



TEHNIKA I INFORMATIKA U OBRAZOVANJU

3. Internacionalna Konferencija, Tehnički fakultet Čačak, 7–9. maj 2010.

TECHNICS AND INFORMATICS IN EDUCATION

3rd International Conference, Technical Faculty Čačak, 7–9th May 2010.

UDK: 62:577.3

Stručni rad

PRIMENA HHSIM U NASTAVI BIOFIZIKE - MODELIRANJE AKTIVACIJE NERVENOG IMPULSA

Zoran Vosika¹, Miroslava Ristić²

Rezime: U novom EU sistemu klasifikacije naučnih disciplina biofizika se definiše kao moderna biomedicinska nauka (Official Journal of the European Communities, L189.V.34, 1991.). Treba naglasiti da se u klasifikaciji Unije biofizičkih društava, biofizičke tehnike tretiraju kao posebno područje, čime biofizička instrumentacija posebno doprinosi biomedicinskim istraživanjima i u samoj kliničkoj praksi. Živi organizmi se u okviru biofizike razmatraju kao biološko-fizičko-hemijsko-kibernetički sistemi. U tom smislu, predmet posebnog interesa poslednjih dvadeset godina su ćelijski procesi. U radu se razmatra upotreba besplatnog softvera-grafičkog simulatora HHsim aktivacije nervnog impulsa na neuronu zasnovanog na Hodkin-Huxley-vom modelu u fakultetskoj nastavi.

Ključne reči: Biomedicinsko inženjerstvo, biofizika, modelovanje, HHsim, student .

APPLICATION OF HHSIM IN TEACHING BIOPHYSICS - MODELING ACTIVATION OF NERVE IMPULSES

Summary: The new EU system of classification of scientific disciplines and biophysics is defined as a modern biomedical science (Official Journal of the European Communities, L189.V.34, 1991.). It should be noted that within the Union biophysical classification societies, biophysical techniques are treated as a separate area, which contributes to the biophysical instrumentation especially biomedical research and clinical practice itself. Living organisms in the biophysics are considered as biological and physical-chemical-cybernetic systems. In this sense, the subject of special interesting the last twenty years are cellular processes. The paper discusses the use of free software-graphical simulators HHsim activation of nerve impulses in the neurons based on Hodkin-Huxley model in the faculty teaching.

Key words: Biomedical engineering, biophysics, modeling, HHsim, student.

¹ Mr Zoran Vosika, Mašinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Kraljice Marije 16, Beograd , E-mail: zvosika@mas.bg.ac.rs

² Dr Miroslava Ristić, Učiteljski fakultet Univerziteta u Beogradu, Kraljice Natalije 43, Beograd, E-mail: miroslava.ristic@uf.bg.ac.rs

1. UVOD

Računarski podržana nastava i učenje u početku je bila izuzetno složen i skup poduhvat. Stalnim razvojem informaciono-komunikacionih tehnologija, padom cena na tržištu hardvera i softvera, kao i nizom različitih projekata za razvoj i primenu novih tehnologija, ona postaje standard. Značajki projektovana od strane stručnjaka različitih profila, sa relevantnim sadržajima i kompetentnim nastavnim kadrom računarski podržana nastava i učenje veoma efikasno doprinosi postizanju nastavnih ciljeva.

Navešćemo samo neke od prednosti računarski podržane nastave i učenja: raznolikost, zanimljivost, savremenost, motivisanost, komunikativnost, preglednost, vraćanje i ponavljanje do potpunog razumevanja kao i bolje pamćenje sadržaja.

U svetu postoji nekoliko prihvaćenih metoda za poučavanje pomoću računara. To su: 1) poučavanje pomoću računara; 2) računarski podržano učenje; 3) obuka zasnovana na računaru i 4) inteligentni tutorski sistemi. (Mandić D., 2003)

Poučavanje pomoću računara (eng. Computer-Aided Instruction - CAI) - U ovoj metodi računari služe za prezentovanje informacija - učenje se svodi na davanje informacija studentima koji oni pasivno usvajaju, a usvojeno se proverava šablonizovanim testovima. Studenti najčešće nekritički prihvataju sve što im se preko programa nudi bez mogućnosti da sami odluče šta žele istraživati i da onda upotrebe računar. Poučavanje pomoću računara je metod koji je dobar za testiranje sposobnosti i znanja ali ne i za samostalno istraživanje. Pionir u poučavanju putem računara je PLATO (eng. Programmed Logic for Automated Teaching Operations) koga su razvili inženjeri i fizičari u laboratoriji CERL (eng. Computer-based Education Research Laboratory) na Univerzitetu Illinois.

Računarski podržano učenje (eng. Computer-Aided Learning - CAL) - Računarski podržano učenje (CAL) pogodno je za ostvarivanje interakcije između korisnika i računara, a nastavu i obuku čini očiglednijom, dinamičnijom i interesantnijom. Kod učenja pomoću računara centralno mesto zauzima interakcija u kojoj učenik sam odlučuje o daljem toku traženja informacija i uči rešavanjem problemskih situacija ili kroz igru. Računarski podržano učenje koristi se relativno dugo u obrazovanju. Razvojem personalnih računara doživljava ekspanziju. Multimedijalni računari omogućavaju integraciju slike, teksta, zvuka u filma u jedinstveni sistem i tako pružaju odličnu tehničku prezentaciju najraznovrsnijih informacija čime isključuju upotrebu klasičnih nastavnih sredstava (dijaprojektor, grafoskop, epidioskop). Učenje pomoću računara svakom korisniku omogućava da napreduje u skladu sa postojećim predznanjima, sposobnostima i interesovanjima. Lak pristup velikom broju podataka pruža mogućnost korisnicima da postanu nezavisni i preuzmu kontrolu nad svojim učenjem. Računar svima daje iste šanse, razvija kod korisnika samoinicijativu i stvara mogućnost individualnog napretka.

Obuka zasnovana na računaru (eng. Computer-Based Training - CBT) - Obuka zasnovana na računaru može se realizovati u dva osnovna oblika: računarski asistirano predavanje i računarski upravljano predavanje. Obuka zasnovana na računaru je korisna za organizacije koje žele da obezbede samostalno vođenu obuku.

Inteligentni tutorski sistemi (eng. Intelligent Tutoring Systems - ITS) - Inteligentni tutorski sistemi (ITS) koriste tehnike veštačke inteligencije za modeliranje sadržaja za učenje. Pod terminom "inteligentni" – podrazumeva se sposobnost sistema da poseduje znanje o tome

šta poučavati, koga poučavati i kako poučavati. Jedan od najvažnijih ciljeva ITS-a je individualizacija nastave i obuke, koju postiže preko adaptacije sistema.

Softverski sistemi mogu biti različiti počev od autorskih sistema, preko coursewera pa do inteligentnih tutorskih sistema.

2. OBRAZOVNI RAČUNARSKI SOFTVER TIPA SIMULACIJE

Računarski softver je vrlo složen produkt timskog rada kreiran za određene funkcije u različitim procesima kao što su nastavni ili strateški. Softver kako navodi Nadrljanski Đ. (2000) predstavlja složeni, intelektualni, informatički, estetski, funkcionalni i tehnički proizvod koji se mora vrednovati kao složena celina.

Iskustva zemalja koja imaju razvijenu industriju obrazovnog softvera ukazuju da je potrebno da se obrazovni računarski softver primenjuje i razvija u skladu sa zahtevima posebne metodike nastave i učenja podržane računarom. Od suštinske važnosti je kvalitet obrazovnog softvera. Kvalitetan softver stvara mogućnost studentima da napreduju tempom koji odgovara njihovim psihološkim i perceptivnim sposobnostima, kao i predznanjima iz određene oblasti.

Kvalitet obrazovnog softvera je od ključnog značaja. Iz tog razloga u postupku određivanja kvaliteta softvera koriste se različiti instrumenti za vrednovanje. U svetu su razvijeni dokumenti, instrumenti i vodiči za vrednovanje. Tipičan primer recenzentskog instrumenta je ček lista, koja obavežno sadrži i uputstvo za popunjavanje, odnosno šifarnik ili katalog za određene oznake koje se koriste u njima. Ček lista može biti prespektivna (sadrži upite u vidu kratkog teksta) i funkcionalna (razrađeni kompleks pitanja).

Opšti utisak ili sud o softveru se izvodi na kraju, kada se predhodno procene njegove parcijalne komponente. Opšti sud koji se može dati prikazan je npr. odličan (++), dobar (+), zadovoljavajuću (o), nepreporučljiv (-), nedovoljan (-).

Napomene u ček listama se obično odnose na: opšti utisak, norme, zajedničke impresije i vrstu ili klasifikaciju softvera.

U literaturi se navodi veliki broj klasifikacija obrazovnog računarskog softvera na osnovu različitih kriterijuma kao što su: pedagoško-psiholoških kriterijumi (funkcije u nastavnom procesu), kibernetički kriterijumi (samostalnost u upravljanju), informatičko-računarski kriterijumi (načini upotrebe računara) i didaktičko-metodički kriterijumi (metode učenja i poučavanja). U svim poznatim klasifikacijama obrazovnog računarskog softvera, bez obzira na izabrani kriterijum, značajno mesto zauzimaju softveri tipa simulacije.

Ova vrsta obrazovnog računarskog softvera omogućuje modelovanje realnog sveta ili nekih realnih stanja, da bi se mogli jednostavnije proučavati. Korisnik programa, u našem slučaju student, može da proverava hipoteze, menjajući varijable modela, i da posmatra efekte tih promena. Naravno, u ovoj kategoriji obrazovnog računarskog softvera treba uočiti razliku između simulacije kod koje student treba da sam odredi model, i simulacije kod kojih student radi sa zadatim modelom.

Programi simulacije su naročito razvijeni u oblasti prirodnih nauka (fizika, matematika, hemija, biologija i dr.) ali se koriste i u društvenim naukama.

Na inostranom softverskom tržištu uočen je porast obrazovnih programa koji mogu biti

komercijalni ili besplatni. Za potrebe nastave izbornog predmeta Biofizika koristili smo besplatni obrazovni softver tipa simulacije HHSim.

3. OSNOVE HODKIN-HUXLEY-OVOG MODELA

U okviru izbornog nastavnog predmeta Biofizika nastavna tema Biofizika nervnog sistema, Hodkin-Huxley-jev model se obrađuje teoretski, eksperimentalno, putem softvera u okruženju Matlaba i pomoću obrazovnog softvera tipa simulacije HHSim.

U ovom delu rada daćemo kratak osvrt na teorijske osnove Hodkin-Huxley-jevog modela akcionog potencijala neurona. On je prvi model kojim se opisuje prostiranje električnog impulsa duž neurona. Autori su za pomenuti model dobili Nobelovu nagradu 1963. godine.

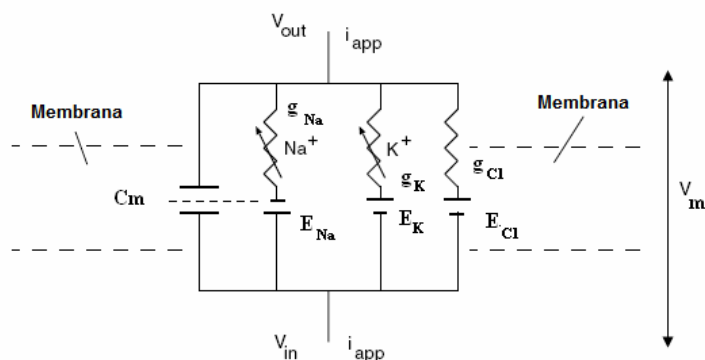
Membranski potencijal nervne ćelije-neurona je rezultanta viška negativnog naelektrisanja na jednoj strani ćelijske membrane i viška pozitivnog naelektrisanja na drugoj strani. Ćelije u mirovanju imaju višak negativnog naelektrisanja unutar i višak pozitivnog sa spoljašnje strane ćelije. Rezultujući električni potencijal naziva se membranski potencijal mirovanja (V_m). Membranski potencijal može biti meren stavljanjem jedne tanke elektrode unutar ćelije i druge izvan ćelije. Pošto unutrašnjost ćelije ima višak negativnog naelektrisanja, kaže se da ćelija ima negativan potencijal mirovanja (- 60 mV za džinovski akson lignja). Apsolutna vrednost potencijala mirovanja varira u zavisnosti od vrste ćelije, ali obično iznosi od - 70 mV do - 90 mV. Na prvi pogled je jasno da je ovakva separacija jona sa obe strane membrane termodinamički nepovoljna i da bi momentalno došlo do izjednačavanja koncentracija u oba dela – unutrašnjosti i spoljašnjosti da ćelija ne poseduje dva ključna mehanizma: 1) Selektivnost za prolazak jona kroz membranu; 2) Mehanizam aktivnog transporta jona kroz membranu. Membrana je diferencijalno permeabilna, što znači da neke jone propušta, kao što je jon kalijuma, a neke ne, kao što su organski anjoni (negativni joni), dok slabije propušta jone natrijuma i hlora. Drugi mehanizam baziran na aktivnom transportu, neprekidno održava koncentraciju kalijuma u citoplazmi visokom, a koncentraciju natrijuma niskom i time je obezbeđen kontinuirani koncentracioni gradijent (radi se o jonskoj pumpi natrijumkalijum – ATP-aza, koja uz utrošak energije za svaka tri jona natrijuma koja izbacuje dva jona kalijuma).

Nervne ćelije pokazuju specijalnu osobinu koja se zove električna ekscitabilnost. Određeni tip stimulusa dovodi do sekvence brzih promena u membranskom potencijalu poznata kao **akcioni potencijal**. U vremenu manjem od milisekunde, membranski potencijal pada dramatično od potencijala mirovanja nakon stimulusa do + 40 mV – unutrašnjost membrane postaje pozitivna za kratak period. Potencijal tada pada nešto sporije dostižući vrednost oko - 75 mV, tj dolazi do hiperpolarizacije, pre nego što se potencijal stabilizuje dostižući ponovo vrednost potencijala mirovanja. Kada se jednom inicira, akcioni potencijal putuje duž aksona-vlakna neurona. Pošto je akson obavijen slojem izolatora (membrane oligodendrocita ili Schwann-ovih ćelija), akcioni potencijal može da putuje bez značajnih gubitaka. Da bi se osiguralo da se signal ne izgubi, postoje ogoljeni delovi membrane aksona na pravilnim prostornim razmacima (Ranvier-ova suženja) na kojima se signal obnavlja.

Hodgkin – Huxley-jev model akcionog potencijala (AP) se bazira na merenjima jonskih struja kroz aksonsku membranu primenom tehnike nazvane "metod nametnute voltaže" ("voltage clamp"). Navedeni autori su ustanovili da je AP rezultat provodljivosti membrane za jone Na^+ i Ka^+ i da ta provodljivost specifično zavisi od membranskog potencijala V_m i

vremena t . Iz ovog metoda je proizašao metod nametnute voltaže na deliću membrane ("patch clamp"), kojim se registruju jonske struje pojedinačnih jonskih kanala. Pored AP, za male stimuluse, membrana se ponaša kao sistem, pasivni element sastavljen od paralelne veze kondenzatora i otpora koji vremenski relaksira do V_m . Postoji minimalna ekscitacija napona posle koje dolazi do pojave akcionog potencijala, tzv threshold.

Na slici 1. prikazan je električni model ćelijske membrane. U ravnotežnom stanju, provodnosti g_{Na} (natrijuma), g_K (kalijuma), g_{Cl} (hlora) su mnogo manje nego pri depolarizaciji (ove provodnosti opisuju kretanje jona kroz membranu). E_{Na} (natrijuma), E_K (kalijuma), E_{Cl} su elektromotorne sile redom za natrijumove, kalijumove i ostale anjone, V_{in} i V_{out} su potencijali sa unutrašnje i spoljne strane membrane, i_{app} je jačina struje koja prolazi kroz sistem. C_m je električni kapacitet membrane. Sam model je postuliran na osnovu eksperimentalnih podataka. Pri tome, u eksperimentima, Hodgkin i Huxley koristili su blokatore-inhibitore Na^+ i K^+ jonskih kanala.



Slika 1: Hodgkin – Huxley-ev električni model membrane ćelije

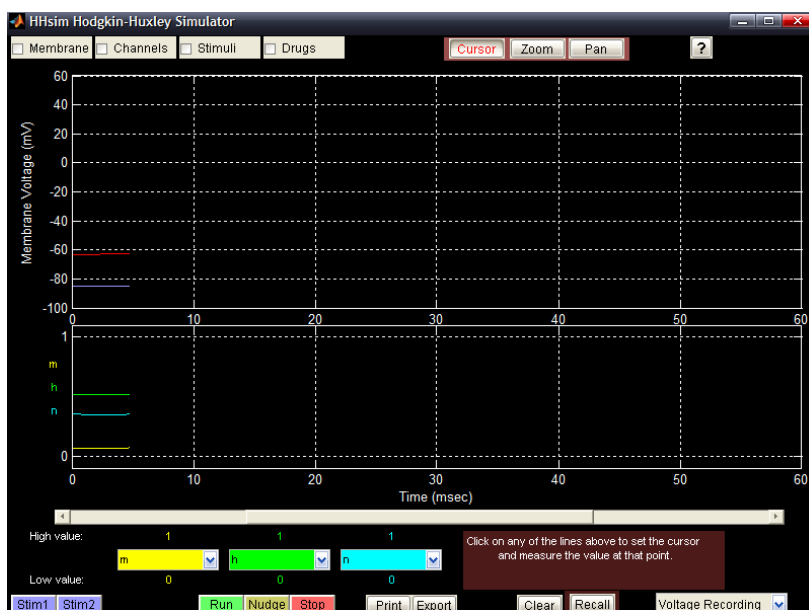
Navedene provodnosti jona natrijuma i kalijuma su funkcije parametara m , n i h (m je aktivaciona promenljiva natrijuma, h je inaktivaciona promenljiva natrijuma, n je aktivaciona promenljiva kalijuma). Prvi parametar m opisuje otvaranje natrijumovih kanala, h opisuje zatvaranje natrijumovih kanala, a n opisuje otvaranje kalijumovih kanala u toku stvaranja akcionog potencijala. m , n i h se mogu tumačiti kao verovatnoća otvaranja odgovarajućih kanala, h se može tumačiti kao verovatnoća zatvaranja natrijumovih kanala. Time, Hodgkin – Huxley-ev model opisuje *strukturu i funkciju ćelijske membrane*.

4. PRIKAZ OBRAZOVNOG SOFTVERA TIPA SIMULACIJE HHSIM

Obrazovni softver HHsim se preuzima sa sajta koji je dat u literaturi [5]. Zatim ga je potrebno raspakovati i instalirati u odgovarajući folder. Tom prilikom instalira se Matlabovo grafičko okruženje. HHsim se pokreće u istom folderu u kojem je raspakovan, pokretanjem fajla hhsim.exe i dobija se ekranski prikaz korisničkog interfejsa HHsim koji je prikazan na slici.2.

Pritiskom na aktivne dugmiće *Stim1* ili *Stim2* (dve vrste stimulusa) dobijaju se simulacije akcionog potencijala, m , n i h parametara u zavisnosti od vremena. Set dugmadi sa

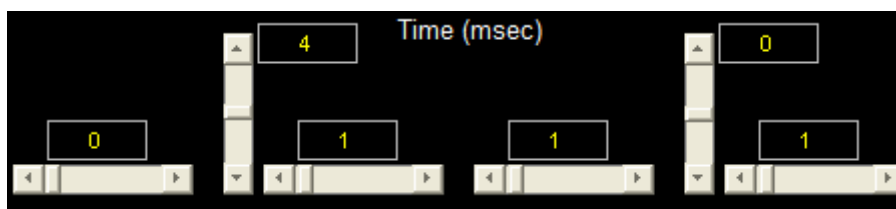
naredbama *Run*, *Nudge* i *Stop*, definišu trajanje procesa, dugme *Clear* vraća u početno stanje, dok padajući meni *Voltage Recording* opisuje, redom, akcioni potencijal i, za *Voltage clamp*, strujno ponašanje ćelijske membrane. Padajući meniji *m*, *n* i *h* omogućavaju, da se pored navedenih parametara, u vremenu prate i druge fizičke veličine. U gornjem levom uglu su, redom, polja *Membrane*, *Channels*, *Stimuli*, i *Drugs*. Klikom na prvo polje otvara se prozor u kojem se mogu podesiti koncentracije jona unutar i van ćelije *Cin* i *Cout*, promeniti temperatura membrane i njen kapacitet.



Slika 2: Ekranski prikaz obrazovnog softvera HHsim (Start Ekran)

Polje *Channels* poseduje mogućnost biranja osobina jonskih kanala. Klikom na *Stimuli* opisuje se amplituda i vreme trajanja pravouganog inicijalnog strujnog stimulusa. Polje *Drugs* opisuje dejstvo inhibitora -kiselina na proces uspostavljanja AP. U daljem tekstu razmotriće se nekoliko primera korišćenja HHsim-a.

Pojava thresholda karakteriše razliku između živog i neživog neurona. Mrtav neuron se ponaša kao pasivan element. Threshold se prati ako se klikne polje *Stimuli* i menja amplituda struje (slika. 3). On je jedna važna karakteristika neurona.



Slika 3: Ekranski prikaz prozora Stimuli

Moguće je generisati i dva impulsa različite amplitude i trajanja, razdvojene odgovarajućim

vremenskim intervalom. Tako se eksperimentisanjem može dobiti najmanji period između dva AP, odnosno, vreme oporavljanja. Ovo vreme je karakteristika neurona.

Klikom na *Channels*→*Details*(prvi) dobije se panel za odgovarajuće jone. Po programskom defaultu, osnovni prikaz sadrži jone Na^+ čija se amplituda provodljivosti g_{max} može menjati. Pored toga, postoje m i h povezani sa Hodgkin – Huxley-evim parametrima *alpha* i *beta*. Svi oni imaju više tipova fitovanih zavisnosti *threshold*, *magnitude* i *slope* (nagib) i nametnutog napona V . Pored toga, može se birati oblik proizvoda stepenih zavisnosti za g_{Na} . Drugi *Details* opisuje parametar n , a treći je kanal definisan korisnikom – *User Channel*. Primećuje se da u prozoru *Channels* postoje pasivni i aktivni provodnosti. Gašenje samo kalijumovih (odnosno, njihovih jona) aktivnih kanala vrši se pomoću klika na naredbu *Delayed Rectifier*, a gašenje samo natrijumovih aktivnih kanala pomoću naredbe *Fast Sodium*. Posle gašenja samo prvih kanala pojavljuje se novo ravnotežno stanje. Posle gašenja samo drugih, ako je amplituda 100 nA i vreme trajanja 5 ms, AP se ne vraća odmah na prethodni ravnotežni položaj, već postoji i jedan, prelazni. Mogu se gasiti i pasivni kanali.

5. ZAKLJUČAK

Prikazani softver tipa simulacije HHsim je jednostavan i lak za upotrebu i ima dobar korisnički interfejs. Studenti ovim računarskim softverom mogu da ovladaju za 45 minuta. Na osnovu ček liste kojom se vrednuje obrazovni softver ovaj softver smo ocenili kao dobar (na skali: odličan, dobar, zadovoljavajuću, nepreporučljiv, nedovoljan).

Efekti primene HHsim u nastavi Biofizike su: individualizaciju učenja i napredovanje studenata u zavisnosti od njihovih predznanja i interesovanja; vizuelni prijem informacija; neograničeno ponavljanje datih sadržaja; organizaciju kooperativnog-interaktivnog učenja; upravljanje procesom učenja; lakši pristup u odnosu na tradicionalnu nastavu kada je ovaj model studentima često nerazumljiv; mogućnost lakšeg uvida u različita viđenja jednog problema; poboljšanje kvantuma i kvaliteta znanja. Suštinski doprinos upotrebe ovog softvera ogleda se u razumevanju suštine Hodkin-Huxley-evog modela, što predstavlja odličnu bazu za razumevanje koncepta neuronskih mreža. Pored toga, studenti unapređuju postojeća informatička znanja i veštine i stvaraju adaptibilnost za rad pod različitim softverskim platformama.

6. LITERATURA

- [1] Mandić D. (2003): **Didaktičko-informatičke inovacije u obrazovanju**, Mediagraf, Beograd.
- [2] Nadrljanski Đ. (2000): **Obrazovni softver – hipermedijalni sistemi**, Tehnički fakultet "Mihajlo Pupin", Zrenjanin.
- [3] Peterson J. (2009): **A Simple Sodium - Potassium Gate Model**, dostupno na: <http://www.ces.clemson.edu/~petersj/BioEng/SimpleGates/>
- [4] Ristić M. (2009): **Didaktičko-informatičke inovacije u nastavi i učenju**, u Zborniku radova Inovacije u osnovnoškolskom obrazovanju – vrednovanje, Učiteljski fakultet Beograd
- [5] Touretzky D., Albert M., Daw N., Alok L. and Bonakdarpour M.(2008): **HHsim: Graphical Hodgkin-Huxley Simulator** dostupno na: <http://www.cs.cmu.edu/~dst/HHsim/>