

WANG-BUZSAKI NÖRON MODELİNDE EŞİKALTI GERİLİMLERDE OLUŞABİLECEK KANAL GÜRÜLTÜSÜNÜN MODELLENMESİ

Esen ÖZTÜRK¹

Mahmut ÖZER²

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

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, 67100, Zonguldak

¹e-posta: esenozt@yahoo.com.

²e-posta: mahmutozer2002@yahoo.com.

Anahtar sözcükler: Noise, Yarı-Aktif Lineerleştirme, Güç Spektrum Yoğunluğu, Wang-Buzsaki Model

ABSTRACT

Voltage-gated ion channels in neuronal membrane show random fluctuations between different conformational states due to chemical reasons. These fluctuations give rise to membran current noise and subthreshold voltage fluctuations. In this paper, amplitude and power spectral density of current fluctuations are computed for Wang-Buzsaki neuron model. Voltage fluctuations are determined using quasi-active linearizations methods and It is shown that the amplitude of noise becomes larger when the membran is depolarized while noise's power gets weaker as frequency increases.

1. GİRİŞ

Nöronlarda, hem elektriksel uyarımlarda hem de sinaptik iletimdeki temel biyolojik mekanizma gürültüdür. Elektriksel uyarım durumunda gürültü, iyon kanallarının rasgele açık yada kapalı olmasından kaynaklanmaktadır. Nöron membranındaki gerilim-kapalı iyon kanalları, kimyasal etkilerden dolayı farklı durumlar arasında rasgele dalgalanma göstermektedir. İletken ve iletken olmayan durumlar arasında oluşan bu dalgalanma membran gürültü akımına, eşik altı gerilim dalgalanmalarına neden olmaktadır. Bu durumda iyon kanalları, hücre içine enjekte edilen makroskopik gürültü kaynağı gibi davranış göstermektedirler[1].

İyon kanallarının dalgalanmasından kaynaklanan gürültünün neden olduğu ani aksiyon potansiyeli oluşumu, Lecar ve Nossal tarafından membran eşik gerilimi civarında lineerleştirme yapılarak incelenmiştir [2,3]. Hodgkin-Huxley (H-H) modelinde hız fonksiyonlarının yerine ayrık Markov iyon kinetikleri kullanılarak ani aksiyon potansiyelinin oluşumuna neden olabileceği gösterilmiştir [4-5].

Markov modeli kullanılarak gerilim-kapalı iyon kanallarının stokastik durumlarından kaynaklanan

gürültünün genliği iyon kanallarının kinetiği ile belirlenmektedir. Bu model ile gerilim-kapalı iyon kanallarının stokastik durumlarından kaynaklanan akım ve gerilim gürültünün genliğini ve spektral özelliklerini hesaplamak mümkündür [1]. Eşikaltı gerilim dalgalanmalarını hesaplamak için Koch, pasif lineer yaklaşım ve yarı-aktif yaklaşım şeklinde iki yaklaşım önermiştir [6]. Pasif lineer yaklaşımda kanal kinetikleri tek bir iletkenlikle, yarı-aktif yaklaşım da ise kanal kinetikleri fenomenolojik empedanslar ile tanımlanmıştır. Fenomonolojik empedanslar pozitif yada negatif direnç değerleri alabilmektedir. Her iki yaklaşım kullanılarak gürültü dalgalanmaları için kapalı formda çözüm ifadeleri elde edilebilmektedir [7].

Bu çalışmada, Wang-Buzsaki nöron modeli için eşikaltı gerilimlerde oluşabilecek akım ve gerilim gürültüsünün özellikleri incelenmektedir. İlk adımda gürültü akımının standart sapması hesaplanarak gürültüye en çok hangi iyonik akımın katkıda bulunduğu belirlenmektedir. İkinci ve üçüncü adımda, oluşabilecek akım gürültüsünün spektral özelliği, son adımda ise membran patch alanınıda oluşabilecek eşikaltı gerilim gürültüsü incelenmektedir.

2. MODEL

Gerilim-kapalı iyon kanal iletkenliği aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır [8]:

$$g_i(V_m, t) = \gamma_i m^M h^H \quad (1)$$

Burada γ_i bir iyon kanalının açık olduğundaki iletkenliğini, M ve H ise kanalın aktivasyon ve inaktivasyon kapı sayısını göstermektedir. m ve h ise sırası ile aktivasyon ve inaktivasyon kapısının açık olma olasılığını veren kapı değişkenleridir. Aktivasyon ve inaktivasyon kapısının açık olma olasılıklarının zamana bağlı kinetikleri aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır.

$$\frac{dm}{dt} = \frac{m_\infty(V_m) - m}{\tau_m} \quad (2)$$

$$\frac{dh}{dt} = \frac{h_\infty(V_m) - h}{\tau_h(V_m)} \quad (3)$$

Burada $\alpha(V_m)$ ve $\beta(V_m)$ iyon kapısının bir durumdan diğer bir duruma geçişini belirleyen gerilim bağımlı hız fonksiyonlarıdır. $m_\infty(V_m)$ ve $h_\infty(V_m)$ sırası ile sürekli-hal aktivasyon ve inaktivasyon değerleridir, $\tau_m(V_m)$ ve $\tau_h(V_m)$ ise sırası ile aktivasyon ve inaktivasyon zaman sabitleri olup aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır:

$$m_\infty(V_m) = \frac{\alpha_m(V_m)}{\alpha_m(V_m) + \beta_m(V_m)}; \quad (4)$$

$$h_\infty(V_m) = \frac{\alpha_h(V_m)}{\alpha_h(V_m) + \beta_h(V_m)}$$

$$\tau_m(V_m) = \frac{1}{\alpha_m(V_m) + \beta_m(V_m)}; \quad (5)$$

$$\tau_h(V_m) = \frac{1}{\alpha_h(V_m) + \beta_h(V_m)}$$

Wang-Buzsaki modelinde Na^+ kanalı için $M=3$ ve $H=1$ 'dir. Bu modelde K^+ kanalının aktivasyonu n değişkeni ile, K^+ kanalının aktivasyon kapı sayısı ise N ile gösterilmekte olup $N=4$ 'dür [9]. Wang-Buzsaki model parametreleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1 Wang-Buzsaki modelinde kullanılan parametreler ve değerleri

γ_K	Potasyum kanal iletkenliği	20 pS
γ_{Na}	Sodyum kanal iletkenliği	20 pS
η_K	Potasyum kanal yoğunluğu	4.5 kanal/ μm^2
η_{Na}	Sodyum kanal yoğunluğu	18 kanal/ μm^2
C_m	Spesifik membran kapasitansı	1 $\mu\text{F}/\text{cm}^2$
E_K	Potasyum Nerst gerilim	-90 mV
E_{Na}	Sodyum Nerst gerilim	55 mV
g_L	Sızıntı iletkenliği	0.1 mS/ cm^2

Wang-Buzsaki modelinde kullanılan hız sabitleri aşağıda verilmiştir.

$$\alpha_m = \frac{0.1(V + 35)}{1 - \exp(-0.1(V + 35))}; \beta_m = 4 \exp(-0.1(V + 60))$$

$$\alpha_h = 0.35 \exp(-0.1(V + 58)); \quad (6)$$

$$\beta_h = 5 / 1 + \exp(-0.1(V + 28))$$

$$\alpha_n = \frac{0.05(V + 34)}{1 - \exp(-0.1(V + 34))}$$

$$\beta_n = 0.625 \exp(-(V + 44) / 80)$$

3. GÜRÜLTÜ AKIM SPEKTRUMU

Bir patch alanına sahip izopotansiyel membran, V_m^0 sürekli hal gerilimine kenetlenerek K^+ iyon gürültü

akımının otokovaryans fonksiyonu aşağıda verilmiştir [1]:

$$C_{IK}(t) = A \eta_K \gamma_K^2 (V_m^0 - E_K)^2 n_\infty^N [n_{0|1}^N(t) - n_\infty^N] \quad (7)$$

Burada $n_{0|1}(t)$ potasyum aktivasyon kapısının t zamanında açık olma olasılığını ifade etmekte olup aşağıdaki gibi modellenmektedir:

$$n_{0|1}(t) = [n_\infty + (1 - n_\infty)e^{-t/\tau_n}] \quad (8)$$

Wiener-Khinchine kuramı [10] kullanılarak $C_{IK}(t)$ fonksiyonunun Fourier dönüşümü alındığında K^+ iyon gürültü akımının güç spektrum yoğunluğunu $S_{IK}(f)$ aşağıdaki gibi elde edilmektedir:

$$S_{IK}(f) = A \eta_K \gamma_K^2 (V_m^0 - E_K)^2 n_\infty^N \times \sum_{i=1}^N \binom{N}{i} (1 - n_\infty)^i n_\infty^{N-i} \frac{2\tau_n / i}{1 + (2\pi f \tau_n / i)^2} \quad (9)$$

Böylece, K^+ iyon gürültü akımının güç spektrumu $f_i = i / (2\pi\tau_n)$, $i = \{1, \dots, N\}$ kesim frekanslarına sahip N adet Lorentzian fonksiyonunun toplamı olarak ifade edilebilmektedir. Benzer şekilde Na^+ iyon gürültü akımının otokovaryans fonksiyonu aşağıdaki gibi yazılabilmektedir [1]:

$$C_{INa}(t) = A \eta_{Na} \gamma_{Na}^2 (V_m^0 - E_{Na})^2 m_\infty^M h_\infty^H [m_{0|1}^M(t) h_{0|1}^H(t) - m_\infty^M h_\infty^H] \quad (10)$$

Na^+ iyon gürültü akımının güç spektrumu S_{INa} τ_m , τ_h , $2\tau_m$, $3\tau_m$, $\tau_m + \tau_h$, $2\tau_m + \tau_h$, $3\tau_m + \tau_h$ zaman sabitlerine uygun kesim frekanslarına sahip 7 adet Lorentzian fonksiyonunun toplamı olarak ifade edilmektedir K^+ ve Na^+ iyon gürültü kaynakları birbirinden bağımsız olduğundan toplam gürültü akımının güç spektrum yoğunluğu her iki iyonun güç spektrum yoğunluğunun toplamıdır

$$S_{In}(f) = S_{IK}(f) + S_{INa}(f) \quad (11)$$

Burada $S_{In}(f)$, I_n gürültü akımının güç spektrumdur ve akım dalgalanmalarının varyansı σ_I^2 ise,

$$\sigma_I^2 = \int_{-\infty}^{\infty} S_I df \quad (12)$$

olarak ifade edilmektedir.

4. MEMBRANIN YARI-AKTİF LİNEERLEŞTİRİLMESİ

Wang-Buzsaki nöron modelinde, gerilim-kontrollü K^+ , Na^+ iyon kanalları ve kaçak kanalları içeren izopotansiyel A membran patch alanını için membran

potansiyeli aşağıda verilen denklem ile tanımlanmaktadır:

$$C \frac{dV_m}{dt} + I_K + I_{Na} + I_L = I_{enj} \quad (13)$$

Bu denklemde C membran patch alanının kapasitansı olup I_K , I_{Na} ve I_L iyonik akımlardır. İyon akımı aşağıdaki gibi ifade edilmektedir:

$$I_i = g_i (V_m - E_i) \quad (14)$$

V_m^0 sürekli hal gerilimi etrafında I_i deki deterministik sapma (δI_i), V_m ve g_i deki uygun deterministik sapmalara göre (14) denklemini kullanılarak aşağıdaki gibi elde edilmektedir:

$$\delta I_i = g_i^0 \delta V_m + \delta g_i (V_m^0 - E_i) \quad (15)$$

Burada g_i^0 , sürekli hal membran potansiyelindeki (V_m^0) sürekli-hal iletkenliğidir. Sızıntı akımın iletkenliği sabit olduğundan dolayı $\delta g_l = 0$ 'dır. Diğer taraftan aktif K^+ ve Na^+ iyon kanalları için δg_K ve δg_{Na} , δV_m 'in fonksiyonlarıdır. Aktivasyon ve inaktivasyon değişkenlerinin dinamik denklemi aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır:

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty - n}{\tau_n} \quad (16)$$

Küçük sapmalar için (16) denklemi,

$$\frac{d(\delta n)}{dt} = -\frac{\delta n}{\tau_n} + \frac{\delta n_\infty}{\tau_n} - \frac{(n_\infty - n)}{\tau_n^2} \delta \tau_n \quad (17)$$

olarak ifade edilmektedir. Bu sapmalar sürekli-hal gerilim değerinin etrafında olduğu için (17) denkleminde eşitliğin sağ tarafındaki üçüncü terim sıfıra eşit olmaktadır. Bu durumda (17) denklemi,

$$\frac{d(\delta n)}{dt} + \frac{\delta n}{\tau_n} = \frac{\delta n_\infty}{\tau_n} \quad (18)$$

olarak düzenlenmektedir.

n_∞ , sadece V_m 'in fonksiyonu olduğundan $\delta n \approx dn_\infty / dV_m \delta V_m$ (18) denklemi aşağıdaki gibi düzenlenmektedir:

$$\frac{d(\delta n)}{dt} + \frac{\delta n}{\tau_n} = \frac{n'_\infty}{\tau_n} \delta V_m \quad (19)$$

(19) denklemi yeniden düzenlendiğinde,

$$\delta V_m = \frac{\tau_n}{n'_\infty} \frac{d(\delta n)}{dt} + \frac{\delta n}{n'_\infty} \quad (20)$$

elde edilmektedir. Denklem (20)'in Laplace dönüşümü alındığında,

$$\delta V_m = \delta n(s) \left[\frac{\tau_n}{n'_\infty} s + \frac{1}{n'_\infty} \right] \quad (21)$$

elde edilmektedir. δn bir akım ifadesi gibi düşünülürse, denklem (19), genliği $1/n'_\infty$ olan r direnci ve bu r direncine seri bağlı $l = \tau_n / n'_\infty$ endüktansına sahip bir elektrik devresi olarak modellenebilmektedir. Bu seri RL devresinin zaman sabiti $\tau_n = l/r$ değerine eşittir. Buradaki empedanslar fiziksel empedansları temsil etmemektedir. Zamana ve gerilime bağlı aktif iyon kanallarının iletkenliklerini ifade edebilmek için fenomenolojik empedans tanımı yapılmaktadır. K^+ iyonunun iletkenliği ve iletkenlikteki sapma aşağıda tanımlanmıştır:

$$g_K = A \eta_K \gamma_K n^N \quad (22)$$

$$\delta g_K = N \eta_K \gamma_K n_\infty^{N-1} \delta n \quad (23)$$

(15), (17) ve (23) denklemleri kullanıldığında,

$$\delta I_K(s) = \left[g_K^0 + \frac{l}{r_n + sI_n} \right] \delta V_m(s) \quad (24)$$

elde edilmektedir. Burada g_K^0 , K^+ iyonunun sürekli haldeki iletkenlik değeri olup,

$$g_K^0 = A \eta_K \gamma_K n_\infty^N \quad (25)$$

olarak ifade edilmektedir. K^+ iyonunun aktivasyonuna uygun fenomenoloji empedanslar (r_n , I_n) aşağıda gibi elde edilmektedir:

$$r_n = \frac{l}{NA \eta_K \gamma_K n_\infty^{N-1} (V_m^0 - E_K) n'_\infty} \quad (26)$$

$$I_n = \tau_n r_n$$

Benzer şekilde Na^+ akımına da yarı-aktif lineerleştirme yöntemini uygulanmaktadır. Na^+ iyonunun iletkenliği

$$g_{Na} = A \eta_{Na} \gamma_{Na} m^M h^H \quad (27)$$

olarak tanımlanmaktadır. Na^+ iyonu için, g_{Na}^0 sürekli hal iletkenlik değerine paralel olarak iki RL koluna

sahip eşdeğer elektrik devresi elde edilmektedir. Na⁺ iyonunun aktivasyonuna ve inaktivasyonuna uygun biçimde fenomenolojik empedanslar (r_m , I_m , r_h , I_h) ve g_{Na}^0 sürekli hal iletkenlik ifadeleri aşağıda gibi elde edilmiştir:

$$g_{Na}^0 = A\eta_{Na}\gamma_{Na}m_{\infty}^M h_{\infty}^H$$

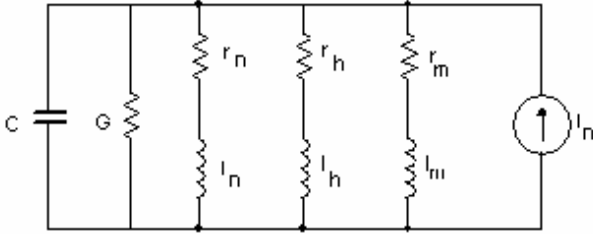
$$r_m = \frac{I}{MA\eta_{Na}\gamma_{Na}m_{\infty}^{M-1}h_{\infty}^H(V_m^0 - E_{Na})m_{\infty}'}$$

$$I_m = \tau_m r_m$$

$$r_h = \frac{I}{HA\eta_{Na}\gamma_{Na}m_{\infty}^M h_{\infty}^{H-1}(V_m^0 - E_{Na})h_{\infty}'}$$

$$I_h = \tau_h r_h$$

Yarı-Aktif lineerleştirme yöntemine uygun olarak ortaya çıkan eşdeğer elektrik devresi Şekil 1'de görülmektedir.



Şekil 1. Na⁺ ve K⁺ iyon iletkenliklerinin yarı-aktif lineerleştirme modeli.

Şekil 1'de r_n , r_m ve r_h sırası ile K⁺ aktivasyonu, Na⁺ aktivasyonu ve Na⁺ inaktivasyonu ile ortaya çıkan fenomenolojik dirençleri göstermektedir. I_n , I_m ve I_h ise fenomenolojik endüktansları göstermektedir. G ise aktif iyon kanallarının ve pasif sızıntının sürekli hal iletkenliklerinin toplamıdır. I_n Gauss gürültü akım kaynağıdır. Şekil 1'de verilen eşdeğer devrenin kompleks admitansı,

$$Y(f) = G + j2\pi fC + \frac{I}{r_n + j2\pi fI_n} + \frac{I}{r_m + j2\pi fI_m} + \frac{I}{r_h + j2\pi fI_h} \quad (29)$$

olarak elde edilmektedir.

Gerilim dalgalanmaları \tilde{V} 'nin güç spektrum yoğunluğu ($S_V(f)$) böyle bir lineer sistem için aşağıdaki gibi elde edilmektedir:

$$S_V(f) = \frac{S_{in}(f)}{|Y(f)|^2} \quad (30)$$

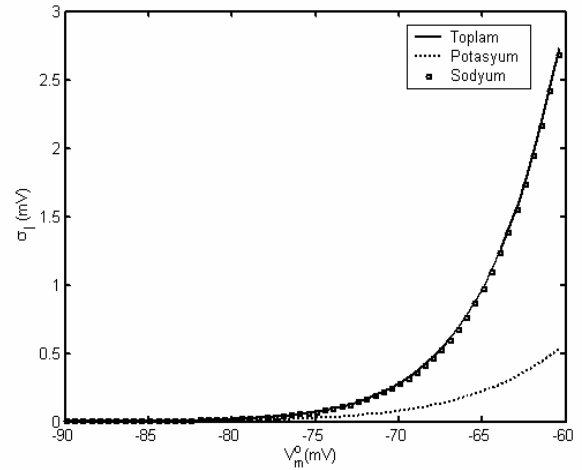
Gerilim dalgalanmalarının varyansı σ_V^2 ise,

$$\sigma_V^2 = \int_{-\infty}^{\infty} \frac{S_{in}(f)}{|Y(f)|^2} df \quad (31)$$

olarak ifade edilmektedir.

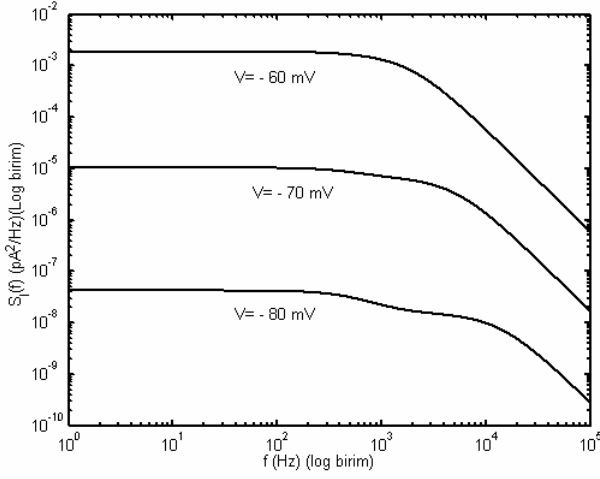
5.SİMÜLASYON SONUÇLARI VE TARTIŞMA

Wang-Buzsaki modelinde membran patch alanında ortaya çıkabilecek akım gürültüsünün standart sapması ve her bir iyon kanalının toplam akım gürültüsüne katkıları elde edilmiş ve Şekil 2'de gösterilmiştir. Membran depolarize oldukça eşik altı gerilimler için akım gürültüsünün standart sapması ve dolayısı ile bu gürültünün genliği artış göstermektedir. Bu modelde sodyum kanallarının temel gürültü kaynağı olduğu da Şekil 2'den görülmektedir.

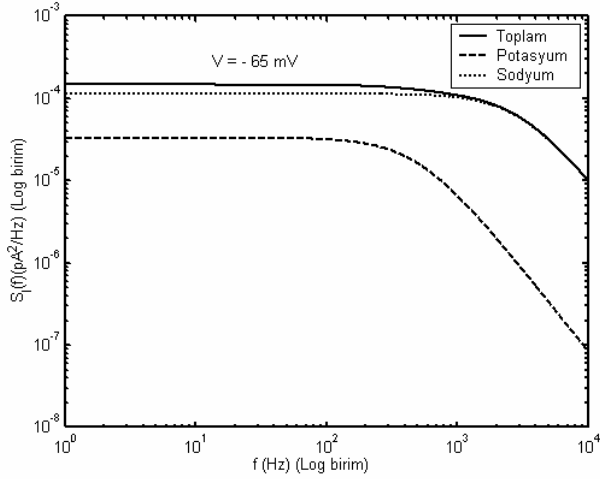


Şekil 2. Wang-Buzsaki modelinde sürekli hal gerilimlerinde 1000µm² patch alanında akım dalgalanmalarının standart sapması σ_1 .

İkinci adımda ise toplam akım gürültüsünün güç spektrum yoğunluğu -60, -70 ve -80 mV membran gerilimleri için elde edilmiş ve Şekil 3'de gösterilmiştir. Güç spektrum yoğunluğu gürültünün gücü hakkında bilgi vermektedir. Gürültünün varyansı artıka gücü de artış göstermektedir. Akım gürültüsünün gücü frekans (f) ile azalmaktadır. Membran kenetleme gerilimi -60 mV olduğunda membran patch alanında oluşabilecek akım gürültüsünün gücü membran kenetleme gerilimi -70 mV yada -80 mV olduğunda oluşabilecek gürültünün gücünden daha fazladır. Kesim frekansı ise kenetleme gerilimi artıka azalmaktadır. Üçüncü adımda, -65 mV kenetleme geriliminde her bir iyon kanalının toplam güç spektrum yoğunluğuna katkıları elde edilmiş ve şekil 4'de gösterilmiştir. Sodyum kanal gürültüsünün temel gürültü kaynağı olduğu ve toplam gürültünün yüksek frekanslı bileşenlerinde sodyum kanal gürültüsünün belirleyici olduğu Şekil 4'den görülmektedir.

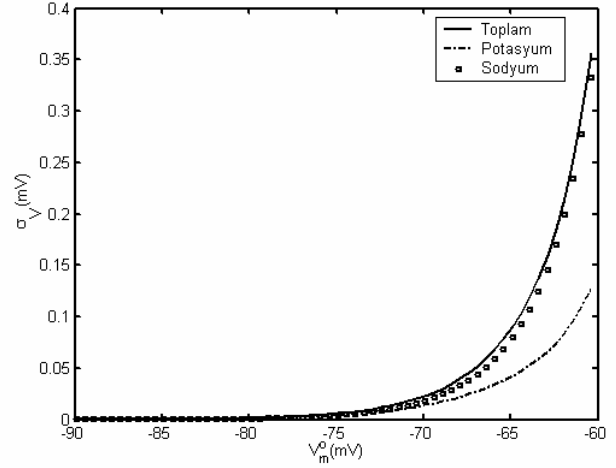


Şekil 3. Wang-Buzsaki modelinde farklı sürekli hal gerilimlerinde $1000\mu\text{m}^2$ membran patch alanında oluşabilecek akım gürültüsünün güç spektrum yoğunluğu.



Şekil 4. -65 mV kenetleme geriliminde her bir iyon kanalının toplam güç spektrum yoğunluğuna S_1 katkıları.

Son olarak, membranda oluşabilecek eşikaltı gerilim dalgalanmalarının standart sapması Yarı-Aktif lineerleştirme metodu kullanılarak elde edilmiş ve Şekil 5'de gösterilmiştir. Membran depolarize oldukça membranda oluşabilecek gerilimin dalgalanmalarının genliğinde ve gücünde artış görülmektedir. Toplam gürültünün standart sapması, ayrı ayrı potasyum ve sodyum kanal gürültülerinin standart sapmalarının toplamından daha düşük bir değer göstermektedir.



Şekil 5. Wang-Buzsaki modelinde sürekli hal gerilimlerinde $1000\mu\text{m}^2$ patch alanında voltage dalgalanmalarının standart sapması σ_V .

KAYNAKLAR

- [1] DeFelice, L.J., INTRODUCTION TO MEMBRANE NOISE, Plenum Press, New York,1981
- [2] Lecar, H., Nossal,R., Theory of threshold fluctuations in nerves.Relationships between electrical noise and fluctuations in axon firing, BIOPHYS. J, cilt 11, sayfa 1048–1067, 1971(a)
- [3] Lecar,H., Nossal,R., Theory of threshold fluctuations in nerves.II. Analysis of various sources of membrane noise, BIOPHYS. J, cilt 11, sayfa 1068–1084, 1971(b)
- [4] Chow,C., White, J., Spontaneous action potentials due to channel fluctuations,” BIOPHYS. J, cilt 71, sayfa 3013–3021,1996
- [5] Stevens, C.F., Limitations of the Hodgkin-Huxley formalism: Effect of single channel kinetics on transmembrane voltage dynamics, NEURAL COMPUT, cilt 5, sayfa 843–855,1993
- [6] Koch, C., Cable theory in neurons with active, linearized membranes, BIOL. CYBERN, cilt 50, sayfa 15–33,1984.
- [7] Mauro, A., Conti, F., Dodge, F., Schor, R., Subthreshold behavior and phenomenological impedance of the squid giant axon, J. GEN.PHYS, cilt 55, sayfa 497–523,1970
- [8] Hodgkin, A.L., Huxley A.F., A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, J. PHYSIOL. (LONDON), cilt 117, sayfa 500–544,1952
- [9] Wang,X.J.,Buzsaki,G., Gamma oscillations by synaptic inhibition in a hippocampal interneuronal network model ,J.NEUROSCIENCE, cilt 16, sayfa 6402–6413,1997
- [10] Papoulis, A, PROBABILITY, RANDOM VARIABLES, AND STOCHASTIC PROCESSES, McGraw-Hill, New York,1991