

ADAIROVE VIAZANIE O₂, CO₂ A H⁺ NA HEMOGLOBÍN

Marek Mateják, Jiří Kofránek

Abstrakt

Tento príspevok nadväzuje na náš model viazania krvných plynov a protónov na hemoglobín publikovaný v roku 2015 v impaktovanom časopise „Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation“ v článku pod názvom „Adair-based hemoglobin equilibrium with oxygen, carbon dioxide and hydrogen ion activity“. Ukazuje, ako je možné tento model implementovať v Modelice (<http://www.modelica.org>) za pomoci knižnice Physiobrary (<http://www.physiolibrary.org>). Nakoniec ukazuje možnosť využiť tento implementovaný model hemoglobínu pre simuláciu rôznych stavov a experimentov oxygeninácie, carboxylácie a/alebo titrácie kyselinami či zásadami.

Úvod

Hemoglobín (Hb) ako červené farbivo je zastúpený v červených krvinkách v pomerne veľkých koncentráciách a tak významne určuje vlastnosti krvi. Nielen previazaním prenosu kyslíka (O₂) s prenosom oxidu uhličitého (CO₂) a zmenami kyslosti krvi (pH), ale aj s prenosom tepla z pracujúcich svalov do pľúc.

Kyslosť a zásaditosť je v chémii určovaná reakciami, ktoré z jednotlivých molekúl trhajú alebo pripájajú vodík vo forme bez elektrónu (H⁺). Tým z neho zostane vlastne len protón. Protóny sa vo vode ani v krvi voľne nevyskytujú v merateľných koncentráciách. O ich aktivitu sa takmer výhradne stará ich zlúčenina z vodou (H₂O) - hydrónium (H₃O⁺), ktorého koncentrácia sa z historických dôvodov v chemických rovniciach naďalej označuje ako H⁺. Záporný dekadický logaritmus tejto aktivity protónov (koncentrácie hydrónií v mol/L) je označovaný ako pH. Určuje kyslosť roztoku. Hydrónium nie je schopné voľne prechádzať cez bunečnú membránu, preto je intracelulárne pH iné než pH extracelulárne.

Kyslík aj oxid uhličitý sú **Henry-ovské plyny** = rozpúšťajú sa v kvapalinách priamoúmerne s ich koncentráciou v plyne nad kvapalinou. Medzi rôznymi prostrediami sa pritom vyrovnáva ich parciálny tlak (tlak pri štandardnej teplote 0°C odpovedajúci množstvu častíc v danom objeme v plynnom skupenstve). Tieto voľne rozpustené formy však nedosahujú dostatočné koncentrácie, aby bola dosiahnutá ich potrebná prenosová kapacita v krvi. A je to práve hemoglobín, ktorému zato krv vďačí. Bežne je hemoglobín schopný prenášať 99% kyslíka z pľúc do tkanív a 25% oxidu uhličitého z tkanív do pľúc. Bez neho by bolo nutné zvýšiť tok krvi neuveriteľných 84-krát, aby bola schopná preniesť kyslík len vo voľne rozpustenej forme.

Už celé storočie boli samostatne pozorované niektoré chytré **vlastnosti hemoglobínu**, ktorými sa v pľúcach v jednom momente z neho uvoľní CO₂, naviaže O₂, zreguluje pH a uvoľní tepelná energia (a v tkanivách opačne). Všetky štyri deje sú prepojené veľmi elegantne. A to v tkanivách, kde metabolickou spotrebou O₂ vzniká teplo, CO₂ a narastá kyslosť (klesá pH). Aj v pľúcach, kde je

viazanie O₂ sprevádzané úbytkom CO₂, poklesom kyslosti (stúpa pH) a uvoľnením tepelnej energie.

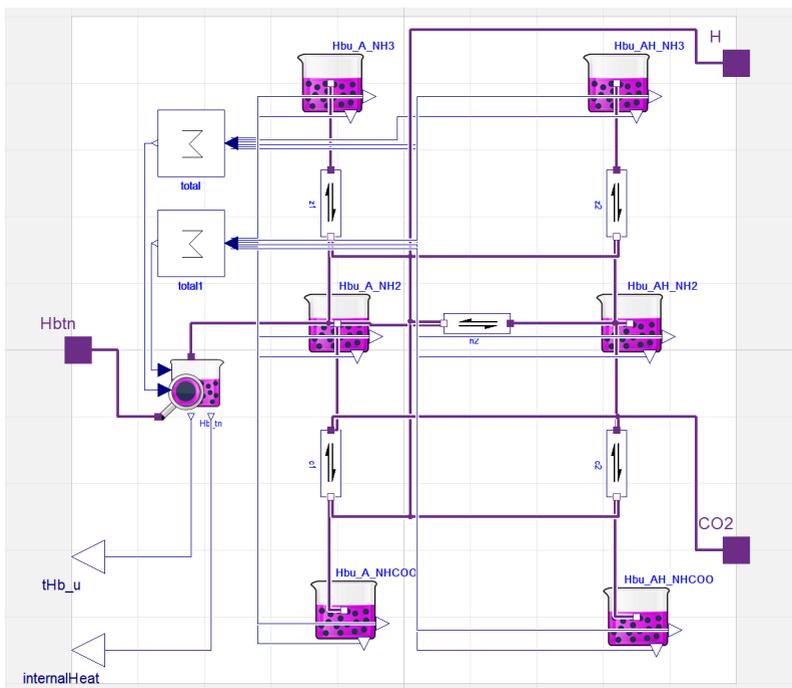
Hemoglobín je **tetramér** = proteín, ktorý sa skladá zo štyroch proteínových reťazcov podjednotiek. Uprostred každej podjednotky je atóm železa, na ktorý za viaže molekula kyslíku. Na jednom konci každej podjednotky je amíno skupina -NH₂, ktorá sa môže buď karboxylovať (-NHCOO⁻) oxidom uhličitým, alebo môže pufrovať protón (-NH₃⁺). Protóny (H⁺) sa navyše môžu viazať na postranné reťazce určitých aminokyselín v každom proteínovom reťazci.

V časovom ráde desiatín sekúnd je už tento chemický systém dostatočne ustálený a jednotlivé viazania majú dosiahnuté ich disociačné koeficienty (pomer súčiny koncentrácií produktov ku súčiny koncentráciám substrátov). Platí tu **chemický princíp detailnej rovnováhy** (1), ktorý vraví, že každý uzavretý chemický cyklus dosiahne equilibrium na každej chemickej reakcii. Inak povedané, že uzavretá chemická cesta, ktorá končí na tých istých chemických látkach a za tých istých podmienok ako začala, musí mať nulovú Gibbsovú energiu (súčin disociačných koeficientov v cykle je rovným jednej, pretože $dG = -R \cdot T \cdot \ln(K)$, kde dG je Gibbsova energia reakcie, R plynová konštanta, T teplota, K disociačná konštanta). Z tohto dôvodu nie je nutné mať zahrnuté v ustálenom chemickom systéme všetky možné reakcie. Stačí ak je zahrnutá jedna chemická cesta medzi každými dvoma formami. Tento princíp radikálne zmenší počet parametrov a umožní exaktne spočítať koncentrácie každej formy molekuly v equilibriu.

Pomyselným príkladom princípu detailnej rovnováhy je ustálený chemický systém troch substancií S₁, S₂ a S₃ s tromi chemickými reakciami: S₁ ↔ S₂ s disociačnou konštantou $K_{12} = [S_2]/[S_1]$; S₂ ↔ S₃ s dicosiačnou konštantou $K_{23} = [S_3]/[S_2]$; a reakciou S₃ ↔ S₁ s dicosiačnou konštantou $K_{31} = [S_1]/[S_3]$. K popisu systému postačujú len dve z nich. Tretiu je možné dopočítať z rovnice $K_{12} \cdot K_{23} \cdot K_{31} = 1$. Je pritom jedno, ktoré dve reakcie sú zvolené na definíciu systému a ktorá je z nich dopočítaná.

Chemický systém je možné počítat nielen s elementárnymi molekulami, ale aj s makromolekulami ako sú bielkoviny. V našom prípade je to hemoglobín. Na to, aby bolo možné sledovať jednotlivé zmeny na makromolekule, je však nutné rozlíšiť jej rôzne **formy (specie)**. Formy sa môžu líšiť naviazanými alebo voľnými väzbovými miestami, či zmenou priestorovej štruktúry. Iná priestorová forma makromolekuly môže znamenať inú ochotu ligandu sa viazať k tomu samému väzbovému miestu (alosterický efekt).

Chemická špeciácia je matematický nástroj ako pracovať s obrovským počtom foriem makromolekuly bez toho, aby bolo nutné explicitne modelovať každú z nich. Vychádza z toho, že väčšina chemických väzieb na makromolekule je navzájom nezávislá. Čo znamená, že nesusediace väzbové miesta v tej samej priestorovej forme sa navzájom neovplyvňujú. To umožňuje modelovať tieto reakcie samostatne a dopočítavať jednu konkrétnu formu makromolekuly zo súčiny frakcií vybraných stavov týchto nezávislých reakcií bez toho, aby bolo nutné poznať všetky ostatné formy. Reakcie, ktoré menia priestorovú štruktúru, tak môžu byť definované práve nad týmito vybranými formami.



Obrázok 1 – Model tetraméru hemoglobínu, karboxylácie podjednotiek a viazania Boorových prôtónov.

A vďaka chemickému princípu detailnej rovnováhy tak pre výpočet plne postačujú len tieto chemické cesty medzi dvoma priestorovo i väzbovo rozlíšenými formami danej makromolekuly.

Metódy

Náš model (2) do určitej miery zjednodušuje pohľad na viazania O_2 , CO_2 a H^+ na hemoglobínom:

1. Všetky podjednotky sú brané ako identické. I napriek tomu, že existuje viac druhov hemoglobínu s rôznymi podjednotkami. Najbežnejší hemoglobín v dospelosti je hemoglobín A s dvoma podjednotkami alpha a dvoma podjednotkami beta. Oba typy podjednotiek majú však veľmi podobné vlastnosti.
2. Okysličovanie každej podjednotky prebieha postupne od tetraméru bez kyslíku až po tetramér so štyrmi naviazanými kyslíkmi. Disociačný koeficient viazania kyslíka jednotlivých reakcií sa líši podľa toho, koľko je na tetraméri naviazaných kyslíkov = Adairov prístup (3).
3. Viazanie CO_2 a H^+ je závislé len lokálne v rámci podjednotky. Stav ostatných troch podjednotiek nemá vplyv na disociačné koeficienty viazania CO_2 ani

H⁺, ktoré sú však rozdielne pre podjednotku s naviazaným kyslíkom a podjednotku s nenaviazaným kyslíkom.

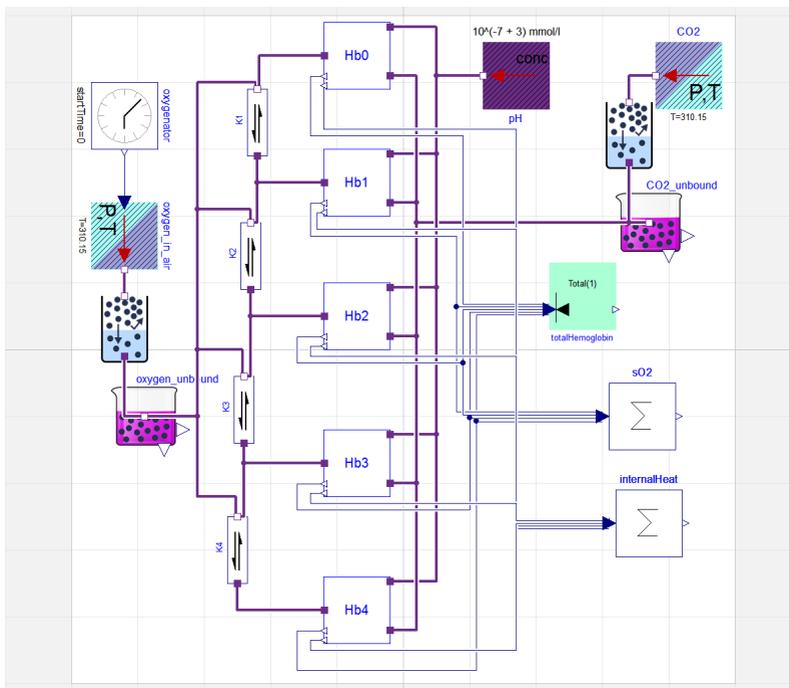
4. Viazanie H⁺ na postranné reťazce podjednotiek je zahrnuté pre každú podjednotku len jedným väzbovým miestom. To sa ukázalo byť postačujúce pre takzvané Bohrove protóny, ktoré majú vplyv na viazanie O₂.
5. Všetky tieto chemické reakcie nad hemoglobínom sú v rovnováhe, pretože sú dostatočne rýchle na to, aby sa ustálili pri výmene plynov v alveoloch i v mikrocirkulácii každého tkaniva.

Model je možné vytvoriť v jazyku Modelica použitím knižnice Physiobrary (<http://www.physiolibrary.org>) (4-6), ktorej zdrojový kód a rovnice sú verejné. Ako prvý sa vytvorí model tetraméru hemoglobínu v určitom štádiu oxidácie (Obrázok 1). Potom sa tento model použije pre 5 možných štádií oxidácie hemoglobínu (Hb₀, Hb₁, Hb₂, Hb₃, Hb₄), kde Hb_i je forma tetraméru hemoglobínu s i naviazanými molekulami kyslíka (Obrázok 2).

Model tetraméru (Obrázok 1) zahŕňa protonizáciu a karboxyláciu každej podjednotky. Každá zo štyroch podjednotiek má modelované tri formy amino-konca proteínového reťazca (-NH₃⁺, -NH₂, -NHCOO⁻) nezávislé na viazaní H⁺ na postranné reťazce (-A, -AH). Napríklad podjednotka typu -A a -NH₂ je označená ako Hbu_A_NH2. Práve táto forma podjednotky je vybraná pre výpočet špeciácie. Komponenta chemickej špeciácie tu určuje koncentráciu tetraméru hemoglobínu zloženého iba z podjednotiek typu Hbu_A_NH2. Táto koncentrácia je vystavená na rozhranie modelu tetraméru v konektore Hb_{tn}. Ako bolo zmienené v úvode, nie je nutné modelovať všetky možné oxygenizačné reakcie medzi rôznymi formami, stačí ak bude existovať nejaká jedna chemická cesta medzi týmito formami. Každá takáto cesta medzi tetramérami s rozdielnym množstvom naviazaných O₂ tak bude prechádzať práve cez formy tetraméru so všetkými podjednotkami typu Hbu_A_NH2.

Každá ikonka substancie a chemickej reakcie v modeli tetraméru (Obrázok 1) je štvorprvkovým polom, pretože tetramér obsahuje 4 podjednotky. Protonizácie amino-koncov jednotlivých podjednotiek sú modelované reakciami z1 a z2, ktorých parametre sú totožné, pretože sú nezávislé od reakcie h2, ktorá modeluje viazanie H⁺ na postranné reťazce aminokyselín. To samé platí aj pre reakcie karboxylácie amino konca c1 a c2. Opäť nie je nutné modelovať všetky reakcie, pretože napríklad pomer koncentrácií medzi Hbu_A_NH3 a Hbu_AH_NH3 je dopočítateľný z chemickej cesty Hbu_A_NH3, Hbu_A_NH2, Hbu_AH_NH2 a Hbu_AH_NH3.

Výsledný model (Obrázok 2) tak postupne oxiduje tetraméry hemoglobínu v jednotlivých krokoch podobne ako v pôvodnom Adairovom prístupe. S tým rozdielom, že sú oxidované len špeciálne formy tetramérov, ktoré majú všetky podjednotky typu Hbu_A_NH2. Trik je v tom, že ak poznáme aká je frakcia tohoto špeciálneho typu tetraméru s pevne daným počtom naviazaných O₂ (výpočet komponenty chemickej špeciácie), tak vlastne poznáme i opačný vzťah – tj. koľko je všetkých tetramérov s daným počtom naviazaných O₂.



Obrázok 2 – Adairov model okysličovania hemoglobínu cez vybrané formy tetraméru skladajúce sa iba z oxy- a deoxy- podjednotiek typu $Hb_{\alpha}_A_NH_2$. Koefficienty sumy ako bločku na výpočet saturácie kyslíku sO_2 z koncentrácií Hb_4, Hb_3, Hb_2, Hb_1 sú $\{4/4, 3/4, 2/4, 1/4\}$.

Chemické reakcie K1, K2, K3 a K4 okysličujúce danú špeciálnu formu tetraméru sa nijako nelíšia od základných chemických reakcií knižnice. Nemajú žiadnu ďalšiu závislosť od CO_2 , či pH. A sú určené pevne zvolenými disociačnými koeficientami. Vstupy pre voľne rozpustené plyny O_2 a CO_2 je možné modelovať rozpustením plynov v kvapaline a tak môžu byť zadané ako parciálne tlaky v plynoch. Prihľadnutím na povahu a úzke zameranie modelu je vhodné kyslosť pH určovať pevne a v priebehu experimentov ju dorovnávať titrovaním. Teplotu, ktorá je parametrom chemických reakcií a rozpustností plynov v kvapaline je možné rozdeľovať ako jeden globálny parameter celého modelu.

Pre výpočet equilibria je však nutné pevne zadať celkové množstvo hemoglobínu (totalHemoglobin), ktoré sa pod daným nastavením rozdeľuje do všetkých jeho foriem. Z jednotlivých koncentrácií týchto foriem je možné priamo vyjadriť saturáciu hemoglobínu kyslíkom (sO_2), saturáciu hemoglobínu oxidom uhľičitým (sCO_2), zmenu v naviazaných Bohrových protónoch alebo zmenu enthalpie.

Výsledky

I napriek týmto zjednodušeniam model dobre popisuje nasledujúce experimenty:

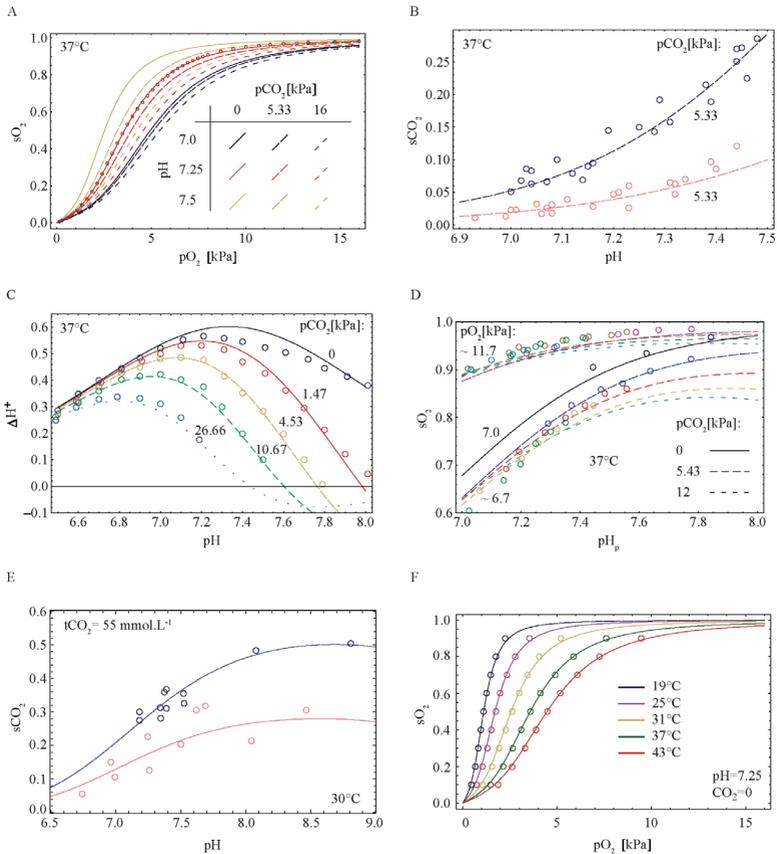
- Prvým typom experimentu je posun disociačnej krivky kyslíka (ODC), ktorá je definovaná ako frakcia saturovaného hemoglobínu kyslíkom (SO₂) pre danú koncentráciu voľne rozpusteného O₂. Tento posun je závislý od pH aj od CO₂, ktoré sú počas experimentu udržiavané na konštantných hodnotách. (Obrázok 3, A, D, F)
- Druhým typom experimentu je meranie titračného posunu odkysličením hemoglobínu. Meria sa tak množstvo H⁺ uvoľneného odviazaním kyslíka pre dané pH. Na začiatku je plne saturovaný hemoglobín, na konci je plne odkysličený hemoglobín. A meria sa množstvo silnej kyseliny, ktorú treba pridať, aby sa pH upravilo do jeho hodnoty na začiatku. To je závislé na CO₂, ktoré je počas experimentu udržiavané na konštantnej hodnote. (Obrázok 3, C)
- Tretím typom experimentu je saturácia CO₂ plne okysličeného alebo plne odkysličeného hemoglobínu pre dané pH. To je možné merať s otvorenou hladinou, kde sa vyrovnáva zvolený parciálny tlak CO₂. Alebo v uzavretom systéme, kde je známe množstvo celkového CO₂. (Obrázok 3, B, E)

Model tetraméru je možné nastaviť parametrami z tabuľky 1 podľa typu reakcie a toho, či je na danú podjednotku naviazaný kyslík. Tieto disociačné koeficienty boli identifikované tak, aby boli výsledky simulácií zhodné s nameranými dátami of Bauer a Schröder (7) pre reakcie z a c (Obrázok 3, B) a s dátami od Siggaard-Andersena (8) pre reakcie h (Obrázok 3, C). Tieto merania sú usku-točnené pre teplotu 37°C.

	reakcie z1, z2	reakcie c1, c2	reakcia h
deoxy-podjednotka	1.86e-5 mmol/L	2.88e-5	3.02e-5 mmol/L
oxy-podjednotka	5.62e-5 mmol/L	4.47e-6	1.29e-4 mmol/L

Tabuľka 1 – Odhadnuté disociačné koeficienty reakcií v modeli tetraméru pre jednotlivé podjednotky pri teplote 37°C

Z dát karboxylácie nameraných pre inú teplotu od Matthew a spol. (9) (Obrázok 3, E) je možné určiť Van'T Hoffov posun disociačných koeficientov reakcií z a c, z ktorého je možné vyjadriť enthalpie daných chemických reakcií. Kde enthalpia chemickej reakcie je tepelná energia chemicky uložená alebo uvoľnená danou reakciou pri premene jedného molu substrátov na produkty. Enthalpia reakcie h bola určená až identifikovaným teplotným posunom disociačnej krivky kyslíka podľa dát prezentovaných Reevesom a spol. (10) (Obrázok 3, F) zohľadnením merania nezávislého nad Bohrovými protónmi od Atha a Ackers (11), ktorý zmerali enthalpiu odviazania kyslíka ako 59 kJ/mol.



Obrazok 3 – Výsledky simulácie nášho modelu hemoglobínu v porovnaní s meranými dátami od Severinghause [12] pri oksyľičovaní (A), od Bauera a Schrödera [7] ako strata CO₂ pri titrovaní v otvorenom systéme (B), od Siggaard-Andersena [8] ako korekcie kyslosti pri plnom odkysľičení (C), od Naereau ako zmena sO₂ pri zmene kyslosti (D), od Mathewa a spol. [9] ako zmena naviazaného CO₂ pri titrovaní v uzatvorenom systéme (E) and Reevesa [10] pri oksyľičovaní za rozdielnej teploty (F).

	reakcie z1, z2	reakcie c1, c2	reakcia h
deoxy-podjednotka	-51 kJ/mol	59 kJ/mol	59 kJ/mol
oxy-podjednotka	8 kJ/mol	-41 kJ/mol	127 kJ/mol

Tabuľka 2 – Odhadnuté enthalpie chemických reakcií v modeli tetraméru pre jednotlivé podjednotky

Odhad disociačných koeficientov pre špeciálnu formu hemoglobínu bol založený na kolekcii dát od Severinghausa (12) (Obrázok 3, A). Boli nastavené predchádzajúce parametre pre teplotu 37°C okrem enthalpií, ktoré boli určené až nakoniec.

K1	K2	K3	K4
0.0121 mmol/L	0.0117 mmol/L	0.0871 mmol/L	0.000386 mmol/L

Tabuľka 3 – Odhadnuté Adairové disociačné koeficienty pre formy tetraméru hemoglobínu s podjednotkami v tvare Hbu_A_NH2 (37°C)

Na identifikovanie parametrov modelu bola použitá funkcia FindFit z prostredia Mathematica^(R) (Wolfram, Champaign, IL) a taktiež metódy na odhad parametrov navrhnuté Kulháňkom a spol.(13-16).

Diskusia

Vďaka výpočtu koncentrácií jednotlivých foriem hemoglobínu tento model umožňuje počítať priamo premeny a spojenia molekúl. Je tak možné sledovať nielen navzájom prepojené saturácie hemoglobínu s O₂, CO₂ alebo H⁺, ale dokonca aj to, v akých formách hemoglobínu sú dané ligandy prítomné. To by malo umožňovať model jednoducho ďalej rozvíjať a integrovať nové ligandy, prípadne formy, v ktorých sa hemoglobín môže vyskytovať.

Keďže sú v modeli len elementárne chemické reakcie, tak je možné model interpretovať cez fyzikálnu chémiu. Napríklad je možné vyjadriť Gibsové energie, enthalpie alebo entropie jednotlivých foriem makromolekuly relatívne k jednej jej forme. To umožní využiť aparát fyzikálnej chémie na spätný výpočet disociačných konštánt, toku tepla alebo zmeny možných mikrostavov v jednotlivých chemických reakciách. Priamym dôsledkom je napríklad využitie Van't Hoffových rovník na posun disociačných koeficientov pri zmene teploty.

Model sám o sebe nedefinuje, čo je vstupom a čo výstupom. Vďaka rovnice založenému jazyku Modelica sa tento algebrický hlavolam automaticky vyrieši až pri kompilovaní konkrétneho experimentu/zapojenia modelu (17,18). To znamená, že je model možné použiť jak v pľúcach, kde sa vyrovnávajú parciálne tlaky plynov a počítať by sa mali saturácie. Tak i v tkanivách, kde je daný odber kyslíka metabolizmom a prísun oxidu uhličitého z metabolizmu (vyjadriť by sa mali parciálne tlaky z celkových množstiev molekúl). Model je súčasťou Physiobrary 2.2 alebo novšej a bol testovaný v prostredí Dymola 2014 FD01. V štruktúre knižnice sa nachádza pod celým názvom ako Physiobrary.Chemical.Examples.Hemoglobin.Hemoglobin_MKM_Adair.

Domnievame sa, že model je vhodným alternatívnym kandidátom na výpočet prenosu krvných plynov v modeloch extrakorporálneho membránového oxygenátora (19,20), v rozsiahlych integratívnych modeloch fyziológie (21-23), či dokonca pri vyhodnocovaní statusu krvi počas rôznych patologických stavov ako acido-bazické poruchy (24).

Referencie

- [1.] Sauro, H. M. (2011) *Enzyme Kinetics for Systems Biology*. Future Skill Software. pp 20-21
- [2.] Mateják, M., Kulhánek, T., and Matoušek, S. (2015) Adair-based hemoglobin equilibrium with oxygen, carbon dioxide and hydrogen ion activity. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, 1-8
- [3.] Adair, G. S. (1925) The hemoglobin system VI. The oxygen dissociation curve of hemoglobin. *J. Biol. Chem.* 63, 529-545
- [4.] Mateják, M. (2014) Physioblibrary - fyziológia v Modelice. in *Medsoft 2014*
- [5.] Mateják, M. (2014) Physiology in Modelica. *Mefanet J 2*, 10-14
- [6.] Mateják, M., Kulhánek, T., Šilar, J., Privitzer, P., Ježek, F., and Kofránek, J. (2014) Physioblibrary - Modelica library for Physiology. in *10th International Modelica Conference, Lund, Sweden*
- [7.] Bauer, C., and Schröder, E. (1972) Carbamino compounds of haemoglobin in human adult and foetal blood. *J. Physiol.* 227, 457-471
- [8.] Siggaard-Andersen, O. (1971) Oxygen-Linked Hydrogen Ion Binding of Human Hemoglobin. Effects of Carbon Dioxide and 2, 3-Diphosphoglycerate I. *Studies on Erythrolysate. Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 27, 351-360
- [9.] Matthew, J. B., Morrow, J., Wittebort, R. J., and Gurd, F. (1977) Quantitative determination of carbamino adducts of alpha and beta chains in human adult hemoglobin in presence and absence of carbon monoxide and 2, 3-diphosphoglycerate. *J. Biol. Chem.* 252, 2234-2244
- [10.] Reeves, R. B. (1980) The effect of temperature on the oxygen equilibrium curve of human blood. *Respir. Physiol.* 42, 317-328
- [11.] Atha, D. H., and Ackers, G. K. (1974) Calorimetric determination of the heat of oxygenation of human hemoglobin as a function of pH and the extent of reaction. *Biochemistry* 13, 2376-2382
- [12.] Severinghaus, J. W. (1979) Simple, accurate equations for human blood O₂ dissociation computations. *J. Appl. Physiol.* 46, 599-602
- [13.] Kulhanek, T., Matejak, M., Silar, J., and Kofranek, J. (2014) Parameter estimation of complex mathematical models of human physiology using remote simulation distributed in scientific cloud. in *Biomedical and Health Informatics (BHI), 2014 IEEE-EMBS International Conference on, IEEE*
- [14.] Kulhánek, T., Mateják, M., Šilar, J., and Kofránek, J. (2014) Identifikace fyziologických systémů. in *Medsoft 2014*
- [15.] Kulhánek, T., Šilar, J., Kofránek, J., Mateják, M., Privitzer, P., and Tribula, M. (2011) Od výukového modelu k identifikaci fyziologického systému (cze) From educational models towards identification of physiological system (ENG). in *Mefanet 2011*
- [16.] Kulhánek, T., Šilar, J., Mateják, M., Privitzer, P., Kofránek, J., and Tribula, M. (2010) Distributed computation and parameter estimation in identification of physiological systems. in *VPH conference*
- [17.] Kofránek, J., Mateják, M., Privitzer, P., and Tribula, M. (2008) Causal or acausal modeling: labour for humans or labour for machines. in *Technical Computing Prague*

- [18.] Mateják, M., Privitzer, P., and Kofránek, J. (2008) Modelica vs. blokovo-orientované jazyky matematického modelovania. in OBJEKTY 2008 (Janech, J. ed., Edis Žilina, Žilina, SR
- [19.] Mateják, M., Nedvěďová, B., Doležalová, A., Kofránek, J., and Kulhánek, T. (2012) Model ECMO oxygenátoru. in Medsoft 2012
- [20.] Ježek, F., Doležalová, A., and Mateják, M. (2014) Vývoj modelu pro výukovou aplikaci ECMO. in Medsoft 2014
- [21.] Mateják, M., and Kofránek, J. (2010) Rozsáhlý model fyziologických regulací v Modelice. in Medsoft 2010
- [22.] Mateják, M., and Kofránek, J. (2011) HumMod–Golem Edition–Rozsáhlý model fyziologických systémů. in Medsoft 2011
- [23.] Kofránek, J., Mateják, M., and Privitzer, P. (2011) HumMod - large scale physiological model in Modelica. in 8th International Modelica Conference, Dresden, Germany
- [24.] Mateják, M. (2013) Simulovanie ketoacidózy. in Medsoft 2013

Kontakt:

Marek Mateják

e-mail: marek@matfyz.cz

tel.: 776 301 395

doc. MUDr. Jiří Kofránek, CSc.

e-mail: kofranek@gmail.com

Ústav patologické fyziologie

1. LF UK, Praha

U nemocnice 5

128 53 Praha 2