{Na} \cdot [Na]_{IC} + P_{Cl} \cdot [Cl]_{EC}} \right) \quad (16)$$

Ker je enačbo 16 mogoče izpeljati do takšne oblike samo za enovalentne ione, z njeno pomočjo ni mogoče upoštevati prispevka

v mnogih primerih zelo pomembnih dvovalentnih ionov, npr.  $\text{Ca}^{2+}$  in  $\text{Mg}^{2+}$ . Izpeljava enačbe, ki vključuje tudi dvovalentne ione  $\text{Ca}^{2+}$  in izvira iz enakih predpostavk, je precej zahtevnejša. Najzahtevnejši bralci jo najdejo v dodatku iii.

## PRIMERJAVA GOLDMAN-HODGKIN-KATZEVEGA IN OHMSKEGA MODELA

V prejšnjem poglavju smo izpeljali Goldman-Hodgkin-Katzeva izraza za električni tok iona v odvisnosti od koncentracij (enačba 7) in membranskega potenciala in za vrednost membranskega potenciala v odvisnosti od koncentracij in prepustnosti membrane za ione (enačba 16). V tem poglavju bomo vrednosti, ki jih podajata Goldman-Hodgkin-Katzeva izraza, primerjali z vrednostmi, dobljenimi s preprostejšimi ohmskimi enačbami. Ohmski izraz za tok smo spoznali v prispevku Nernstov potencial in ohmski model membranskega potenciala (1). Tukaj ga ponovno zapišimo v obliki, ki vsebuje specifično prevodnost membrane za ion  $y$ ,  $g_y$ , ki predstavlja prevodnost na enoto površine membrane (enačba 17):

$$i_y = g_y \cdot (MP - N_y) \quad (17).$$

Pri tem je  $N_y$  Nernstov ravnotežni potencial za ion  $y$  (enačba 11). Ta oblika enačbe podaja vrednosti električnega toka, ki so primerljive z vrednostmi, dobljenimi po Goldman-Hodgkin-Katzevi enačbi. Za večjo preglednost na tem mestu še enkrat napišimo tudi analogno Goldman-Hodgkin-Katzevo enačbo za gostoto električnega toka (enačba 7, enačba 18):

$$i_y = P_y \cdot MP \cdot \frac{z^2 \cdot e^2 \cdot N_A}{k \cdot T} \cdot \frac{c_{EC} - c_{IC} \cdot e^{-\frac{z \cdot e \cdot MP}{k \cdot T}}}{1 - e^{-\frac{z \cdot e \cdot MP}{k \cdot T}}} \quad (18).$$

Za kvantitativno primerjavo obeh pristopov k izračunu toka bomo grafično prikazali tok  $\text{Na}^+$  in  $\text{K}^+$  kot funkcijo membranskega potenciala v razponu od  $-100$  mV do  $+100$  mV. V enačbi 17 je  $g_y$  specifična prevodnost mem-

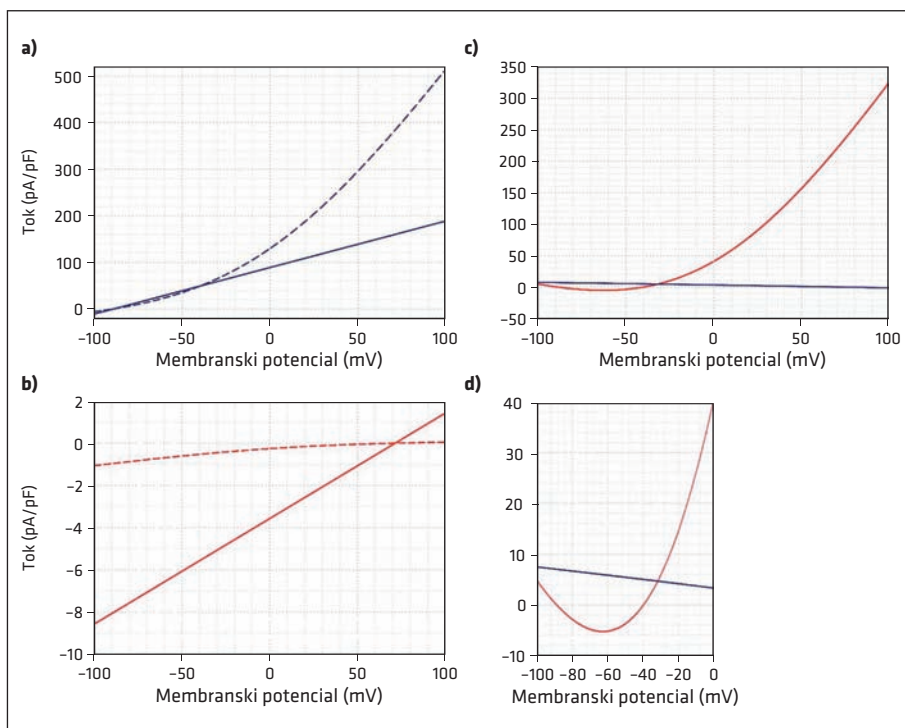
brane za ion  $y$ , izražena na enoto površine membrane ( $\text{S}/\text{m}^2$ ). Poudariti pa je treba, da se v elektrofiziološki literaturi pogosto uporablja nekoliko drugačna konvencija, pri kateri prevodnost ni izražena na enoto površine, temveč na enoto kapacitivnosti. Glavni razlog za to je, da se v elektrofizioloških meritvah z metodami, kot je metoda vpete krpice membrane (angl. *patch-clamp*), neposredno ocenjuje kapacitivnost in ne površina membrane. Za biološke membrane pa obstaja neposredna povezava med površino in kapacitivnostjo – specifična kapacitivnost znaša za praktično vse tipe celic približno  $1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$  (kar ustreza  $0,01 \text{ F}/\text{m}^2$ ). To pomeni, da lahko iz kapacitivnosti vedno izračunamo površino in obratno, kar upravičuje takšno obliko izraza. Če s  $c_m$  označimo specifično kapacitivnost v enoti  $\text{F}/\text{m}^2$ , velja zveza, prikazana z enačbo 19:

$$g_y \left( \frac{\text{nS}}{\text{pF}} \right) = g_y \left( \frac{\text{S}}{\text{m}^2} \right) \cdot 1000 \quad (19).$$

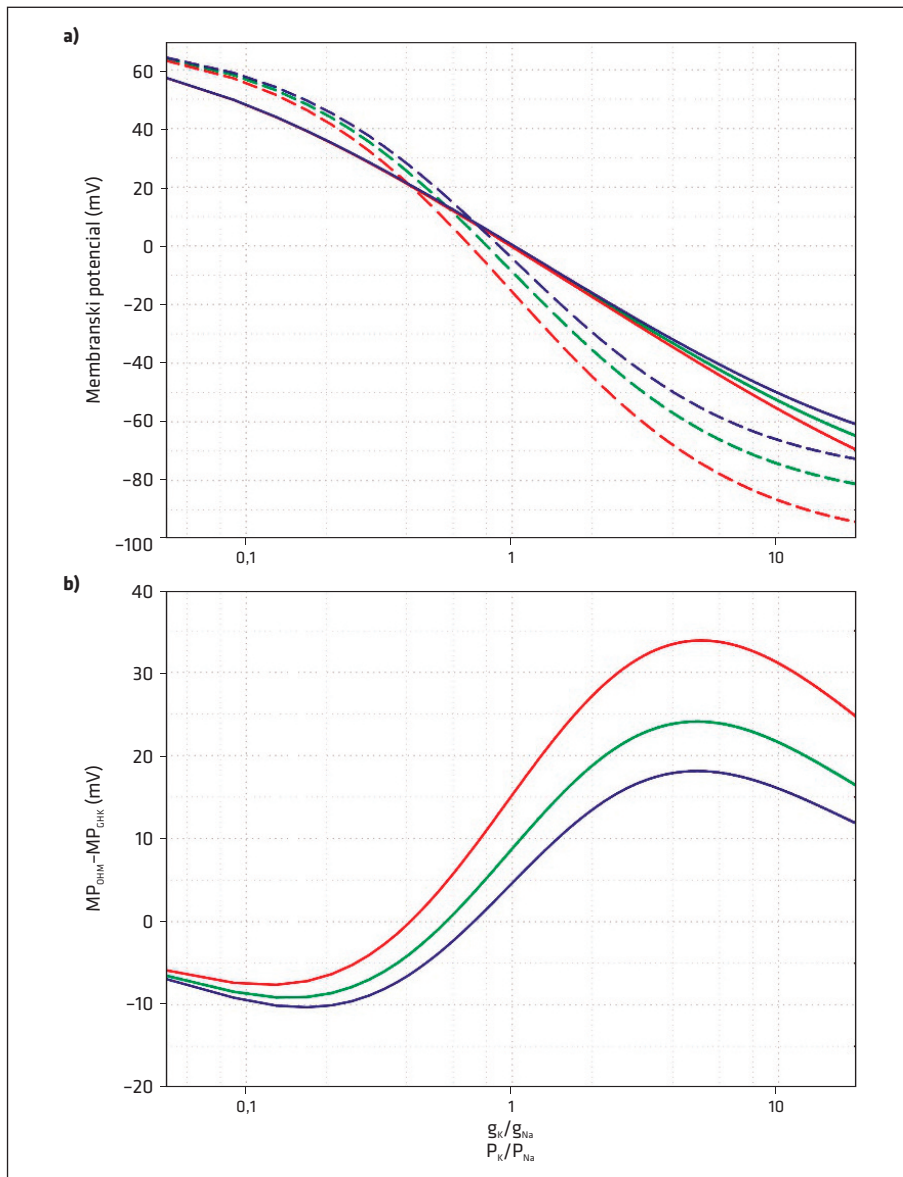
Specifična prevodnost se torej lahko izrazi tudi v enoti nS/pF. V nadaljevanju bomo uporabili slednjo konvencijo, v kateri so upoštewane vrednosti  $g_K = 1 \frac{\text{nS}}{\text{pF}}$  in  $g_{\text{Na}} = 0,05 \frac{\text{nS}}{\text{pF}}$  ter  $P_K = 1 \cdot 10^{-7} \frac{\text{m}}{\text{s}}$  in  $P_{\text{Na}} = 2 \cdot 10^{-10} \frac{\text{m}}{\text{s}}$  (10-12). Za koncentracije ionov upoštevamo vrednosti, ki smo jih uporabljali že v prejšnjem prispevku,  $[K]_{EC} = 5 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$  in  $[K]_{IC} = 140 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$  ter  $[Na]_{EC} = 145 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$  in  $[Na]_{IC} = 10 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$  (1). Na podlagi teh vrednosti dobimo Nernstova potenciala (enačba 11):  $N_K = -89$  mV in  $N_{\text{Na}} = 71$  mV. Odvisnost toka od membranskega potenciala in od modela je prikazana na sliki 1A za  $\text{K}^+$  ter na sliki 1B za  $\text{Na}^+$ . Slika 1C prikazuje razliko v toku med modeloma v odvisnosti od membranskega potenciala, medtem ko slika 1D prikazuje izsek slike 1C, tako da je razlika med tokovoma za  $\text{Na}^+$  bolj razločna.

Na sliki 1 vidimo, da je odnos med tokom in membranskim potencialom za ohmski model linearen, za Goldman-Hodgkin-Katzev model pa nelinearen. Prav tako vidimo, da je tok za oba modela enak nič, ko je membranski potencial enak Nernstovemu potencialu ( $N_K = -89$  mV in  $N_{Na} = 71$  mV). Absolutna razlika med vrednostmi, ki jih predvidevata modela, je za  $Na^+$  na celotnem področju vrednosti membranskega potenciala majhna, vendar velika v relativnem smislu, če vrednosti razlik med modeloma primerjamo z absolutnimi vrednostmi tokov po enem in drugem modelu. Za  $K^+$  je razlika med modeloma raz-

meroma majhna za negativne vrednosti membranskega potenciala, predvsem pod  $-40$  mV. Glede na absolutne vrednosti tokov v tem področju je za  $K^+$  razlika tudi v relativnem smislu na tem področju vrednosti membranskega potenciala bistveno manjša kot v primeru  $Na^+$ . V področju membranskih potencialov nad  $-40$  mV pa razlika med modeloma narašča, kar pomeni, da postane modela vse manj skladna pri bolj pozitivnih membranskih potencialih. Takšne vrednosti so v fizioloških pogojih redkejšje in značilne predvsem za faze depolarizacije med akcijskim potencialom. Zato ima povečano neskladje med modeloma nad



**Slika 1.** Primerjava med Goldman-Hodgkin-Katzevim in ohmskim modelom za tok  $K^+$  in  $Na^+$  na enoto kapacitivnosti membrane. Zaradi zveze med površino membrane in kapacitivnostjo predstavlja tok, izražen na enoto kapacitivnosti membrane, pravzaprav posebno obliko zapisa površinske gostote toka. A – tok na enoto kapacitivnosti membrane v odvisnosti od membranskega potenciala za  $K^+$ , kot ga predvideva Goldman-Hodgkin-Katzeva enačba (črtkana črta) in ohmska enačba (polna črta). B – tok na enoto kapacitivnosti membrane v odvisnosti od membranskega potenciala za  $Na^+$ , kot ga predvideva Goldman-Hodgkin-Katzeva enačba (črtkana črta) in ohmska enačba (polna črta). C – razlika med tokom, ki ga da ohmska enačba, in tokom, ki ga da Goldman-Hodgkin-Katzeva enačba, za  $K^+$  (modra krivulja) in  $Na^+$  (rdeča krivulja). D – izsek slike C za membranski potencial v razponu od  $-100$  mV do  $0$  mV.



**Slika 2.** Membranski potencial v odvisnosti od razmerja prevodnosti oz. prepustnosti membrane za  $K^+$  in  $Na^+$  ter razlika med modeloma. A – Membranski potencial kot funkcija razmerja prevodnosti oz. prepustnosti na področju od  $\frac{g_K}{g_{Na}} = 0,05$  do  $\frac{g_K}{g_{Na}} = 20$  oz. od  $\frac{P_K}{P_{Na}} = 0,05$  do  $\frac{P_K}{P_{Na}} = 20$  za  $[K]_{EC} = 5 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$  (zeleni krivulji),  $[K]_{EC} = 3 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$  (rdeči krivulji) in  $[K]_{EC} = 7 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$  (modri krivulji). Polne krivulje predstavljajo membranski potencial, kot ga predvideva ohmska enačba, črtkane krivulje pa membranski potencial, kot ga predvideva Goldman-Hodgkin-Katzeva enačba. B – Razlika med vrednostjo membranskega potenciala, izračunano po ohmskem pristopu ( $MP_{OHM}$ ) in izračunano po Goldman-Hodgkin-Katzevem pristopu ( $MP_{GHK}$ ) za zgoraj navedene koncentracije  $K^+$  v zunajceličnem prostoru ( $[K]_{EC}$ ).

-40 mV večji pomen predvsem pri analizi hitrih sprememb membranskega potenciala, medtem ko pri oceni mirovnega potenciala ostaja zanemarljivo.

Rezultate, ki jih modela podata za membranski potencial, bomo primerjali s pomočjo slike 2, na kateri je membranski potencial za oba modela predstavljen v odvisnosti od razmerja prevodnosti za  $K^+$  in  $Na^+$ ,  $\frac{g_K}{g_{Na}}$ . Primerjali smo vrednosti tega razmerja od  $\frac{g_K}{g_{Na}} = 0,05$  do  $\frac{g_K}{g_{Na}} = 20$  (oz. vrednosti med 20-krat večjo prevodnostjo za  $Na^+$  do 20-krat večjo prevodnostjo za  $K^+$ ), in sicer za tri različne zunajcelične koncentracije  $K^+$  (slika 2).

## ZAKLJUČEK

V članku Nernstov potencial in ohmski model membranskega potenciala smo poudarili, da v primeru, ko je celična membrana prepustna za več vrst ionov, za določitev toka določenega iona in vrednosti mirovnega membranskega potenciala obstaja več modelov (1). Prav tako smo predstavili preprost linearni ohmski model. Tok iona je po tem modelu linearna funkcija membranskega potenciala, membranski potencial pa obtežena vsota Nernstovih potencialov vseh vrst ionov, za katere je membrana prevodna. Obtežitveni faktor je pri tem delež, ki ga prevodnost za določeno vrsto ionov predstavlja glede na skupno prevodnost membrane. Ker pa eksperi-

mentalni podatki kažejo, da odnos med tokom in membranskim potencialom ni linearen, smo v tem prispevku obravnavali še kompleksnejši Goldman-Hodgkin-Katzev model, ki predvideva nelinearni odnos med tokom in membranskim potencialom ter omogoča natančnejši opis ionskega toka v primerih, ko linearen model ni zadosten.

Poznavanje Goldman-Hodgkin-Katzevega modela pomaga razumeti, da med vsemi elektrofiziološkimi koncepti edino Nernstov potencial izhaja iz osnovnih termodinamskih nastavkov in ni odvisen od modela, ki ga izberemo za obravnavo toka ionov prek membrane in za določitev vrednosti membranskega potenciala, ko je membrana hkrati prepustna za več ionov. Niti preprostejši ohmski niti kompleksnejši Goldman-Hodgkin-Katzev model ne predstavljata absolutne resnice in ne podajata pravih vrednosti tokov in membranskega potenciala, ampak sta naši orodji, s pomočjo katerih si sploh lahko predstavljamo kompleksno elektrofiziološko dogajanje v mikrokozmosu celične membrane in ionskih kanalov. Avtorja prispevka upava, da sva tako študentom kot bolj izkušenim bralcem v tem prispevku razjasnila pomembno resnico in na poglobljen način odgovorila na vprašanje, katera enačba je boljša za določitev vrednosti mirovnega membranskega potenciala, ko je membrana prepustna za več ionov.

## DODATEK

### i. Kako iz Nernst-Planckove enačbe dobimo izraz za Nernstov potencial?

Ponovimo enačbo 1, ki predstavlja Nernst-Planckovo enačbo (enačba 20):

$$j = -D \cdot \frac{dc}{dx} - \frac{D \cdot c \cdot z \cdot e}{k \cdot T} \cdot \frac{d\varphi}{dx} \quad (20).$$

Če v Nernst-Planckovi enačbi predpostavimo pogoj, da je tok danega iona enak nič ( $j = 0$ ) in izpostavimo iz obeh členov difuzijsko konstanto  $D$ , dobimo enačbo 21:

$$-D \cdot \left[ \frac{dc}{dx} + \frac{c \cdot z \cdot e}{k \cdot T} \cdot \frac{d\varphi}{dx} \right] = 0 \quad (21)$$

in od tod enačbo 22:

$$\frac{1}{c} \cdot \frac{dc}{dx} + \frac{z \cdot e}{k \cdot T} \cdot \frac{d\varphi}{dx} = 0 \quad (22).$$

Enačbo 22 integriramo od znotrajceličnega prostora s koncentracijo ionov  $c_{IC}$  in električnim potencialom  $V_{IC}$  do zunajceličnega prostora s koncentracijo ionov  $c_{EC}$  in električnim potencialom  $V_{EC}$  (enačba 23):

$$\int_{c_{IC}}^{c_{EC}} \frac{1}{c} \cdot \frac{dc}{dx} = - \frac{z \cdot e}{k \cdot T} \int_{V_{IC}}^{V_{EC}} \frac{d\varphi}{dx} \quad (23)$$

in dobimo enačbo 24:

$$\ln \frac{c_{EC}}{c_{IC}} = \frac{z \cdot e}{k \cdot T} \cdot (V_{IC} - V_{EC}) \quad (24).$$

Ker je membranski potencial  $MP = V_{IC} - V_{EC}$  in ker je v trenutku, ko je tok iona enak nič ( $j = 0$ ), membranski potencial enak Nernstovemu potencialu (torej  $MP = N$ ), dobimo izraz za Nernstov potencial (enačba 25, enačba 26):

$$N = \frac{k \cdot T}{z \cdot e} \cdot \ln \frac{c_{EC}}{c_{IC}} \quad (25)$$

oZ.

$$N = - \frac{k \cdot T}{z \cdot e} \cdot \ln \frac{c_{IC}}{c_{EC}} \quad (26),$$

kot smo to izpeljali v našem prejšnjem članku Nernstov potencial in ohmski model membranskega potenciala (1).

### ii. Izpeljava integrala Nernst-Planckove enačbe

Pri iskanju integrala za enačbo 3 je v veliko pomoč, če tok ionov na enoto površine ( $j$ ) najprej nadomestimo z električnim tokom na enoto preseka ( $i$ ), tako da enačbo 3 pomnožimo z valenco ( $z$ ), osnovnim nabojem ( $e$ ) in Avogadrovim številom ( $N_A$ ). Potem dobimo enačbo 27 (8, 9):

$$i = -D \cdot z \cdot e \cdot N_A \cdot \frac{dc}{dx} + \frac{D \cdot c \cdot z^2 \cdot e^2 \cdot N_A}{k \cdot T} \cdot \frac{MP}{l} \quad (27).$$

Nadalje izpostavimo  $\frac{dc}{dx}$  (enačba 28):

$$\frac{dc}{dx} = \frac{z \cdot e \cdot MP}{k \cdot T \cdot l} \cdot c - \frac{i}{D \cdot z \cdot e \cdot N_A} \quad (28).$$

Zaradi večje preglednosti pri nadaljnjem izpeljevanju enačbo 28 poenostavimo v enačbo 29:

$$\frac{dc}{dx} = a \cdot c - b \quad (29),$$

pri čemer smo vpeljali dve novi spremenljivki  $a = \frac{z \cdot e \cdot MP}{k \cdot T \cdot l}$  in  $b = \frac{i}{D \cdot z \cdot e \cdot N_A}$ .

Enačbo 29 preoblikujemo v obliko, za katero bomo lahko ugotovili vrednost integrala (enačba 30):

$$\frac{\frac{dc}{dx}}{c - \frac{b}{a}} = a \quad (30).$$

Za rešitev enačbe je treba uporabiti substitucijo  $u = c - \frac{b}{a}$ , s čimer enačbo poenostavimo v obliko, ki omogoča enostavno integracijo. Enačba 30 se tako preoblikuje v enačbo 31:

$$\frac{1}{u} du = a dx \quad (31).$$

Integrala za levo in desno stran sta prikazana v enačbi 32:

$$\ln\left(c - \frac{b}{a}\right) = a \cdot x + m \quad (32),$$

kjer je  $m$  integracijska konstanta. Z obratnim postopkom logaritmiranja (eksponentiranjem) dobimo enačbo 33:

$$c - \frac{b}{a} = e^{a \cdot x + m} \quad (33).$$

Če na desni strani izraz  $e^m$  nadomestimo z  $A$  in izraz preuredimo tako, da izpostavimo  $c$ , dobimo enačbo 34:

$$c = A \cdot e^{a \cdot x} + \frac{b}{a} \quad (34).$$

Predpostavimo zdaj za znotrajceličnino  $x=0$  in  $c=c_{IC}$  za zunajceličnino pa  $x=l$  in  $c=c_{EC}$ . Za koncentracijo ionov v znotrajceličnini potem velja enačba 35:

$$c_{IC} = A + \frac{b}{a} \quad (35),$$

za koncentracijo ionov v zunajceličnini pa velja enačba 36:

$$c_{EC} = A \cdot e^{a \cdot l} + \frac{b}{a} \quad (36).$$

Če enačbi 35 in 36 odštejemo (da dobimo izraz za  $A$ ), dobimo enačbo 37:

$$c_{IC} - c_{EC} = A \cdot (1 - e^{a \cdot l}) \quad (37).$$

Za  $A$  pa dobimo (enačba 38):

$$A = \frac{c_{IC} - c_{EC}}{1 - e^{a \cdot l}} \quad (38).$$

V naslednjem koraku vstavimo enačbo 38 v eno od zgornjih dveh enačb, npr. v enačbo 35, in dobimo enačbo 39:

$$c_{IC} = \frac{c_{IC} - c_{EC}}{1 - e^{a \cdot l}} + \frac{b}{a} \quad (39).$$

Za  $b$  (ki vsebuje tok ( $i$ ), ki nas zanima) potem dobimo enačbo 40:

$$b = \frac{c_{EC} - c_{IC} \cdot e^{a \cdot l}}{1 - e^{a \cdot l}} \cdot a \quad (40).$$

Ker vemo, da je  $b = \frac{i}{D \cdot z \cdot e \cdot N_A}$  (izvirne spremenljivke), lahko gostoto električnega toka ( $i$ ) zapišemo z enačbo 41:

$$i = D \cdot z \cdot e \cdot N_A \cdot b \quad (41).$$

Če zdaj v enačbi 41 upoštevamo enačbo 40 in simbol  $a$  nadomestimo z izvornimi spremenljivkami  $a = \frac{z \cdot e \cdot MP}{k \cdot T \cdot l}$ , dobimo izraz za gostoto električnega toka (enačba 42):

$$i = \frac{D \cdot z^2 \cdot e^2 \cdot N_A \cdot MP}{k \cdot T \cdot l} \cdot \frac{c_{EC} - c_{IC} \cdot e^{\frac{z \cdot e \cdot MP}{k \cdot T}}}{1 - e^{\frac{z \cdot e \cdot MP}{k \cdot T}}} \quad (42).$$

### iii. Izpeljava Goldman-Hodgkin-Katzeve enačbe za membranski potencial v primeru prispevka dvovalentnih ionov

Ponovno bomo izhajali iz predpostavke, da je v stacionarnem stanju vsota tokov vseh ionov, za katere je membrana prepustna, enaka nič. V primeru ionov  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  in  $\text{Ca}^{+2}$  potem mora veljati enačba 43:

$$i_{Na} + i_K + i_{Ca} = 0 \quad (43).$$

Za lažje sledenje bralcev bomo v enačbah 44, 45, in 46 izpisali gostote tokov posameznih ionov (enačba 7):

$$i_{Na} = P_{Na} \cdot MP \cdot \frac{e^2 \cdot N_A}{k \cdot T} \cdot \frac{[Na]_{EC} - [Na]_{IC} \cdot e^{\frac{e \cdot MP}{k \cdot T}}}{1 - e^{\frac{e \cdot MP}{k \cdot T}}} \quad (44),$$

$$i_K = P_K \cdot MP \cdot \frac{e^2 \cdot N_A}{k \cdot T} \cdot \frac{[K]_{EC} - [K]_{IC} \cdot e^{\frac{e \cdot MP}{k \cdot T}}}{1 - e^{\frac{e \cdot MP}{k \cdot T}}} \quad (45),$$

$$i_{Ca} = P_{Ca} \cdot MP \cdot \frac{4 \cdot e^2 \cdot N_A}{k \cdot T} \cdot \frac{[Ca]_{EC} - [Ca]_{IC} \cdot e^{\frac{2 \cdot e \cdot MP}{k \cdot T}}}{1 - e^{\frac{2 \cdot e \cdot MP}{k \cdot T}}} \quad (46).$$

Pri tem smo upoštevali, da sta  $\text{Na}^+$  in  $\text{K}^+$  enovalentna,  $\text{Ca}^{2+}$  pa dvovalenten ( $z_{\text{Na}} = 1$ ,  $z_{\text{K}} = 1$  in  $z_{\text{Ca}} = 2$ ).

Težava nastane, ker ima gostota električnega toka  $i_{\text{Ca}}$  (enačba 46) drugačen imenovalc kot izraza  $i_{\text{Na}}$  (enačba 44) in  $i_{\text{K}}$  (enačba 45). To težavo lahko obidemo z uvedbo novega koeficienta prepustnosti za kalcij (enačba 47):

$$P'_{\text{Ca}} = \frac{P_{\text{Ca}}}{1 + e^{\frac{e \cdot MP}{kT}}} \quad (47).$$

Če enačbo 47 upoštevamo v enačbi 46, dobimo enačbo 48:

$$i_{\text{Ca}} = P'_{\text{Ca}} \cdot MP \cdot \frac{4 \cdot e^2 \cdot N_A}{kT} \cdot \frac{[\text{Ca}]_{\text{EC}} - [\text{Ca}]_{\text{IC}} \cdot e^{\frac{2 \cdot e \cdot MP}{kT}}}{1 - e^{\frac{e \cdot MP}{kT}}} \quad (48).$$

Ker imajo zdaj vse enačbe posameznih tokov enak imenovalc, lahko upoštevamo enačbe 44, 45 in 48 v enačbi 43 in izpostavimo parametre, ki so skupni vsem trem izrazom. Dobimo enačbo 49:

$$P_{\text{Na}}([\text{Na}]_{\text{EC}} - [\text{Na}]_{\text{IC}} \cdot e^{\frac{e \cdot MP}{kT}}) + P_{\text{K}}([\text{K}]_{\text{EC}} - [\text{K}]_{\text{IC}} \cdot e^{\frac{e \cdot MP}{kT}}) + 4 \cdot P'_{\text{Ca}}([\text{Ca}]_{\text{EC}} - [\text{Ca}]_{\text{IC}} \cdot e^{\frac{2 \cdot e \cdot MP}{kT}}) = 0 \quad (49).$$

Če najprej izpostavimo eksponentno funkcijo, nato obe strani delimo z izrazom  $(P_{\text{Na}} \cdot [\text{Na}]_{\text{IC}} + P_{\text{K}} \cdot [\text{K}]_{\text{IC}} + 4 \cdot P'_{\text{Ca}} \cdot [\text{Ca}]_{\text{IC}} \cdot e^{\frac{e \cdot MP}{kT}})$  in potem enačbo logaritmiramo, dobimo enačbo 50:

$$\frac{e \cdot MP}{kT} = \ln \left( \frac{P_{\text{Na}} \cdot [\text{Na}]_{\text{EC}} + P_{\text{K}} \cdot [\text{K}]_{\text{EC}} + 4 \cdot P'_{\text{Ca}} \cdot [\text{Ca}]_{\text{EC}}}{P_{\text{Na}} \cdot [\text{Na}]_{\text{IC}} + P_{\text{K}} \cdot [\text{K}]_{\text{IC}} + 4 \cdot P'_{\text{Ca}} \cdot [\text{Ca}]_{\text{IC}} \cdot e^{\frac{e \cdot MP}{kT}}} \right) \quad (50),$$

od tod pa enačbo 51:

$$MP = \frac{kT}{e} \cdot \ln \left( \frac{P_{\text{Na}} \cdot [\text{Na}]_{\text{EC}} + P_{\text{K}} \cdot [\text{K}]_{\text{EC}} + 4 \cdot P'_{\text{Ca}} \cdot [\text{Ca}]_{\text{EC}}}{P_{\text{Na}} \cdot [\text{Na}]_{\text{IC}} + P_{\text{K}} \cdot [\text{K}]_{\text{IC}} + 4 \cdot P'_{\text{Ca}} \cdot [\text{Ca}]_{\text{IC}} \cdot e^{\frac{e \cdot MP}{kT}}} \right) \quad (51).$$

**LITERATURA**

1. Stožer A. Nernstov potencial in ohmski model membranskega potenciala. *Med Razgl.* 2014; 53 (2): 193–202.
2. Silbernagl S, Despopoulos A. *Color atlas of physiology. Fundamentals and Cell Physiology.* Stuttgart: Thieme; 2015.
3. Costanzo LS. *Physiology. Cellular Physiology.* Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2018.
4. Schmidt RF, Lang F, Heckmann M. *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie. Nervenzelle und Umgebung.* Heidelberg: Springer; 2018.
5. Klinker R, Pape HC, Kurtz A, et al. *Physiologie. Membranpotenzial und Signalübertragung in Zellverbänden.* Stuttgart: Thieme; 2010.
6. Hall JE, Hall ME. *Guyton and Hall textbook of medical physiology. Membrane Potentials and Action Potentials.* Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2020.
7. Petersen OH. *Lecture notes: Human physiology. Cell Physiology.* Chichester: Wiley; 2019.
8. Keener J, Sneyd J. *Mathematical physiology: I: Cellular physiology. Cellular Homeostasis.* New York: Springer; 2010.
9. Hobbie RK, Roth BJ. *Intermediate physics for medicine and biology. Impulses in Nerve and Muscle Cells.* New York: Springer; 2015.
10. Strickholm A, Clark HR. Ionic permeability of K, Na, and Cl in crayfish nerve. Regulation by membrane fixed charges and pH. *Biophys J.* 1977; 19 (1): 29–48. doi: 10.1016/S0006-3495(77)85560-4
11. Strickholm A. Ionic permeability of K, Na, and Cl in potassium-depolarized nerve. Dependency on pH, cooperative effects, and action of tetrodotoxin. *Biophys J.* 1981; 35 (3): 677–97. doi: 10.1016/S0006-3495(81)84820-5
12. Hodgkin AL, Katz B. The effect of sodium ions on the electrical activity of giant axon of the squid. *J Physiol.* 1949; 108 (1): 37–77. doi: 10.1113/jphysiol.1949.sp004310

Prispelo 6. 2. 2025