

# SİNAPTİK GÜRÜLTÜ VE POTASYUM KANAL BLOKLAMANIN NÖRON DİNAMİKLERİNE ETKİSİ

N. Hakan EKMEKÇİ<sup>1</sup>

Mahmut ÖZER<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü

Mühendislik Fakültesi

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, 67100, İncivez, Zonguldak

<sup>1</sup>e-posta: nhekmekci@yahoo.com

<sup>2</sup>e-posta: mahmutozer2002@yahoo.com

*Anahtar sözcükler: Nöron, Stokastik Model, İyon Kanal Gürültüsü*

## ÖZET

Nöronlarda iyon kanalları tarafından üretilen aksiyon potansiyellerinin modellenmesi Hodgkin-Huxley tarafından yapılmıştır. Ancak bu modelde iyon kanallarının stokastik davranışları ihmal edilmiştir. Çok büyük alana sahip nöronlar için bu yaklaşım geçerli olmakla beraber küçük yapılarda dalgalanma düzeyi ihmal edilemeyecek kadar önemli etkilere sahip olabilmektedir. Bu çalışmada nöronların kanal gürültüsünü içeren stokastik Hodgkin-Huxley modeli kullanılarak sinir hücresinde sinaptik gürültü ve kanal bloklamanın nöron dinamiklerine etkisi incelenmektedir. Sinir hücresinin membranında bulunan potasyum kanallarının bloklanması kanal gürültüsü tarafından oluşturulan aksiyon potansiyellerinin düzenliliğini ve frekansını arttırdığı gösterilmektedir. Sinaptik gürültünün hücre membranına uygulanması durumunda ise oluşan aksiyon potansiyeli dizisinin düzenliliğini azalttığı; ateşleme frekansını arttırdığı gösterilmektedir.

## 1. GİRİŞ

Uyarılabilir hücreler elektriksel sinyal üretmekte ve bu sinyalleri belirli noktalara iletmektedirler. Elektriksel sinyalin oluşmasında hücre membranında bulunan iyon kanalları büyük rol oynamaktadır. Bu iyon kanallarından akan akımların makroskobik modeli Hodgkin-Huxley tarafından geliştirilmiştir [1]. Ancak bu modelde iyon kanallarının stokastik açılma ve kapanma özelliği göz önüne alınmamıştır. Patch-clamp tekniği ile sadece bir iyon kanalı üzerinden geçen akımın ölçülmesi mümkün olmuş ve bu deneysel teknik ile elde edilen sonuçlardan iyon kanalının temelde rasgele açılıp kapanan stokastik bir eleman olduğu anlaşılmıştır [2].

İyon kanallarında ortam sıcaklığına bağlı olarak belirli bir seviyede iç gürültü bulunmaktadır. İyon kanallarının açık veya kapalı olmaları, sıcaklık seviyesine bağlı olarak, rastlantısal değişim göstermektedir [3]. Gerilim-kontrollü iyon kanallarının rasgele açılıp kapanmaları nöronlardaki kanal gürültüsünün kaynağıdır. Bu gürültü Ranvier düğümü gibi küçük nöron yapılarında önemli fizyolojik değişimlerine neden olmaktadır[4,5]. Kanal

gürültüsünün gücü membranda bulunan toplam iyon kanal sayısı ile ters orantılı değişmektedir [7].

Bu çalışmada ilk olarak Hodgkin-Huxley nöron modeli kanal gürültüsünü içerecek şekilde genişletilmektedir. Elde edilen model ile sinaptik gürültü ve kanal bloklamanın, farklı membran alanları için membran gerilimlerinde oluşturdukları değişimler incelenmektedir.

## 2. STOKASTİK HODGKIN-HUXLEY MODELİ

Hodgkin-Huxley modelinde iyon kanallarının stokastik açılıp kapanmaları göz ardı edilmiştir [1]. Bu dalgalanma miktarı çok sayıda iyon kanalı bulunması durumunda, yani çok büyük alana sahip bir membran söz konusu olduğunda, ihmal edilebilecek seviyeye düşmekte ve dinamik davranış deterministik model ile tanımlanabilmektedir. Bu nedenle Hodgkin-Huxley deterministik modeli sadece büyük boyuttaki membranlar için geçerli olmaktadır.

Hodgkin-Huxley modelinin stokastik versiyonu DeFelice ve arkadaşları tarafından ortaya konulmuştur [4]. Bu çalışmaların sonucunda kanal gürültüsünün nöronların dinamiklerini önemli ölçüde etkilediği gösterilmiştir. Ancak bu teorik modeller oldukça karmaşık ve uzun nümerik simülasyonlar gerektirmektedir. Bu nedenle bu çalışmada işlemleri basitleştirmek amacı ile Fox tarafından önerilen Hodgkin-Huxley denklemlerinin Langevin versiyonları kullanılmaktadır [7-9]. Hodgkin-Huxley modelinde gerilimin zamanla değişimini veren denklem,

$$C_m \frac{dV}{dt} + G_{Na} (V - E_{Na}) + G_K (V - E_K) + G_L (V - E_L) = I_{inj} \quad (1)$$

şeklinindedir. Burada  $C_m=1\mu\text{F}/\text{cm}^2$  olup membranın kapasitansını vermektedir.  $E_K=50\text{mV}$ ,  $E_{Na}=-77\text{mV}$  ve  $E_L=-54.4\text{mV}$  olup sırasıyla sodyum, potasyum ve kaçak akımların denge potansiyelleridir.  $G_{Na}$ ,  $G_K$  ve

$G_L$  sodyum, potasyum ve kaçak iletkenlikleri göstermektedir. Kaçak iletkenlik ( $G_L=0.3\text{mS/cm}^2$ ) dışında kalan iletkenlik değerleri gerilime ve zamana bağlı değişmektedir. Aşağıdaki ifadeler kullanılarak sodyum ve potasyum iletkenlik değerleri hesaplanabilmektedir:

$$\begin{aligned} G_{Na} &= g_{Na}^{maks} m^3 h \\ G_K &= g_K^{maks} x_k n^4 \end{aligned} \quad (2)$$

burada  $g_{Na}^{maks}$  ve  $g_K^{maks}$  maksimum sodyum ve potasyum iletkenlik değerleri olup sırasıyla  $120\text{mS/cm}^2$  ve  $36\text{mS/cm}^2$  dir.  $x_k$  ise bloklanmamış potasyum iyon kanal oranını göstermektedir. Bu durum deneysel olarak membranın bulunduğu ortama istenilen miktarda kanal bloklayıcı toksinlerin (sodyum kanalını bloklamak için TTX, potasyum kanalını bloklamak için TEA) tatbik edilmesi ile sağlanabilmektedir.  $m$ ,  $n$  ve  $h$  iyon kanallarında bulunan açık durumdaki parçacık oranını vermektedir.  $m$  ve  $h$  parçacıkları sodyum kanalında bulunmaktadır. Sodyum kanalının açık olabilmesi için üç  $m$  parçacığının ve bir  $h$  parçacığının açık durumda olması gereklidir. Potasyum kanalının açık olması için ise dört adet  $n$  parçacığının açık durumda bulunması gereklidir. Kapı değişkenlerinin stokastik davranışı aşağıdaki Langevin denklemini sağlamaktadır [7,9]:

$$\frac{dx}{dt} = \alpha_x(1-x) - \beta_x x + g_x(t), x = m, n, h \quad (3)$$

şeklinde. Burada  $\alpha_m$ ,  $\beta_m$ ,  $\alpha_n$ ,  $\beta_n$ ,  $\alpha_h$  ve  $\beta_h$ , gerilime bağlı hız sabitlerini,  $g_m(t)$ ,  $g_n(t)$ , ve  $g_h(t)$  birbirinden bağımsız, sıfır ortalama değerine sahip beyaz Gauss gürültüsünü göstermektedir. Gürültü bileşenlerinin özilişki fonksiyonları, potasyum kanallarının bloklanması halinde, aşağıdaki denklemlerle verilmektedir [9]:

$$\langle g_m(t)g_m(t') \rangle = \frac{2\alpha_m\beta_m}{N_{Na}(\alpha_m + \beta_m)} \delta(t-t') \quad (7)$$

$$\langle g_n(t)g_n(t') \rangle = \frac{2\alpha_n\beta_n}{N_K x_K(\alpha_n + \beta_n)} \delta(t-t') \quad (8)$$

$$\langle g_h(t)g_h(t') \rangle = \frac{2\alpha_h\beta_h}{N_{Na}(\alpha_h + \beta_h)} \delta(t-t') \quad (9)$$

burada  $N_{Na}$  ve  $N_K$  terimleri membranda bulunan toplam sodyum ve potasyum kanal sayılarını

göstermektedir. Kanal sayıları, kanal yoğunlukları kullanılarak hesaplanabilmektedir:

$$N_{Na} = \rho_{Na} S, \quad N_K = \rho_K S \quad (10)$$

burada  $\rho_{Na}$  ve  $\rho_K$  sırasıyla sodyum ve potasyum kanal yoğunluğunu olup değerleri sırasıyla  $60$  kanal/ $\mu\text{m}^2$  ve  $18$  kanal/ $\mu\text{m}^2$ 'dir.  $S$  ise toplam membran alanını göstermektedir.

### 3. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

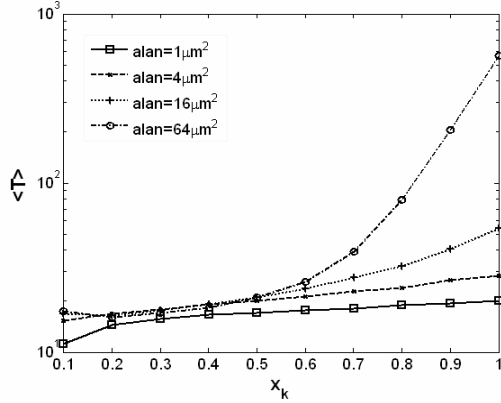
Bu kısımda stokastik Hodgkin-Huxley modeli kullanılarak yapılmış olan simülasyon sonuçları sunulmaktadır. Stokastik denklem sistemi ileri yönlü Euler yöntemi kullanılarak çözülmekte, basamak büyüklüğü  $5\mu\text{s}$  olarak alınmaktadır.

Yapılan simülasyonlarda kanal blokmanının ve sinaptik gürültünün etkisi araştırılmaktadır. Bu amaçla her bir alan için  $10$  saniye süreli  $5$  ayrı simülasyon yapılmış ve bu simülasyonlar  $1$ ,  $4$ ,  $16$  ve  $64 \mu\text{m}^2$  alana sahip membranlar için gerçekleştirilmiştir. Simülasyon sonucu elde edilen stokastik gerilim sinyali  $V(t)$ 'den aksiyon potansiyelinin oluşum zamanları belirlenmiş ve oluşum zamanlarından denklem (11) ile verilen varyasyon katsayısı, CV, hesaplanmıştır:

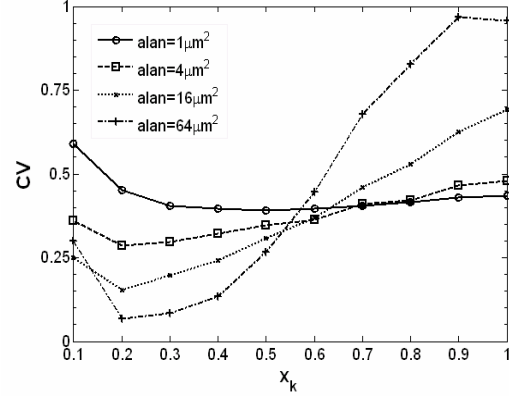
$$\begin{aligned} CV &:= \frac{\sqrt{\langle T^2 \rangle - \langle T \rangle^2}}{\langle T \rangle} \\ \langle T \rangle &:= \lim_{N \rightarrow \infty} \sum_{i=1}^{N-1} \frac{(t_{i+1} - t_i)}{N} \\ \langle T^2 \rangle &:= \lim_{N \rightarrow \infty} \sum_{i=1}^{N-1} \frac{(t_{i+1} - t_i)^2}{N} \end{aligned} \quad (11)$$

CV, 0 ile 1 arasında değişen bir değere sahip olup 0 değerine yaklaştıkça oluşan aksiyon potansiyellerinin düzenli bir yapıya sahip olduğunu göstermektedir. Tamamen düzensiz dizinin CV değeri 1'dir. CV değerinin hesaplamasında kullanılan  $\langle T \rangle$  değeri ortalama spikelar (sivrilik) arası zaman aralığını göstermektedir.

İlk aşamada uyarımsız durum için elde edilen spike dizisinin ortalama spikelar arası zaman aralığı ve CV değerleri elde edilmiştir. Uyarımsız durumda, potasyum kanallarının farklı bloklanma oranları için elde edilen ortalama spikelar arası zaman aralığı,  $\langle T \rangle$ , Şekil-1'de verilmiştir.



Şekil-1. Potasyum Kanallarının Farklı Bloklama Oranları İçin  $\langle T \rangle$



Şekil-2. Potasyum Kanal Bloklama Durumunda varyasyon katsayısı, CV, Grafiği

Potasyum kanallarının bloklama oranı artırıldığında kendiliğinden ateşlenen aksiyon potansiyelleri arasındaki zaman aralığı, birkaç  $\mu\text{m}^2$  alana sahip membranlar dışında, hızlı bir şekilde düşmekte ve alandan bağımsız olmaya başlamaktadır. Potasyum kanalları membranda repolarizasyondan sorumlu kanallardır. Kanalların daha fazla oranda bloklanması hücrenin depolarize olmasını kolaylaştırmakta ve aksiyon potansiyeli üretmesi için gerekli olan eşik değerini düşürmektedir. Ayrıca bloklama katsayısı büyüdükçe, yani bloklanmış potasyum kanal sayısı azaldıkça daha az spike oluştuğu, bu nedenle  $\langle T \rangle$  nin arttığı Şekil 1'den görülmektedir.

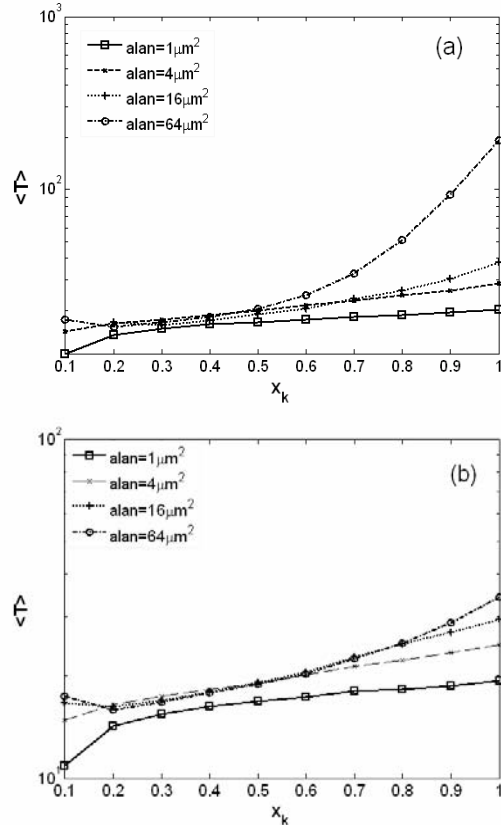
Bloklama için hesaplanan CV değerleri Şekil-2'de gösterilmiştir. Potasyum kanalının bloklanması düzenliliği önemli ölçüde arttırmaktadır. Hangi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada  $1\mu\text{m}^2$  alan için kendiliğinden ateşleyen aksiyon potansiyeli dizisinin minimum CV değerinin, yani maksimum elde edilebilir düzenliliğin,  $CV \approx 0.44$  olduğu gösterilmiştir[8]. Ancak, yüksek alan ve potasyum kanal bloklama değerlerinde daha düşük CV değeri elde edilebildiği Şekil-2.'den görülmektedir. Elde edilen bu sonuçlar, düzenliliğin potasyum kanalı tarafından bozulduğunu göstermektedir. Deterministik modelde  $x_K = 0.5490$  bloklama değerinde membran düzenli aksiyon potansiyel dizisi ateşlemekte ve CV değeri sıfır olmaktadır[9].

İkinci aşamada membrana farklı seviyelerde sinaptik gürültü uygulanarak meydana gelen değişimler incelenmektedir. Bu amaçla membrana ortalaması sıfır olan farklı varyans değerlerinde beyaz gauss gürültüsü uygulanmaktadır:

$$\langle I_{inj}(t) \rangle = 0; \quad \langle I_{inj}(t) I_{inj}(t') \rangle = \sigma^2 \delta(t - t') \quad (12)$$

Potasyum kanal bloklama ve sinaptik gürültünün göz önüne alınması durumunda oluşan aksiyon potansiyellerinin ortalama spikelar arası zaman aralığı,  $\langle T \rangle$ , elde edilmiş ve Şekil-3.'de gösterilmiştir.

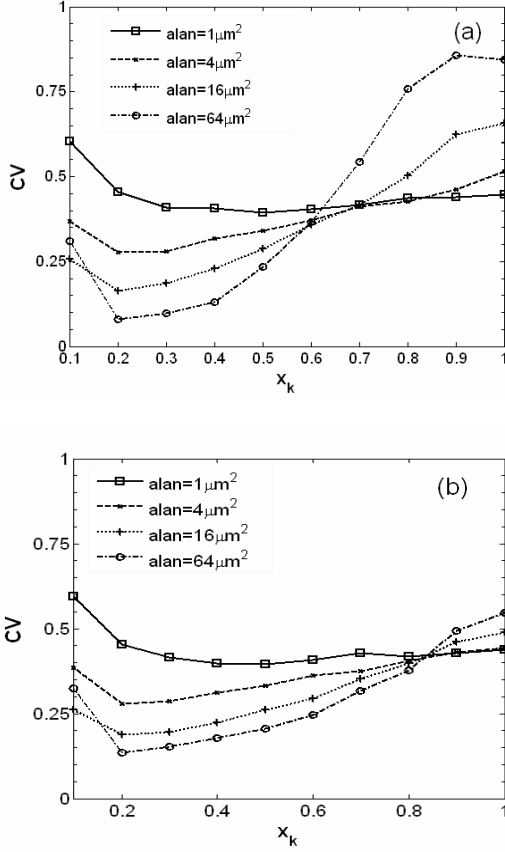
$\sigma^2 = 1(\mu\text{A})^2 \text{ms} / \text{cm}^4$  varyansa sahip sinaptik gürültü, eşik altı uyarıma karşılık gelmektedir. Ortalama spikelar arası zaman aralığı tüm alanlar için gürültü varyansının artması ile azalmaktadır. Ayrıca düşük alanlarda sinaptik gürültünün uygulanması ile uyarımsız durum için elde edilen sonuçlar arasında büyük fark bulunmadığı Şekil-1 ve Şekil-3'den görülmektedir.



Şekil-3. Potasyum Kanal Bloklama ve Sinaptik Gürültü Uygulanması Durumunda Elde Edilen Ortalama Spikelar Arası Zaman Aralığı  $\langle T \rangle$

$$(a) \sigma^2 = 1, (b) \sigma^2 = 9(\mu\text{A})^2 \text{ms} / \text{cm}^4$$

Bloklama ve sinaptik gürültü uygulanması durumunda elde edilen CV değerleri Şekil-4'de gösterilmiştir.



Şekil-4. Sodyum Kanal Bloklama ve Sinaptik Gürültü Uygulanması Durumu İçin  $\langle CV \rangle$  Değerleri  
(a)  $\sigma^2 = 1$ , (b)  $\sigma^2 = 9(\mu A)^2 ms / cm^4$

Elde edilen sonuçlar, sinaptik gürültünün potasyum kanal sayısı azaldıkça düzenliliği azaltıcı, potasyum kanal sayısı arttıkça düzenliliği artırıcı etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Örnek olarak  $64\mu m^2$  alana sahip membranda kanalların %80'i bloklandığında ( $x_k=0.2$ ),  $\sigma^2 = 0$ ,  $\sigma^2 = 1$ ,  $\sigma^2 = 3$  ve  $\sigma = 9(\mu A)^2 ms / cm^4$  için elde edilen CV değerleri sırasıyla 0.066, 0.079, 0.1 ve 0.13 olmaktadır. Aynı alana sahip membranda kanalların %20'si bloklandığında ( $x_k=0.8$ ),  $\sigma^2 = 0$ ,  $\sigma^2 = 1$ ,  $\sigma^2 = 3$  ve  $\sigma = 9(\mu A)^2 ms / cm^4$  için elde edilen CV değerleri sırasıyla 0.83, 0.76, 0.58 ve 0.38 olmaktadır. Ancak sinaptik gürültünün etkisi membran alanı azaldıkça, yani küçük iyon kanal kümeleri için, azalmakta ve kanal gürültüsünün etkisi baskın olmaktadır [10]. Bu durum, düşük alanlarda sinaptik gürültünün uygulanması ile uyartımsız durum için elde edilen ortalama spikelar arası zaman aralıkları sonuçlarının gösterildiği Şekil-1 ve Şekil-3'den de görülmektedir.

Sinaptik gürültünün potasyum kanalının bloklanması ile birlikte uygulanmasının, düzenlilik üzerinde iki farklı etki bölgesine sahip olduğu Şekil-4'den görülmektedir: düşük bloklama oranlarında (daha çok

potasyum kanalı olması durumunda) pozitif; büyük bloklama oranlarında (daha az potasyum kanalı olması durumunda) ise negatif etkiye sahip olduğu görülmektedir. Bu iki farklı etki bölgesinin kesişim noktası, sinaptik gürültünün şiddeti arttıkça daha düşük bloklama oranına doğru kaymaktadır. Potasyum iletkenliğinin azaltılması ile deterministik modelde  $x_k=0.5490$  değerinde eşik-altı Hopf-bifurcation oluşmakta ve bu noktada kararlı spike dizisi oluşmaktadır [9]. Bu bağlamda sinaptik gürültü şiddetinin artırılması, bu noktanın daha yüksek  $x_k$  değerlerine kaymasına karşılık gelmektedir.

## KAYNAKLAR

- [1] Hodgkin A. L., and Huxley A. F., A QuantativeDescription of Membrane Current and Its Application to Conduction and Excitation in Nerve, JOURNAL OF PHYSIOLOGY, Vol 117, pp 500-544, 1952.
- [2] Neher E., and Sakmann B., Single-Channel Currents Recorded from Membrane of Denervated Frog Muscle Fibers, JOURNAL OF STATISTICAL PHYSICS, Vol 60, pp 799-802, 1976.
- [3] Jung P., and Shuai W., Optimal Sizes of Ion Channel Clusters, EUROPHYSICS LETTERS, Vol. 56, no. 1, pp. 29-35, 2001.
- [4] DeFelice L.J., and Isaac A., Chaotic States In a Random World: Relationship Between the Nonlinear Differential Equations of Excitability and the Stochastic Properties of Ion Channels, JOURNAL OF STATISTICAL PHYSICS, Vol 70, pp 339-354, 1993.
- [5] Sigworth F. J., The Variance of Sodium Current Fluctuations at the Node of Ranvier, JOURNAL OF PHYSIOLOGY, Vol 307, pp. 97-129, 1980.
- [6] Skaugen E., and Walloe L., Firing Behaviour in a Stochastic Nerve Membrane model Based upon the Hodgkin-Huxley Equations, L. ACTA PHYSIOLOGY SCANDINAVIA, Vol 107, pp. 343-363, 1979.
- [7] Fox F.R. and, Lu Y., Emergent Collective Behaviour in Globally Coupled Independently Stochastic Ion Channels, PHYSICS REVIEW E, Vol 49, NO 4, pp. 3421-3431, 1994.
- [8] Hanggi P., Schmid G., Goycuk I., Exitable Membranes: Channel Noise, Synchronisation, and Stochastic Resonance, ADVANCES in SOLID STATE PHYSICS, Vol 42, pp. 359-370, 2002.
- [9] Schmid G., Goycuk I., Hanggi P., Controlling the Spiking Activity in Excitable Membranes Via Poisoning, PHYSICA A, Vol 344, pp. 665-670, 2004.
- [10] Zeng S., Jung P., Mechanism for neuronal spike generation by small and large ion channel clusters, PHYSICAL REVIEW E, Vol 70, pp. 011903/1-8, 2004.