

İYONİK KANAL AKTİVASYON KAPILARININ DİNAMİK DAVRANIŞI İÇİN YENİ BİR MODEL

Mahmut ÖZER¹ Rıza ERDEM²

¹Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü, 67100 Zonguldak

²Gazi Osmanpaşa Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Fizik Bölümü, 60100 Tokat

¹mahmutozer2002@yahoo.com

Anahtar sözcükler: İyonik Kanal Aktivasyon Kapısı, Yol İhtimaliyet Yöntemi

ABSTRACT

In this study, a new model for dynamic behavior of ionic channel gates is introduced by using the methods of nonequilibrium statistical physics. Dynamics of a voltage-gated ionic channel is modeled by conventional Hodgkin-Huxley mathematical formalism. In that formalism, dynamics of a ionic channel activation gate is modeled by first-order differential equation dependent on gate variable and membrane potential. In the new approach proposed in this study, dynamic behavior of the gate is modeled by first-order differential equation dependent on energy and membrane potential by using path probability method. The new model also doesn't require time constant and steady-state value of activation. Results show validity of the proposed model.

1. GİRİŞ

Gerçekçi bir nöronal yapının modellenmesi, nöronal fonksiyonları anlama bakımından büyük bir öneme sahiptir. Bu bağlamda modern nörobiyolojinin yöntemleri *Hodgkin* ve *Huxley* (H-H) tarafından önemli bir şekilde etkilenmiştir. H-H, mürekkep balığı dev aksonunda iki tip gerilim-kapılı iyon kanalını tanımlayan matematiksel denklemleri türettiler [1-4]. Araştırmacılar başka nöronal yapıları modellemek için genellikle, birleşik dört-boyutlu doğrusal olmayan diferansiyel denklemlerden oluşan H-H modelini kullandılar [5]. Matematiksel modelleri, özellikle sinir uyarılmasının zamana-bağlı davranışını anlama açısından kullanışlı olmuştur [6]. Bu nedenle H-H modeli, gerilime-bağlı iyon kanallarının dinamiğini tanımlamak için hala kullanılmaktadır [7-10]. *Clay* [11] mürekkep balığı dev aksonunun membran potansiyeli için iyileştirilmiş bir model önermesine rağmen, H-H modeli nöronların iletkenliğe dayalı modeli için bir paradigma olmayı sürdürmektedir.

H-H modeli dinamiğinin çeşitli özellikleri geniş bir şekilde incelenmiştir. *Holden* ve *Yoda* [12], H-H modelini kullanarak özgül kanal yoğunluğunun bir dallanma (bifurcation) parametresi olarak davranabildiğini ve uyarılabilir membranların

uyarılabilirliklerini ve özritmini kontrol edebildiğini gösterdiler. Ayrıca başka bir çalışmada H-H denklemlerinin sayısal çözümlerini kullanarak kanal yoğunluğunun membran potansiyelinin kararlılığı ve uygulanan akımlara tepkisi üzerindeki etkisini araştırdılar [13]. *Aihara* ve *Matsumoto* [14], H-H denklemlerinin sayısal çözümlerini inceleyerek denklemler sisteminin kararlı sürekli-hallere ek olarak kararlı bir limit çevrim, iki kararsız denge noktası ve bir sonuçurda (asymptotically) kararlı denge noktası içeren karmaşık bir dallanma yapısına sahip olduğunu gösterdiler. *Kaplan* ve *arkadaşları* [15], periyodik olarak uyarılan mürekkep balığı dev aksonunda eşik altı dinamiği incelemişler ve eşik altı cevapların, aksiyon potansiyellerinin karmaşık dönemsiz (aperiodic) ardışıklar (sequences) üretmede çok önemli rol oynadığını göstermişlerdir. *Özer* [16], mürekkep balığı dev aksonunun sinusoidal uyarıya cevabını analiz ederek yüksek frekanslı uyarımın daha küçük membran potansiyel osilasyonlarına neden olduğunu gösterdi. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada *Doi* ve *Kumagai* [17], değiştirilmiş H-H modelinde kaotik çekenlerin var olduğunu gösterdi.

Bu bildiride hücre membranlarındaki iyonik kanal aktivasyon kapısı dinamiği için yeni bir model önermekte ve aktivasyon kapılarının zamana-bağlı davranışını, dengesiz (nonequilibrium) istatistik fizikte yaygın olarak kullanılan yol ihtimaliyet yöntemini kullanarak iç enerjiye göre tanımlamaktayız.

2. İYONİK KANAL KAPI MODELİ VE DENGE DURUMU

H-H matematiksel modelinde, her bir iyon kanalının bir veya daha fazla bağımsız kapıya sahip olduğu varsayılmaktadır. Kapılar, açık ve kapalı olacak şekilde sadece iki durumun birisinde bulunmaktadır. Kapılama (gating), bir kapının açılma ve kapanmasını tanımlamak için kullanılmaktadır. Bir iyon kanalının açık olabilmesi için kapılarının tümü açık durumda olmalıdır.

İki-durumlu basit bir kapı davranışı, her bir kapının bir z yükü taşıyan tek bir kapılama parçacığının hareketi ile açıldığı basit bir iki-durumlu bir sistem olarak tanımlanabilir. Herhangi bir anda parçacık, iki durumun, 1 ve 2, birisinde bulunmaktadır, burada 1 ve 2 sırasıyla kapalı ve açık durumlarla ilişkilidir. 1 ve 2 konumları bir enerji profilinde iki duvara karşılık gelmektedir, ve aralarında tek bir enerji engeli bulunmaktadır. Böyle bir sistemin dinamiğini incelemek için ilk olarak sistemin sürekli-hal (denge) davranışını incelememiz, dolayısıyla kapının sürekli-hal denklemini elde etmemiz gerekmektedir. Bu denklem, kümesel değişim yönteminin en düşük yaklaşıklığı (the lowest approximation of the cluster variation method, LACVM) [18] kullanılarak elde edilecektir.

LACVM aşağıda tanımlanan üç adımdan oluşmaktadır:

- (1) Zayıf bir şekilde etkileşen bir sistemler topluluğu belirlenir ve iç değişkenler tanımlanır.
- (2) İç değişkenlere göre ağırlık faktörü (Ω) elde edilir.
- (3) Serbest enerji ifadesi elde edilir ve iç değişkenlere göre minimize edilerek özbağıllık (self-consistency) denklemleri bulunur.

Bir iyon kanalında p adet özdeş aktivasyon kapısı popülasyonunda iç değişkenler x_1 ve x_2 ile gösterilecektir. x_1 , 1 konumunda bulunan ε_1 enerjisine sahip kapılama parçacıkları oranıdır. Benzer şekilde x_2 , 2 konumunda bulunan ε_2 enerjisine sahip kapılama parçacıkları oranıdır ve $x_1 + x_2 = 1$ dir. Ağırlık faktörü Ω , iç değişkenlere göre aşağıdaki gibi ifade edilebilmektedir:

$$\Omega = \frac{p!}{(x_1 p)!(x_2 p)!} \quad (1)$$

Membran potansiyelinin bulunması durumunda böyle bir sistemin iç enerjisi için basit bir ifade

$$E = p \sum_{i=1}^2 x_i \varepsilon_i + z e_0 p x_1 V, \quad (2)$$

olacaktır. Burada e_0 elementer elektronik yük ve V potansiyel fark veya membran potansiyelidir. Entropi ve serbest enerji

$$S_E = k_B \ln \Omega \quad \text{and} \quad F = E - TS_E \quad (3)$$

olarak tanımlanmaktadır. Burada k_B Boltzmann sabiti, ve T mutlak sıcaklıktır. (1)-(3) denklemleri ve Stirling yaklaşıklığı kullanıldığında, kapılama parçacığı başına serbest enerji (ϕ)

$$\phi = -\frac{\beta F}{p} = -\sum_{i=1}^2 \varepsilon_i x_i - x_1 z e_0 V - \sum_{i=1}^2 x_i \ln x_i + \lambda \left(1 - \sum_{i=1}^2 x_i \right) \quad (4)$$

olarak yazılabilir. Burada λ normalizasyon sabitidir ve $\beta = 1/k_B T$.

Sistem dengede ise serbest enerji minimum olacağı için (4) denklemi ile verilen serbest enerji ifadesinin iç değişkenlere göre türevi alınıp sıfıra eşitlenmesi gerekmektedir:

$$\frac{\partial \phi}{\partial x_i} = 0 \quad (i=1,2) \quad (5)$$

(4) ve (5) denklemleri kullanıldığında iç değişkenler

$$x_i = \frac{e_i}{Z} \quad (6)$$

olarak bulunur. Burada

$$e_i = \exp\left(-\frac{\beta}{p} \frac{\partial E}{\partial x_i}\right); \quad Z = \sum_{i=1}^2 e_i \quad (i=1,2) \quad (7)$$

olup Z, eş bölüşüm fonksiyonudur. (2) denklemi kullanılarak e_1 ve e_2 değerleri

$$e_1 = \exp[-\beta(\varepsilon_1 + z e_0 V)] \quad (8a)$$

$$e_2 = \exp(-\beta \varepsilon_2) \quad (8b)$$

şeklinde elde edilir. (6), (7) ve (8) denklemleri kullanılarak aktivasyon kapısının açık olma olasılığını tanımlayan denklem

$$x_2 = m = \frac{1}{1 + \exp[-\beta z e_0 (V - V_{half})]} \quad (9)$$

formunda elde edilir. Burada $-(\varepsilon_1 - \varepsilon_2)/z e_0$ a eşit olan V_{half} , kapıların yarısının açık olduğu gerilimi göstermektedir. (9) denklemi Boltzmann ilişkisi olarak ta bilinmektedir [19]. m in V ye göre doğrusal çiziminde sigmoidal bir eğri vermektedir.

3. AKTİVASYON KAPISI KİNETİK DENKLEMİNİN ELDE EDİLMESİ

İyonik kanal aktivasyon kapısının dinamik davranışını tanımlayan denklemi elde etmek için *Kikuchi*'nin yol ihtimaliyet yöntemi (the path probability method, PPM) ni [20] kullanılmaktadır. PPM, küme değişim yöntemi (CVM) nin zaman domenine doğal bir açılımı olup hız denklemlerini türetmemize imkan vermektedir. PPM, Pople-Karasz modeli [21] ve Ising spin sistemleri [22-25] gibi bir takım sistemlerin dengesiz davranışlarını tanımlamak için başarılı bir şekilde uygulanmıştır.

Bu yöntemde, bir durum değişkeninin değişim hızı

$$\frac{dx_i}{dt} = \sum_{i \neq j} (X_{ji} - X_{ij}) \quad (10)$$

olarak ifade edilmektedir. Burada X_{ij} , modelin i durumundan j durumuna gitmesi için yol ihtimaliyet hızını göstermektedir. X_{ij} , üç faktörün çarpımından oluşmaktadır:

- (1) k_{ij} hız sabitleri ($k_{ij} \neq k_{ji}$),
- (2) zamandan bağımsız durumun denge durumu olduğunu sağlayan sıcaklığa bağlı bir faktör, ve
- (3) i durumunda olan sistem oranını tanımlayan bir faktör (x_i).

Ayrıntılı dengeleme aşağıdaki koşulu gerektirmektedir:

$$X_{ij} = X_{ji} \quad (11)$$

X_{ij} yi tanımlamak için Kikuchi aşağıda verilen iki seçeneği önermiştir [20]:

$$X_{ij} = k_{ij} Z^{-1} x_i \exp\left(-\frac{\beta}{p} \frac{\partial E}{\partial x_j}\right) = k_{ij} Z^{-1} x_i e_j \quad (12a)$$

$$X_{ij} = k_{ij} Z^{-1} x_i \exp\left[\frac{\beta}{2} \left(\frac{\partial E}{\partial x_i} - \frac{\partial E}{\partial x_j}\right)\right] \quad (12b)$$

Modelimizde birinci seçeneği kullanmaktayız. (2) denklemini (12a) da yerine koyduğumuzda

$$X_{12} = k_{12} Z^{-1} x_1 \exp\left(-\frac{\beta}{p} \frac{\partial E}{\partial x_2}\right) = k_{12} Z^{-1} x_1 e_2 \quad (13)$$

$$X_{21} = k_{21} Z^{-1} x_2 \exp\left(-\frac{\beta}{p} \frac{\partial E}{\partial x_1}\right) = k_{21} Z^{-1} x_2 e_1 \quad (14)$$

elde edilmektedir. Bu durumda ikinci durum değişkeninin değişim hızı

$$\frac{dx_2}{dt} = X_{12} - X_{21} = k_{12} Z^{-1} x_1 e_2 - k_{21} Z^{-1} x_2 e_1 \quad (15)$$

veya

$$\frac{dx_2}{dt} = X_{12} - X_{21} = \frac{k}{Z} [x_1 e_2 - x_2 e_1] \quad (16)$$

olarak elde edilmektedir. Burada $k = k_{12} = k_{21}$.

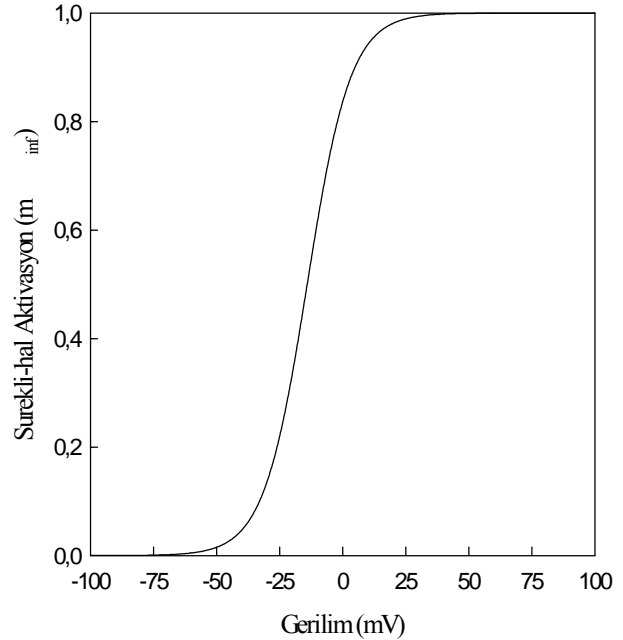
Sonuç olarak aktivasyon kapısının açık durumda olma olasılığını tanımlayan denklem,

$$\frac{dm}{dt} = \frac{k}{Z} [(1-m)e_2 - me_1] \quad (17)$$

olarak elde edilmektedir.

4. SİMÜLASYON SONUÇLARI

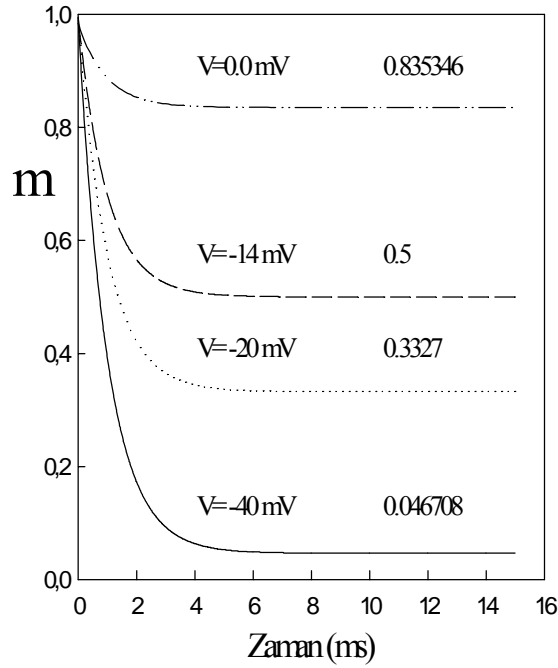
Dengeden uzak durumlardan oluşan gevşeme (relaxation) yi belirlemek için (17) de verilen dinamik denklemin çözülmesi gerekmektedir. Bu denklemi Runge-Kutta yöntemini kullanarak çözmekteyiz. Hesaplamalarımızda [19]'da verilen $V_{half} = -14$ mV, $k_B T / ze_0 = 8.5$ mV değerlerine sahip mürekkep balığı dev aksonunda bulunan sodyum kanalı aktivasyon kapısını gözönüne almaktayız. (9) denklemini kullanılarak elde edilen sodyum kanalı sürekli-hal eğrisi Şekil-1'de gösterilmektedir.



Şekil 1. Sodyum kanalı aktivasyon kapısı sürekli-hal eğrisi

İkinci adım olarak farklı gerilim değerleri için aktivasyon eğrisinin hangi değerlere gevşedikleri belirlenmektedir. Bunun için $k=1$ ve $m(0)=1$ alınarak -40 , -20 , -14 ve 0 mV luk membran potansiyel seviyeleri için zamana göre aktivasyon eğrileri elde edilmiş ve Şekil 2'de gösterilmiştir. Şekil 2'de görüldüğü gibi aktivasyon eğrileri farklı değerlere gevşemektedir. Aktivasyon eğrilerinin gevşedikleri değerler, -40 , -20 , -14 ve 0 mV luk membran potansiyel seviyeleri için sırasıyla 0.046709 , 0.3327 , 0.5 ve 0.835346 olarak elde edilmiştir. Bu değerler aynı gerilim seviyeleri için, (9) denklemini kullanılarak elde edilen ve Şekil 1'de gösterilen sodyum kanalı

sürekli-hal eğrisindeki değerlerle aynıdır. Bu da önerilen modelin tutarlılığını göstermektedir.



Şekil 2. Farklı potansiyel seviyeleri için sodyum kanalı aktivasyon kapısı eğrileri ($k=1$ ve $m(0)=1$)

5. SONUÇ

Bu çalışmada iyonik kanal aktivasyon kapılarının dinamik davranışını tanımlamak için istatistik fizikte yaygın olarak kullanılan yol ihtimaliyet yöntemine dayalı yeni bir model önerilmektedir. [19]'da verilen $V_{half} = -14$ mV, $k_B T / z e_0 = 8.5$ mV değerlerine sahip mürekkep balığı dev aksonunda bulunan sodyum kanalı aktivasyon kapısı için elde edilen sonuçlar, önerilen yaklaşımın geçerliliğini göstermektedir. Model ayrıca, hız denkleminde sürekli-hal değerini ve H-H modelinde açık bir şekilde kullanılan zaman sabitini de gerektirmemektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Hodgkin A. L., Huxley A. F., Currents carried by sodium and potassium ions through the membranes of the giant axon of Loligo, JOURNAL OF PHYSIOLOGY (LOND.), Vol. 116, pp. 449-472, 1952a.
- [2] Hodgkin A. L., Huxley A. F., The components of membrane conductance in the giant axon of Loligo, JOURNAL OF PHYSIOLOGY (LOND.), Vol. 116, pp. 473-496, 1952b.

- [3] Hodgkin A. L., Huxley A. F. The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of Loligo, JOURNAL OF PHYSIOLOGY (LOND.), Vol. 116, pp. 497-506, 1952c
- [4] Hodgkin A. L., Huxley A. F., A Quantitative Description of Membrane Current and its Application to Conduction and Excitation in Nerve, JOURNAL OF PHYSIOLOGY (LOND.), Vol. 117, pp. 500-544, 1952d
- [5] Yamada W. M., Koch C., Adams P. R., Multiple Channels and Calcium Dynamics, In: C. Koch and I. Segev, eds. *Methods in Neuronal Modeling: From Ions to Networks*, 2nd ed., pp. 137-170, MIT Press, Cambridge, Mass., 1998.
- [6] Aihara K., Matsumoto G., Temporally coherent organization and instabilities in squid giant axons, J. THEOR. BIOL., Vol. 95, pp. 697-720, 1982.
- [7] De Schutter E., Alternative Equations for the Molluscan Ion Currents Described by Connor and Stevens, BRAIN RESEARCH, Vol. 382, pp. 134-138, 1986.
- [8] Belluzzi O., Sacchi O., A Five-conductance model of the action potential in the rat sympathetic neurone, PROG. BIOPHYS. MOLEC. BIOL., Vol. 55, pp. 1-30, 1991.
- [9] Sacchi O., Belluzzi O., Canella R., Fesce R., A Model of Signal Processing at a Mammalian Sympathetic Neurone, JOURNAL OF NEUROSCIENCE METHODS, Vol. 80, pp. 171-180, 1998.
- [10] Mandelblat Y., Etzion Y., Grossman Y., Golomb D., Period doubling of calcium spike firing in a model of Purkinje cell dendrite, J. COMPUTATIONAL NEUROSCIENCE, Vol. 11, pp. 43-62, 2001.
- [11] Clay J. R., Excitability of the Squid giant axon revisited, J. NEUROPHYSIOL., Vol. 80, pp. 903-913, 1998.
- [12] Holden A. V., Yoda M., Ionic Channel Density of Excitable Membranes can act as a Bifurcation Parameter, BIOL. CYBERN., Vol. 42, pp. 29-38, 1981.
- [13] Holden A. V., Yoda M., The Effects of ionic Channel Density on Neuronal Function, J. THEORET. NEUROBIOL., Vol. 1, pp. 60-81, 1981.
- [14] Aihara K., Matsumoto G., Two Stable Steady States in the Hodgkin-Huxley Axons, J. BIOPHYS., Vol. 41, pp. 87-89, 1983.
- [15] Kaplan D. T., Clay J. R., Manning T., Glass L., Guevara M. R., Shrier A., Subthreshold dynamics in periodically stimulated squid giant axons, PHYS. REV. LETT., Vol. 76, Iss 21, pp. 4074-4077, 1996.

- [16] Özer M., Analysis of Axonal Response to Sinusoidal Stimulation Based on squid Giant Axon, Proc ELECO'2001 International Conference on Electrical and Electronics Engineering, pp. 342-344, Bursa, Turkey.
- [17] Doi, S., Kumagai, S., Nonlinear dynamics of small-scale neural biophysical networks, In: Biophysical Neural Networks, Mary Ann Liebert, Inc., 2001.
- [18] Kikuchi R., The theory of cooperative phenomena, PHYS. REV., Vol. 81, pp. 988-1003, 1951.
- [19] Aidley D. J., Stanfield P. R., Ion Channels, Cambridge University Press, 1996.
- [20] Kikuchi R., Path Probability Method, SUPPL. PROGR. THEO. PHYS., Vol. 35, pp. 1-64, 1966.
- [21] Meijer P. H. E. , Keskin M., The Dynamic Behavior of the Pople and Karasz Model, J. PHYS. CHEM. SOLIDS, Vol. 45, pp. 955-962, 1984.
- [22] Meijer P. H. E. , Keskin M., Bodegom E., A Simple Model for the Dynamics towards Metastable States, J. STATISTICAL PHYSICS, Vol. 45, 215-232, 1986.
- [23] Keskin M., Ari M., Meijer P. H. E., Stable, Metastable and Unstable Solutions of a Spin-1 Ising Systems Obtained by the Molecular Field Approximation and the Path Probability Method, PHYSICA A, Vol. 157, pp. 1000-1017, 1989.
- [24] Keskin M., Erdem R., Dynamic Behavior of a Spin-1 Ising Model. I. Relaxation of Order Parameters and the "Flatness" Property of Metastable States, J. STATISTICAL PHYSICS, Vol. 89, pp. 1035-1045, 1997.
- [25] Keskin M., Solak A., Dynamics of the Spin-1 Ising Blume-Emery-Griffiths Model by the Path Probability Method, J. CHEM. PHYS., Vol. 112, pp. 6396-6403, 2000.