

Biyolojik Nöral Ağda Ağ Topolojisi ve İyon Kanal Gürültüsünün Uzaysal Senkronizasyona Etkileri

Effects of Network Topology and Ion Channel Noise on the Spatial Synchronization in a Biological Neural Network

Muhammet UZUNTARLA¹, Mahmut ÖZER²

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

¹muzuntarla@yahoo.com, ²mahmutozer2002@yahoo.com

Özet

Bu çalışmada stokastik Hodgkin-Huxley nöronlarından oluşan bir biyolojik nöral ağda, eşik-altı periyodik uyarıtma tepki olarak uzaysal senkronizasyon incelenmektedir. Ağ elemanlarının her birinin iç gürültüye, yani gerilim-kapılı iyon kanal gürültüsüne maruz kaldığı göz önüne alınmaktadır. Ağ topolojisi Newman-Watts yaklaşımı kullanılarak değiştirilmekte, birbirine komşu olmayan iki nöron arasında p olasılığı ile yeni bağlantılar eklenerek ya düzenli, ya tamamen düzensiz ya da küçük-dünya ağları elde edilmektedir. Önceki çalışmalar sabit bir kanal gürültü şiddetinde p artırıldığında ağ uzaysal senkronizasyonunun arttığını göstermiştir. Bu çalışmada bu davranışın kanal gürültüsünün fonksiyonu olarak nasıl değiştiği incelenmiştir. Ağın uzaysal senkronizasyonunun kanal gürültü şiddetine bakmaksızın p artırıldığında arttığı bulunmuştur. Ayrıca sabit bir ağ topolojisinde kanal gürültü şiddeti arttıkça ağ uzaysal senkronizasyonunun azaldığı gösterilmiştir.

Abstract

We study the spatial synchronization in a biological network, consists of stochastic Hodgkin-Huxley neurons, in response to a subthreshold periodic stimulus. We consider that the individual network elements are subjected to internal noise, i.e voltage-gated ion channel noise. We changes the network topology by using the Newman-Watts approach, resulting in either a regular, disordered or small-world Networks by adding new connections between non-nearest two neurons with a probability p. Previous reports have shown that the network spatial synchronization increases when p is increased at a given fixed channel noise strength. In this study, we investigate this behavior further as a function of channel noise. We found that the spatial synchronization of the network monotonously increases when p is increased regardless of the channel noise strength. We also showed that increasing the channel noise strength decreases the spatial synchronization of the network at a given fixed network topology, p.

1. Giriş

Son yıllarda kompleks ağ yapılarının dinamikleri bilimin pek çok alanında ilgi çeken bir konu haline gelmiştir. Yapılan çalışmalar sistemlerin ağ topolojilerinin modellenmesi ve

topolojinin sistem dinamiklerine etkileri üzerine yoğunlaşmıştır. Watts ve Strogatz [1], Small-World Network (SW, küçük dünya ağları) olarak adlandırılan yeni bir ağ topoloji modeli ortaya koymuşlardır. SW ağ yapısı, ağ elemanları arasında lokal bağlantıların yanında kısa-yol bağlantılarını da içeren bir ağ topolojisidir. Ağda lokal bağlantıların varlığı yüksek kümelenme, kısa-yol bağlantılarının bulunması ise ortalama yol uzunluğu düşük olan bir ağ karakteristiğinin elde edilmesini sağlamaktadır. Yüksek kümelenme ve düşük ortalama yol uzunluğu özelliklerinin her ikisini de sahip olması sebebiyle SW ağları sosyal, biyolojik ve elektronik haberleşme vb. sistemlerin topolojilerinin modellenmesinde oldukça yaygın kullanılır hale gelmiştir. Watts ve Strogatz [1] yaptıkları çalışmada SW ağlarının ağdaki sinyal iletim hızını, ağ elemanlarının hesaplama yeteneğini ve senkronize olabilirliğini arttırdığını ortaya koymuşlardır.

Ağ topolojisinin biyolojik nöral ağlarda bilgi iletişimde önemli etkileri bulunmaktadır. Beynin anatomik ve fonksiyonel organizasyonu açısından SW ağları oldukça gerçekçi bir ağ yapısını oluşturmaktadır. SW ağ yapısı, beyinde hem lokal hem de dağılmış bilgi işlemeyi desteklemektedir [2]. Simard ve arkadaşları [3], SW bağlantılı bir nöral yapıda, tamamen düzenli ve tamamen rasgele bir ağda görülen öğrenme hatalarının ve öğrenme sürelerinin azaltıldığını göstermişlerdir. Kwon ve Moon [4] düzenli yapıdaki bir nöron ağında düzenli yapıdan SW yapıya geçildikçe, ağın çıkış paternindeki zamansal düzenliliğin ve uzaysal senkronizasyonun arttığını göstermişlerdir.

Ağ topolojisinin yanında nöral dinamikleri etkileyen önemli bir faktörde gürültüdür. Sinir sistemi üzerindeki bilgi gürültülü elemanlarla üretilmekte ve bilgi akışı gürültülü bir ortamda gerçekleşmektedir. Bilgilerin taşınmasında başlıca rolü üstlenen nöronlar çeşitli gürültü kaynaklarının etkisi altında çalışmaktadır. In vivo çalışmalarda nöronların birbirleri ile olan sinaptik etkileşiminden kaynaklanan arkaplan aktivitesinin nöral sistemlerdeki gürültünün önemli bileşeni olduğu ortaya konmuştur [5]. Bunun yanında nöronların iç yapısında bulunan gerilim-kapılı iyon kanallarının stokastik olarak açılıp kapanması ile oluşan "iyon kanal gürültüsü" de nöral dinamikleri önemli biçimde etkilemektedir [6-7]. İyon kanallarında gerçekleşen bu rasgelelik, nöron membranında iletkenlik dalgalanmalarına

yol açmakta ve böylece aksiyon potansiyellerinin oluşumunu belirleyen eşik seviyesi değişmekte, nöron kendiliğinden aksiyon potansiyelleri üretebilmektedir [7]. İyon kanal gürültü şiddeti nöronun membran alanı ile orantılıdır: küçük membran alanlarında nöronda kanal gürültüsünün şiddeti fazla, membran alanı büyüdükçe kanal gürültüsünün şiddeti azalmaktadır.

Öğrenme sürecinde memelilerin görsel korteksinde, insan beyninde dinlenme durumunda ve sinir sisteminde bir çok nöron gruplarında senkronize nöronal aktiviteler tespit edilmiştir [8]. Senkronize aktiviteler sadece birbirleri ile bağlantısı olan nöronlar arasında değil, aynı nöron grubu içerisinde bağlantısı olmayan nöronlar arasında da görülmüştür [9]. Çeşitli bilişsel olayların incelenmesinde ve bazı sinirsel hastalıkların teşhisinde nöronların senkronize aktivitelerinin izlenmesi, nöral ağlardaki senkronizasyonun incelenmesini önemli kılmaktadır [10].

Bu çalışmada sinir sisteminde üretilen bilginin işlenimine ışık tutması açısından nöron ağının uzaysal senkronizasyonuna ağ topolojisinin ve iyon kanal gürültüsünün etkileri araştırılmıştır. Bu amaçla, ağ senkronizasyonunu değerlendirmede kullanılan standart bir parametresi kullanılmış ve bu parametrenin kanal gürültüsünü ölçekleyen membran alanı ve ağ topolojisi ile değişimi incelenmiştir.

2. Model ve Metot

Nöral ağda bulunan her bir nöronun dinamiğini tanımlamada iyonik iletkenliğe dayalı Hodgkin-Huxley (H-H) nöron modeli kullanılmıştır [11]. H-H modelinde membran potansiyelinin zamanla değişimi:

$$C_m \frac{dV_i}{dt} = -g_{Na} m_i^3 h_i (V_i - E_{Na}) - g_K n_i^4 (V_i - E_K) - g_L (V_i - E_L) + I_{stim} + \sum_j \varepsilon_{ij} (V_j - V_i) \quad (1)$$

eşitliği ile verilmektedir [12-14]. (1) eşitliğinde C_m membran kapasitansı, V_i , ağdaki i . nöronun membran potansiyelini göstermektedir. g_{Na} ve g_K sırasıyla sodyum ve potasyum iyonlarının maksimum iletkenlik değerlerini, g_L ise kaçak iyonlara ait toplam iletkenlik değerini ifade etmektedir. E_{Na} , E_K ve E_L parametreleri sırasıyla sodyum, potasyum ve kaçak iyonlarına ait dinlenme potansiyeli değerlerini göstermektedir. Ağdaki her bir nörona $I_{stim} = \sin(0.3t)$ eşikaltı sinusoidal akım uyarımı uygulanmıştır. ε_{ij} ise ağdaki i . nöron ile j . nöron arasındaki kuplaj katsayısıdır ve iki nöron arasında bir bağlantı var ise $\varepsilon_{ij} = 0.1$, bağlantı yok ise $\varepsilon_{ij} = 0$ olarak alınmıştır [12]. m ve h ; sırasıyla sodyum aktivasyon ve inaktivasyon kapısının açık olma olasılığını, n ise potasyum aktivasyon kapısının açık olma olasılığını göstermektedir. Kapıların rasgele açılıp-kapanması nöron dinamiklerine stokastik bir etki yapmaktadır. Çok fazla iyon kanalının varlığında bu etki ihmal edilebilecek kadar azdır ve dinamik davranış deterministik modelinkine yakınsamaktadır, ancak sınırlı bir membran patch alanı içerisindeki az sayıdaki iyon kanalının sisteme kattığı stokastik etki önemli hale

gelmektedir. Deterministik durumda iyon kanalı kapı olasılıklarının zamanla değişimi 1.dereceden bir diferensiyel denklem ile ifade edilmektedir, kapı olasılıklarının stokastik değişimi ise aşağıdaki gibi Langevin yaklaşıklığı kullanılarak modellenmektedir [15]:

$$\frac{dx}{dt} = \alpha_x (1 - x) - \beta_x x + \xi_x(t), \quad x = m, n, h \quad (2)$$

(2) denkleminde α_x ve β_x kapılara ait ileri ve geri yönlü hız fonksiyonları olup, membran potansiyelinin değişimi ile değişmektedir. $\xi_x(t)$ ise ortalaması sıfır ve otokorelasyon fonksiyonu aşağıdaki gibi tanımlanan beyaz Gauss gürültüsüdür [15]:

$$\langle \xi_m(t) \xi_m(t') \rangle = \frac{2\alpha_m \beta_m}{N_{Na} (\alpha_m + \beta_m)} \delta(t - t') \quad (3a)$$

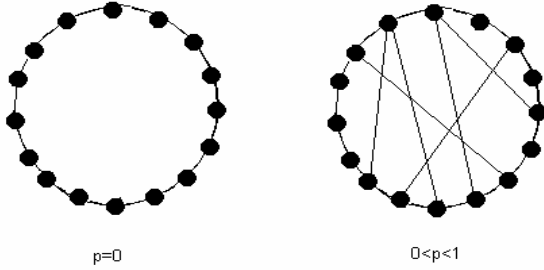
$$\langle \xi_h(t) \xi_h(t') \rangle = \frac{2\alpha_h \beta_h}{N_{Na} (\alpha_h + \beta_h)} \delta(t - t') \quad (3b)$$

$$\langle \xi_n(t) \xi_n(t') \rangle = \frac{2\alpha_n \beta_n}{N_K (\alpha_n + \beta_n)} \delta(t - t') \quad (3c)$$

Yukarıdaki otokorelasyon denklemlerinde N_{Na} , N_K sırasıyla sodyum ve potasyum iyon kanal sayılarını göstermektedir ve kanal sayıları $N_{Na} = \rho_{Na} S$ ve $N_K = \rho_K S$ eşitlikleri ile hesaplanmaktadır. $\rho_{Na} = 60 \mu m^{-2}$, $\rho_K = 18 \mu m^{-2}$ sodyum ve potasyum için kanal yoğunluklarıdır. S ise kanal gürültüsünü ölçeklemede kullanılan hücrenin membran alanını göstermektedir. Nöron dinamiklerini tanımlamada kullanılan (1)-(3) eşitliklerinde belirtilen parametre değerleri Gong ve arkadaşlarının [12] kullandığı değerler ile aynı alınmıştır.

Nöral ağı oluşturmak için Gong ve arkadaşları [12] tarafından kullanılan $N = 60$ adet özdeş nöronun birbirleri ile $k = 2$ adet lokal bağlantısının olduğu bir halka topolojisi ele alınmıştır. Eşit sayıda lokal bağlantının olduğu bu halka yapı başlangıçta düzenli bir ağdır. Nöral ağın topolojisini SW ağ topolojisini de içerecek şekilde rasgele bir ağ yapısına dönüştürmek için literatürde genellikle kullanılan iki yöntem bulunmaktadır: (1) Watts-Strogatz yöntemi [1]: Bu yöntemde düzenli ağda var olan bağlantılardan herhangi iki nöron arasındaki bağlantı rasgele seçilmekte ve seçilen bağlantı kaldırılarak rasgele seçilen başka iki nöron arasında olmayan yeni bir bağlantı oluşturulmaktadır. (2) Newman-Watts yöntemi [16]: Bu yöntemde oluşturulan düzenli yapıdaki topolojiden hiçbir bağlantı kaldırılmadan nöronlar arasında rasgele yeni bağlantılar oluşturulmaktadır. Eklenen yeni bağlantı sayısı M olmak üzere, $p = M / (N(N-1)/2)$ olasılık parametresi ağ topolojisini kontrol etmektedir. p kontrol parametresi $0 \leq p \leq 1$ aralığında değer almakta olup $p = 0$ olduğunda ağ düzenli, $p = 1$ olduğunda global ağ olmaktadır. Bu iki değer arasındaki bir değer aralığında ise SW yada rasgele ağ yapısı elde edilmektedir. Örnek olarak ağ topolojisini kontrol

eden p olasılık değeri düzenli ağa 35 adet yeni rasgele ek bağlantı ilave edildiğinde $p=0.02$ değerini, 177 adet yeni ek bağlantı yapıldığında ise $p = 0.1$ değerini alacaktır. Bu çalışmada ağ topolojisini oluşturmada Newman-Watts yöntemi kullanılmıştır [12-14]. Newman-Watts yöntemi kullanılarak ağ yapısının elde edilmesi Şekil 1 de gösterilmiştir.



Şekil 1. Newman-Watts metodu kullanılarak SW topolojisinin elde edilmesi.

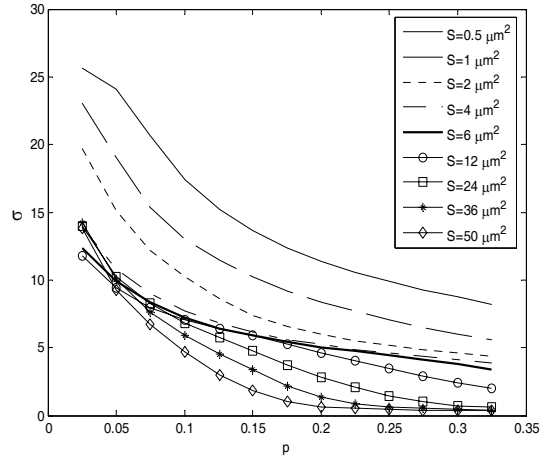
Ağ içerisindeki nöronların birbirleri ile olan uzaysal senkronizasyonlarını incelemek için herhangi bir t anında nöronların o andaki membran potansiyellerindeki standart sapma değeri σ kullanılmıştır [12]:

$$\sigma = \left[\langle \sigma(t) \rangle \right] = \sqrt{\frac{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N V_i(t)^2 - \left(\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N V_i(t) \right)^2}{N-1}} \quad (4)$$

(4) eşitliğinde $V_i(t)$ herhangi bir t anında i . nöronun membran potansiyeli değerini göstermektedir. Senkronizasyon derecesi σ 'nın büyük değerleri ağdaki uzaysal senkronizasyonun az olduğunu, küçük değerleri ise yüksek olduğu anlamına gelmektedir.

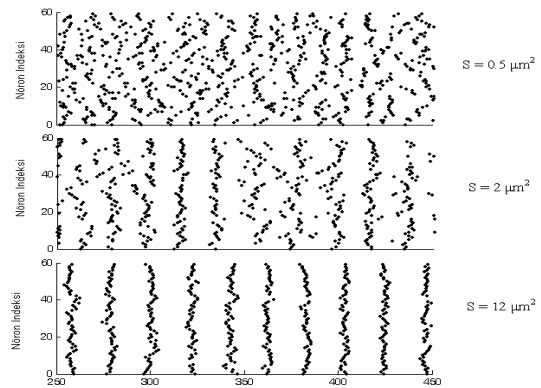
3. Sonuçlar

Nöral ağ içerisindeki nöronların uzaysal senkronizasyonuna iyon kanal gürültüsünün ve ağ topolojisinin etkisini incelemek için kullanılan σ değeri hesaplanırken her bir p kontrol parametresi için 10 sn süreli süreli 50 tekrardan oluşan simülasyonlar gerçekleştirilmiştir. (4) eşitliğindeki $\langle \rangle$ ifadesi bir simülasyon üzerinden her t anında hesaplanan σ değerlerinin zamansal ortalamasını, $[\]$ ise 50 deneme üzerinden ortalamayı göstermektedir. Simülasyonlarda ağ topolojisi kontrol parametresi p 'nin 13 farklı değeri kullanılmış ve her bir p değeri için σ uzaysal senkronizasyon derecesi hesaplanmıştır. İyon kanal gürültüsünün ağ senkronizasyonuna etkisini belirlemek için 9 farklı membran patch alanı değeri kullanılarak, her bir alan için uzaysal senkronizasyon derecesi σ , ağ topoloji ölçütü p ye göre hesaplanmış ve Şekil 2'de gösterilmiştir.



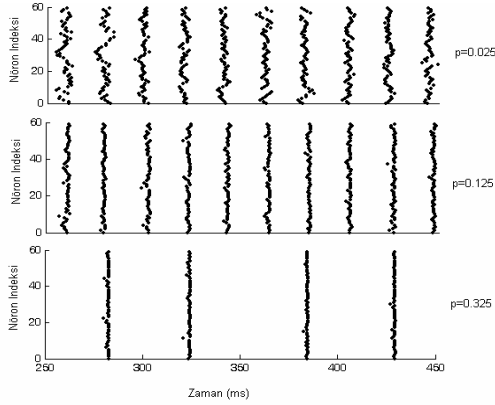
Şekil 2. Uzaysal senkronizasyon derecesi σ nın ağ topolojisi ve membran alanı ile değişimi.

Herhangi bir hücre alanı için p değeri arttıkça uzaysal senkronizasyonun arttığı görülmekte olup bu bulgu, uzaysal senkronizasyonu sadece tek bir alan için inceleyen Gong ve arkadaşlarının [12] bulguları ile tutarlılık göstermektedir. Ancak, Şekil 2'de görüldüğü gibi, membran alanının küçük olduğu durumlarda yada bir başka ifade ile yüksek kanal gürültüsünde ağdaki uzaysal senkronizasyon düşük, membran alanı arttıkça ağın uzaysal senkronizasyonu artmaktadır. Dolayısıyla ağ yapısı düzenli, SW, rasgele yada global olsun, kanal gürültüsünün artmasıyla uzaysal senkronizasyonun azaldığı görülmektedir. Tek nöron için eşik altı sinyallerin algılanmasında iyileştirici bir rolü olan kanal gürültüsünün [17,18] nöral ağın uzaysal senkronizasyonu için bozucu bir etken olduğu görülmektedir. Kanal gürültüsünün uzaysal senkronizasyon üzerindeki bu bozucu etkiyi daha açık bir şekilde gösterebilmek için, 3 farklı membran alanı için sabit bir p topolojisi için, $p = 0.125$ 'de ağdaki her bir nöronun ateşleme zamanlarını gösteren raster grafikleri elde edilmiş ve Şekil 3'de gösterilmiştir. Şekil 3'de görüldüğü gibi membran alanının artması ile, yani kanal gürültüsünün azalması ile ağın uzaysal senkronizasyonu artmakta, gürültü şiddeti azaldığı için nöronlar girdilerine gelen eşik altı uyarıma senkronize olarak daha düzenli ateşlemeler gerçekleştirmektedirler.



Şekil 3. 3 farklı membran alanı için nöral ağın uzaysal senkronizasyonu ($p = 0.125$).

Kanal gürültüsü sabit olduğunda ağ topolojisinin uzaysal senkronizasyona etkisi daha açık görebilmek için $S=12\mu m^2$ membran alanı sabit tutularak, 3 farklı p değeri için ağın ateşleme aktivitesi elde edilmiş ve Şekil 4'de gösterilmiştir. p 'nin artması nöronların uzaysal olarak daha senkronize spayk (spike) üretmesini sağlamaktadır. Ancak ağın ürettiği spayk paterni zamansal olarak düzensizdir [12,14]. Yani spayklar arası zamansal aralık düzensizdir.



Şekil 4. Sabit kanal gürültüsü için ağın uzaysal senkronizasyonunun ağ topolojisi ile değişimi ($S = 12 \mu m^2$)

Elde edilen sonuçlar, nöronlar arasındaki uzaysal senkronizasyon tüm membran alanları için düzenli ağ yapısından global ağ yapısına geçildikçe ($p: 0 \rightarrow 1$) arttığını göstermektedir. Ancak, nöral ağların zamansal senkronizasyonu yüksek kanal gürültüsü gerektirmesine rağmen [12,15], nöral ağların uzaysal senkronizasyonunu artırmak için kanal gürültü şiddetinin azalması gerektiği bulunmuştur. Küçük membran alanlarında uzaysal senkronizasyonun elde edilmesi için ağ yapısının global ağ yapısına yakın olması gerekmektedir. Ağ uzaysal senkronizasyonunun nöronlar arasındaki kuplaj katsayısı ve eşik-altı uyartım frekansı ile değişimini elde etmeye yönelik çalışmalar laboratuvarımızda devam etmektedir.

4. Kaynaklar

- [1] Watts, D.J. and Strogatz, S.H., "Collective dynamics of 'small-world' networks". *Nature*, 393 (6684): 409–410, 1998.
- [2] Bassett, D.S. and Bullmore, E. "Small-World Brain Networks", *The Neuroscientist*, 12(6), 512-523, 2006.
- [3] Simard, D., Nadeau, L., Kröger, H., "Fastest learning in small-world Networks", *Phys. Lett. A* 336(1), 8-15, 2005.
- [4] Kwon, O., Moon, H.T., "Coherence resonance in small-world networks of excitable cells", *Phys. Lett. A*, 298, 319-324, 2002.
- [5] Destexhe, A. and Pare, D., "Impact of network activity on the integrative properties of cortical pyramidal neurons in vivo", *J Neurophysiol*, 81:1531–1547, 1999.
- [6] Rubinstein, J.T., "Threshold fluctuations in an N sodium channel model of the node of Ranvier", *Biophys. J.* 68, 779-785, 1995.
- [7] Chow, C.C. and White, J.A., "Spontaneous Action Potentials due to Channel Fluctuations", *Biophys. J.* 71, 3013-3021, 1996.
- [8] Llinas, R. and Ribary, U., "Coherent 40-Hz oscillation characterizes dream state in humans", *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 90, p. 2078-2081, 1993.
- [9] Peng, Y., Wang, J., Jian, Z., "Synchrony of two uncoupled neurons under half wave sine current stimulation", *Commun. Nonlinear Sci. Numer. Simulat.*, doi:10.1016/j.cnsns.2008.03.008, 2008.
- [10] Uhlhaas, P.J. and Singer, W. "Neural synchrony in brain disorders : Relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology", *Neuron*, 52, 155-168, 2006.
- [11] Hodgkin, A. and Huxley, A. "A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve", *J. Physiol.* 117:500–544, 1952.
- [12] Gong, Y., Wang, M., Hou, Z., Xin, H., "Optimal spike coherence and synchronization on complex Hodgkin-Huxley neuron networks", *ChemPhysChem*, 13(6), 1042-1047, 2005.
- [13] Özer, M. and Uzuntarla, M., "Effects of the network structure and coupling strength on the noise-induced response delay of a neuronal network", *Phys. Lett. A*, 372:4603-4609, 2008.
- [14] Ozer, M., Uzuntarla, M., Kayikcioglu, T., Graham, L.J., "Collective temporal coherence for subthreshold signal encoding on a stochastic small-world Hodgkin-Huxley neuronal network", *Physics Letters A*, doi: 10.1016/j.physleta. 2008.09.007.
- [15] Fox, R. F., "Stochastic versions of the Hodgkin-Huxley equations," *Biophys. J.*, 72, 2069–2074, 1997.
- [16] Newman, M. E. J. and Watts, D. J., "Scaling and percolation in the small-world network model", *Phys. Rev. E*, 60, 7332-7342, 1999.
- [17] Ozer, M., "Frequency-dependent information coding in neurons with stochastic ion channels for subthreshold periodic forcing", *Physics Letters A*, 354: 258-263, 2006.
- [18] Ozer, M., Uzuntarla, M., Agaoglu, S.N., "Effect of the sub-threshold periodic current forcing on the regularity and the synchronization of neuronal spiking activity", *Phys. Lett. A*, 360(1), 135-140, 2006.