

NÖRON MODELLEMEDE GÜRÜLTÜ ANALİZİ İÇİN STOKASTİK HODGKIN-HUXLEY MODELİ

N. Hakan EKMEKÇİ¹

Mahmut ÖZER²

^{1,2}Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü
Mühendislik Fakültesi

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, 67100, Zonguldak

¹e-posta: nhekmekci@yahoo.com

²e-posta: mahmutozer2002@yahoo.com

Anahtar sözcükler: Nöron, Hodgkin-Huxley Modeli, Stokastik Model, Beyaz Gauss Gürültüsü

ABSTRACT

Voltage-gated ion channels are of great importance in the generation and propagation of electrical signals in the excitable membranes. The dynamics of a voltage-gated ionic channel is modeled by the conventional Hodgkin-Huxley mathematical formalism. In this paper, we introduce the stochastic version of the Hodgkin-Huxley formalism and investigate the effect of channel noise on neuronal dynamic behavior based on a model driven by Gaussian noise. We show that the channel noise may result in a spiking activity even in the absence of any stimulus for small membrane patches, and that the spontaneous firing dynamics exhibits more regular behaviors when the membrane patch becomes smaller. It is also shown that the stochastic model converges to the deterministic model for very large membrane patches.

1. GİRİŞ

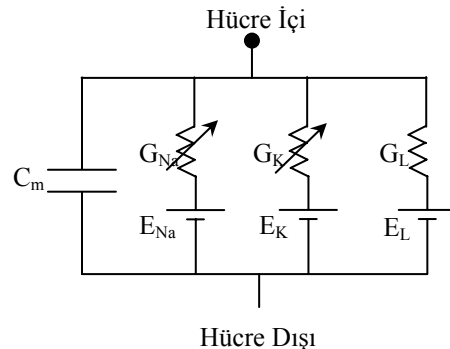
Uyarılabilir hücreler elektriksel sinyal üretmekte ve bu sinyalleri belirli noktalara iletmektedirler. Elektriksel sinyalin oluşmasında hücre membranında bulunan iyon kanalları büyük rol oynamaktadırlar. Bu iyon kanallarındaki akan akımların makroskobik modeli Hodgkin-Huxley tarafından geliştirilmiştir [1]. Ancak bu modelde iyon kanallarının stokastik açılma ve kapanma özelliği göz ardı edilmiştir. Neher ve Sakman tarafından geliştirilen patch-clamp tekniği ile sadece bir iyon kanalı üzerinden geçen akımın ölçülmesi mümkün olmuştur [2]. Bu deneysel teknik ile elde edilen sonuçlarda iyon kanalının temelde rastgele açılıp kapanan stokastik bir eleman olduğu anlaşılmıştır. DeFelice ve Isaac tarafından yapılan çalışmada ise grup halinde bulunan iyon kanallarının uyarım olmadığı halde dinlenme potansiyeli, aksiyon potansiyeli, ateşleme gibi bilinen makroskobik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir [3].

Bu çalışmada nöronun kendi iç yapısından dolayı oluşan kanal gürültüsünün membran gerilimi

üzerindeki etkileri incelenmektedir. İlk olarak Hodgkin-Huxley nöron modeli kanal gürültüsünü içerecek şekilde genişletilmektedir. Elde edilen model ile dışardan uyarım olmaksızın farklı membran alanının göz önüne alınması durumunda oluşan membran gerilimleri incelenmektedir.

2. HODGKIN-HUXLEY MODELİ

Nöron membranının elektriksel eşdeğer devresi Şekil 1'de verilmiştir. Membran üzerinden geçen iyonik akımlar paralel iletkenlikler ve bataryalar ile modellenmektedir. Temel olarak aksiyon potansiyelinin oluşumunda üç iyon etkin olmaktadır: sodyum, potasyum ve klorür. Bu üç iyon membranda bulunan iyon kanalları üzerinden hücre içine veya hücre dışına geçmektedirler. İyon kanalları membran proteinlerinden meydana gelmişlerdir ve gerilime bağlı olarak açık veya kapalı durumda bulunmaktadırlar. Şekil 1'de görülen her bir iyonun ait olan iletkenlik değeri, membranda bulunan o iyonun ait kanallarının ne kadarının açık olduğuna karşılık gelmektedir. Ayrıca hücre içinde ve dışında bulunan iyonların konsantrasyonları farklı olduğundan, her bir iyon kanalı Şekil 1'de bataryalar ile gösterilen bir denge potansiyeline sahiptir. Membran gerilimi herhangi bir iyonun denge potansiyeline eşit olduğunda, o iyonun ait membrandan geçen akım değeri sıfır olmaktadır.



Şekil 1 Nöron Membranının Elektriksel Eşdeğer Devresi

Burada C_m membranın kapasitansını göstermektedir ve değeri yaklaşık olarak $1\mu\text{F}/\text{cm}^2$ dir. G_{Na} , G_K ve G_L sırasıyla sodyum, potasyum ve kaçak iletkenliklerini, E_{Na} , E_K ve E_L ise sodyum, potasyum ve kaçak denge potansiyellerini göstermektedir. Bu denge potansiyellerinin değerleri sırasıyla $E_{Na}=50\text{mV}$, $E_K=-77\text{mV}$ ve $E_L=-54.4\text{mV}$ dur.

Bu devre modelinde Kirşof akım yasasının uygulanması ile aşağıdaki denklem elde edilmektedir:

$$C_m \frac{dV}{dt} + G_{Na}(V - E_{Na}) + G_K(V - E_K) + G_L(V - E_L) = 0 \quad (1)$$

burada kaçak bileşen hariç diğer iyonik iletkenliklerin değeri membran gerilimine ve zamana bağlıdır. Kaçak iletkenlik sabit olup değeri $0.3\text{mS}/\text{cm}^2$ dir. Hodgkin ve Huxley potasyum kanalının iletkenliğini dört adet birbirinden bağımsız, özdeş kapılar ile modellemişlerdir. Eğer bir kapının açık olma olasılığı n ise, potasyum kanalının açık olma olasılığı n^4 olmaktadır. Sodyum iyon kanalının açık olma olasılığını belirleyen iki farklı tipte bağımsız kapı bulunmaktadır. Bunlardan ilki aktivasyon kapısıdır ve sodyum iyon kanalında üç adet bulunduğu kabul edilmiştir. İkinci tip kapı inaktivasyon kapısıdır ve bir adet bulunduğu kabul edilmiştir. m aktivasyon kapısının açık olma olasılığını, h ise inaktivasyon kapısının açık olma olasılığını göstermektedir. Bu durumda sodyum kanalının açık olma olasılığı m^3h olmaktadır. Sonuç olarak sodyum ve potasyum iletkenlikleri,

$$G_{Na} = g_{Na}^{maks} m^3 h \quad (2)$$

$$G_K = g_K^{maks} n^4$$

burada g_{Na}^{maks} ve g_K^{maks} sırasıyla tüm kanalların açık olması durumunda gerçekleşen maksimum sodyum ve potasyum iletkenliklerini göstermektedir. m , n ve h değişkenlerinin değişim hızı aşağıda verilen birincidereden diferansiyel denklemlerle modellenmektedir:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m \quad (3)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n \quad (4)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h \quad (5)$$

Burada α_m , α_n , α_h , β_m , β_n ve β_h hız sabitlerini göstermektedir. Mürekkepbalığı dev aksonu için bu hız sabitleri deneysel olarak şu şekilde bulunmuştur [1]:

$$\alpha_m = \frac{0.1(V + 40)}{1 - e^{-(V+40)/10}} \quad (6)$$

$$\beta_m = 4e^{-(V+65)/20}$$

$$\alpha_n = \frac{0.01(V + 55)}{1 - e^{-(V+55)/10}} \quad (7)$$

$$\beta_n = 0.125e^{-(V+65)/80}$$

$$\alpha_h = 0.07e^{-(V+65)/20}$$

$$\beta_h = \frac{1}{1 + e^{-(V+35)/10}} \quad (8)$$

(1), (2), (3), (4), ve (5) denklemleri dev mürekkep balığı aksonu için deterministik Hodgkin-Huxley modelini oluşturmaktadır. (6)-(8) denklemlerinde verilen hız sabitleri ms^{-1} cinsindedir.

3. STOKASTİK HODGKİN-HUXLEY MODELİ

Hodgkin-Huxley tarafından ortaya atılan modelde iyon kanallarının stokastik açılıp kapanmaları göz ardı edilmiştir. Gerçekte iyon kanallarının açılıp kapanmalarında dalgalanma meydana gelmekte ve bu dalgalanma dinamik davranışı etkilemektedir. Bu dalgalanma miktarı çok sayıda iyon kanalı bulunması durumunda, yani 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.

Kanal gürültüsünün etkileri ilk olarak Lecar ve Nosal tarafından incelenmiştir [4]. Hodgkin-Huxley modelinin stokastik versiyonu DeFelice ve arkadaşları tarafından ortaya konulmuştur [3]. 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 ve Lu tarafından ortaya atılan (3)-(5) denklemlerinin Langevin versiyonları kullanılmaktadır [5], [6], [7]. Bu denklemler

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1-m) - \beta_m m + g_m(t) \quad (9)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1-n) - \beta_n n + g_n(t) \quad (10)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1-h) - \beta_h h + g_h(t) \quad (12)$$

şeklinde. Burada $g_m(t)$, $g_n(t)$, ve $g_h(t)$ birbirinden bağımsız, sıfır ortalama değerine sahip beyaz Gauss gürültüsünü göstermektedir. Bu gürültü bileşenlerinin özilişki fonksiyonları kanal sayısına bağımlı olup aşağıdaki denklemlerle verilmektedir:

$$\langle g_m(t)g_m(t') \rangle = \frac{2\alpha_m\beta_m}{N_{Na}(\alpha_m + \beta_m)} \delta(t-t') \quad (13)$$

$$\langle g_n(t)g_n(t') \rangle = \frac{2\alpha_n\beta_n}{N_K(\alpha_n + \beta_n)} \delta(t-t') \quad (14)$$

$$\langle g_h(t)g_h(t') \rangle = \frac{2\alpha_h\beta_h}{N_{Na}(\alpha_h + \beta_h)} \delta(t-t') \quad (15)$$

Bu denklemlerin nümerik çözümü sonucu elde edilen m, n ve h değerlerinin $[0, 1]$ aralığında kalması gerekmektedir. Eğer bu değerlerden biri veya daha fazlası bu aralığın dışına çıkacak olur ise işlemler tekrarlanıp yeni m, n ve h değerleri elde edilmektedir. Sodyum ve potasyum kanal sayıları membran alanına bağlıdır. Homojen iyon kanal yoğunluğu kabulü durumunda kanal sayıları aşağıdaki şekilde bulunabilir.

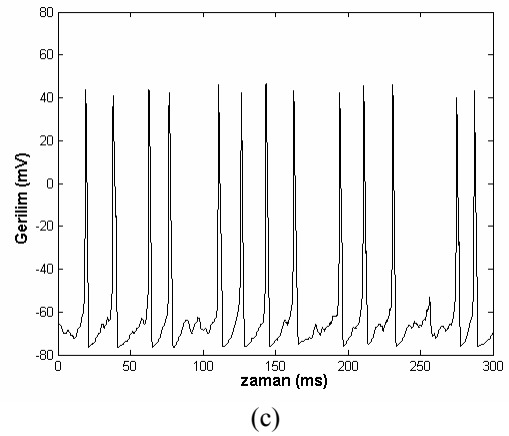
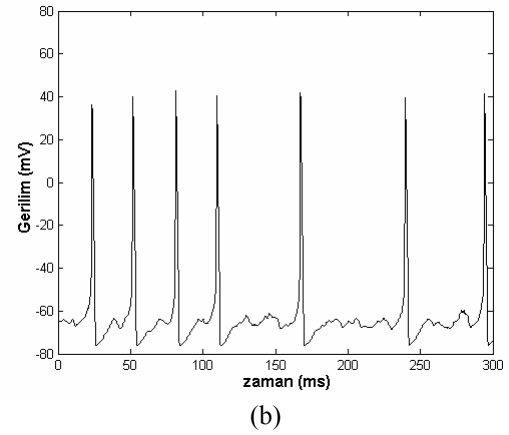
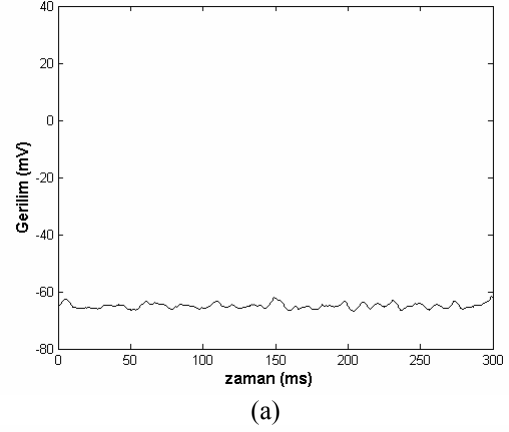
$$N_{Na} = \rho_{Na} S, \quad N_K = \rho_K S \quad (16)$$

burada ρ_{Na} ve ρ_K sırasıyla sodyum ve potasyum kanal yoğunluğunu, S toplam membran alanını, N_{Na} ve N_K membrandaki toplam sodyum ve potasyum kanal sayısını göstermektedir. ρ_{Na} ve ρ_K değerleri sırasıyla $60 \mu\text{m}^{-2}$ ve $18 \mu\text{m}^{-2}$ 'dir.

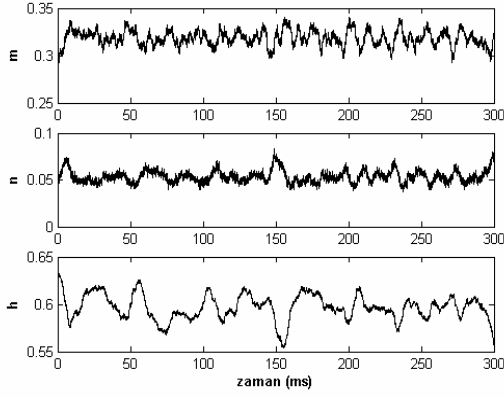
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Stokastik denklem sistemi ileri yönlü Euler yöntemi kullanılarak çözülmekte, basamak büyüklüğü $5\mu\text{s}$ olarak alınmaktadır. İlk olarak, çeşitli membran alanlarının membran gerilimine etkileri incelenmektedir. Stokastik Hodgkin-Huxley denklem sisteminin sırasıyla $128\mu\text{m}^2$, $16\mu\text{m}^2$, ve $2\mu\text{m}^2$ membran alanları için çözümü elde edilmiş ve sonuçlar Şekil 2'de gösterilmiştir. Ayrıca aynı alanlar

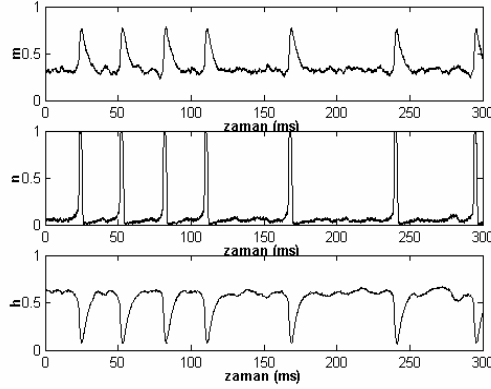
için aktivasyon ve inaktivasyon değişkenlerinin zamanla değişimleri elde edilmiş ve Şekil 3'de gösterilmiştir. Şekil 2'de görüldüğü gibi, membran alanı azaldıkça kanal gürültüsünün gücü artmakta, buna bağlı olarak da dışardan bir uyartım olmadığı halde rasgele aksiyon potansiyelleri oluşmaktadır. Bu oluşumun nedenleri ayrıca Şekil 3'de verilen aktivasyon ve inaktivasyon değişkenlerinin dinamik davranışlarından da izlenebilmektedir. Ayrıca Hodgkin-Huxley modelinde gözlemlenen refrakter dönem, membran alanının azalması ile düşmektedir.



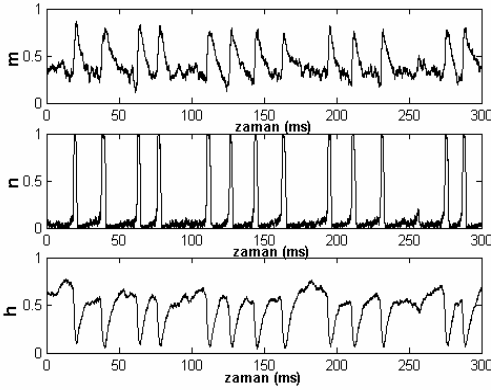
Şekil 2 Stokastik Hodgkin-Huxley Denklemlerinin değişik membran alanları için çözümü. (a) $S=128\mu\text{m}^2$, (b) $S=16\mu\text{m}^2$, (c) $S=2\mu\text{m}^2$



(a)



(b)

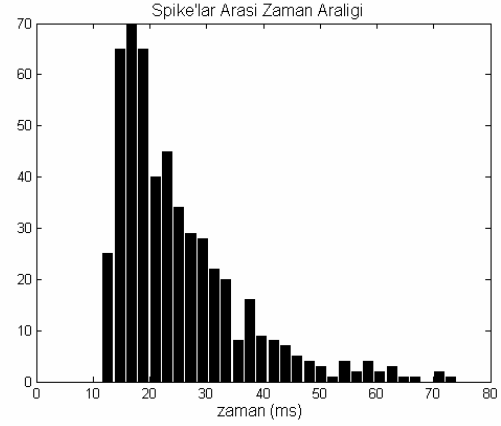


(c)

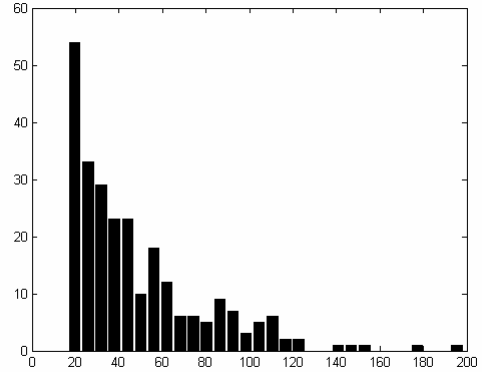
Şekil 3 m, h ve c olasılıklarının değişik membran alanları için elde edilen çözümleri. (a) $S=128\mu\text{m}^2$, (b) $S=16\mu\text{m}^2$, (c) $S=2\mu\text{m}^2$

Son olarak harici bir uyartım olmadığı durumda spike'lar arası zaman aralığı histogramları elde edilmiştir. Histogramlar elde edilirken ilk olarak her bir membran alanı için 900 ms süreli 15 farklı simülasyon gerçekleştirilmiştir. Daha sonra elde edilen membran gerilimlerinden ardışık gelen aksiyon potansiyelleri arasındaki zaman aralığı ölçülmüş ve elde edilen sonuçlar Şekil 4'te gösterilmiştir. Refrakter dönemin düşük membran alanlarında azaldığı histogram grafiklerinden görülmektedir. Ayrıca refrakter dönem $S=2\mu\text{m}^2$ için 11.8ms,

$S=15\mu\text{m}^2$ için ise 16.64ms olarak bulunmuştur. $S=2\mu\text{m}^2$ ve $S=15\mu\text{m}^2$ için ortalama spike'lar arası zaman aralığı sırasıyla 25.02ms ve 48.13ms olarak hesaplanmıştır. Birbirini takip eden aksiyon potansiyelleri arasındaki zaman aralığı büyük membran alanı söz konusu olduğunda artmaktadır. Sonuç olarak, dışardan bir uyartım olmadığında membran alanı arttıkça membranın aksiyon potansiyeli ateşleme frekansının azaldığı görülmektedir.



(a)



(b)

Şekil 4. Değişik membran alanları için spike'lar arası zaman aralığı histogramı (a) $S=2\mu\text{m}^2$, (b) $S=15\mu\text{m}^2$

Bu çalışmada kanal gürültüsünün nöron dinamik davranışına etkisi incelenmiştir. Düşük membran alanlarında kanal gürültüsünün membran geriliminde dalgalanmalara yol açtığı, ve membran alanı gittikçe küçültüldüğünde, dışarıdan herhangi bir uyartım olmadığı halde, aksiyon potansiyelinin oluştuğu gösterilmiştir. Birkaç μm^2 mertebelerindeki membran alanları için refrakter dönemin küçüldüğü ve alanın küçültülmesiyle daha ritmik aksiyon potansiyel dizileri oluştuğu gözlenmiştir. Ayrıca membran alanları büyüdükçe stokastik model çözümünün deterministik model çözümüne yakınsadığı gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

- [1] Hodgkin A. L., Huxley A. F., A Quantative Description of Membrane Current and Its Application to Conduction and Excitation in Nerve, JOURNAL OF PHYSIOLOGY, Vol 16, pp 6402-6413, 1997.
- [2] Neher E., Sakmann B., Single-Channel Currents Recorded from Membrane of Denervated Frog Muscle Fibers, JOURNAL OF STATISTICAL PHYSICS, Vol 260, pp 799-802, 1976.
- [3] DeFellice L.J., 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.
- [4] Lecar H., Nosal R., Theory of Threshold Fluctuations in Nerves: Relationships Between Electrical Noise and Fluctuations in Axon Firing, BIOPHYSICS JOURNAL, Vol 11, No 4, pp 1048-1067, 1971.
- [5] Fox F.R., Lu Y., Emergent Collective Behaviour in Globally Coupled Independently Stochastic Ion Channels, PHYSICAL REVIEW E, Vol 49, No 4, pp 3421-3431, 1994.
- [6] Hanggi P., Schmid G., Goycuk I., Excitable Membranes: Channel Noise, Synchronisation, and Stochastic Resonance, ADVANCES IN SOLID STATE PHYSICS, Vol 42, pp 359-370, 2002.
- [7] Schmid G., Goycuk I., Hanggi P., Membrane Clusters of Ion Channels: Size Effects for Stochastic Resonance, STATISTICAL MECHANICS OF COMPLEX NETWORKS, Vol 625, pp 195-206, 2003.