

# L-Tipi Kalsiyum Akımlı Bir Sinir Hücresinin Dallanma Analizi

## Bifurcation Analysis of a Neuron Having L-type Calcium Current

Metin Hüner

Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği Bölümü  
İstanbul Teknik Üniversitesi  
metinhuner@itu.edu.tr

### Özet

*Sinir hücre modellerinde birçok parametre bulunduğundan belli bir sonuca yönelik hesaplamaların başarılı olabilmesi için bu parametre kümesinin seçimi önem arz etmektedir. Bu çalışmada L-tipi kalsiyum akımına sahip bir sinir hücresinde dışarıdan uygulanan akımın şiddetine göre dallanma diyagramı elde edilmiştir. Sistemin dinamiğinin daha iyi anlaşılması amacıyla, pasif iyonların içinden geçtiği kanalın iletkenliği değiştirilerek dallanma diyagramlarının nasıl değiştiği incelenmiştir. Yine farklı kanal iletkenlikleri dikkate alınarak periyodik çözümlerin frekanslarının uygulanan akıma nasıl bağlı olduğu ortaya çıkarılmıştır. Durum portresi çizilmiş, Hopf dallanmasının gerçekleştiği akım değerlerinin kanal iletkenliği ile nasıl değiştiği bulunmuştur.*

### Abstract

*As there are many parameters in neuron models it is important to choose an appropriate parameter set such that calculations with an expected specific outcome become successful. The bifurcation diagram of a neuron with L-type calcium current is obtained with respect to the applied current. In order to gain insight into the dynamics of the system the variation of the bifurcation diagrams are investigated by changing the conductivity of the channel through which passive ions flow. The dependency of the frequencies of the periodic solutions on the applied current is obtained by considering various channel conductivities. State portrait is drawn and the variation of the current values at Hopf bifurcation points with respect to channel conductivity is found.*

### 1. Giriş

Sinir hücresi yapısının ve işlevinin anlaşılması, sinir hücresindeki bazı kusurların yol açtığı hastalıkların belirlenmesi ve ortadan kaldırılması için deneysel verilerin yanında teorik ve benzetim çalışmalarının da yapılması gerekmektedir. Sinir hücrelerinin davranışlarını açıklamak amacıyla ilk olarak Hodgkin-Huxley modeli ortaya atılmıştır [1]. Sonrasında birçok yeni model önerilmiş ve farklı sinir hücrelerinin veya birçok sinir hücresinden oluşan yapıların özellikleri incelenmiştir [2].

Bir sinir hücresinde zar geriliminin değerine göre belirli iyonların geçişine izin veren veya geçitini kapatarak iyonların hücreye giriş çıkışını engelleyen kanallar bulunmaktadır.

Bunlardan biri de kalsiyum iyonlarının geçişini kontrol eden kanaldır. Kalsiyum akımı sinir hücresinin özelliklerine göre birçok alt türe ayrılmıştır. Bunlardan biri olan ve bu çalışmada göz önüne alınan L-tipi kalsiyum akımıdır [3]. L-tipi uzun süren anlamında kullanılır ve dışarıdan bir uyarı geldiğinde geçici bir tepki veren T-tipi kalsiyum akımlarından ayrılır [3]. L-tipi kalsiyum akımları kalp elektrofizyolojisinde çok önemli bir role sahiptir. Yüksek tansiyon ile kalp aritmisini tedavisinde kullanılan kalsiyum kanal blokerlerin hedefi bu L-tipi kalsiyum akımlarını kontrol etmektir [3].

Bu çalışmada L-tipi kalsiyum akımını modelleyen bir denklem sistemi kullanılarak dışarıdan uygulanan akıma bağlı olarak hücre zar geriliminin dallanma diyagramı elde edilmiştir. Gerilim geçitli olmayan ve iyonların pasif akışını sağlayan kanalın farklı iletkenlik değerlerinde dallanma diyagramının nasıl değiştiği incelenmiştir. Çeşitli iletkenlik değerleri için periyodik çözümlerin frekansları hesaplanmış ve durum portresi çizilmiştir.

### 2. Model

Bu çalışmada L-tipi kalsiyum akımına sahip sinir hücresi modeli kullanılmıştır [4]. Model denklemleri ve parametre değerleri aynı kaynaktan sağlanmıştır. Bu modelde kalsiyum dinamiği iletkenlik üzerine değil, hücre zarı geçirgenliği üzerine kurulmuştur. Zar kapasitesinin C olduğu hücrede zar geriliminin sağladığı denklem aşağıda verilmiştir:

$$CV' = i_d - g_L \cdot (V - V_L) - i_{CaL} \quad (1)$$

Denklem (1)'de  $i_d$  sinir hücresine dışarıdan uygulanan akımı,  $i_{CaL}$  L-tipi kalsiyum akımını göstermektedir. Ortadaki terim ise iyonların kapısı olmayan kanallardan geçişini tasvir eden kaçak akım olup  $g_L$  bu kanalın iletkenliğini,  $V_L$  denge durumundaki gerilimini belirtmektedir [3]. Kalsiyum yoğunluğu aşağıdaki gibi 1. mertebeden bir diferansiyel denklem ile ifade edilmektedir:

$$[Ca]' = -\beta \cdot i_{CaL} - ([Ca] - Ca_\infty) / \tau_r \quad (2)$$

Bu denklemde  $[Ca]$  kalsiyum yoğunluğu,  $\beta$  kalsiyum akımı ile kalsiyum yoğunluğunun zamana göre değişimi arasındaki ilişkiyi sağlayan bir katsayı,  $Ca_\infty$  kalsiyum yoğunluğunun sürekli hal değeri,  $\tau_r$  ise kalsiyum dinamiğinin zaman sabitidir. L-tipi kalsiyum akımında yer alan  $p_{CaL}$  zar geçirgenlik katsayısı,  $Ca_d$  hücre dışındaki kalsiyum yoğunluğudur. Yazım kolaylığı amacıyla y yardımcı değişkeni kullanılmıştır. Bu değişkende yer alan  $R$  gaz sabiti,  $F$  Faraday sabiti olup  $T$  sıcaklığı göstermektedir.

$$i_{CaL} = p_{CaL} \cdot m \cdot h \cdot F \cdot 0,002 \cdot y \cdot \frac{\{[Ca] - Ca_d \cdot e^{-y}\}}{1 - e^{-y}}, y = \frac{2 \cdot V \cdot F}{R \cdot 1000 \cdot T} \quad (3)$$

İnaktivasyon değişkeni kalsiyum yoğunluğuna bağlıdır ve aşağıdaki ifadeye eşittir.

$$h = \frac{0,001}{0,001 + [Ca]} \quad (4)$$

Zar gerilimine bağlı olan aktivasyon değişkeni ise aşağıdaki gibidir:

$$m = \frac{\alpha(V)}{\alpha(V) + \beta(V)} \quad (5)$$

Bu formülde geçen  $\alpha(V)$  ve  $\beta(V)$  fonksiyonları

$$\alpha(V) = 0,055 \cdot \frac{27,01 - V}{e^{(-27,01 - V)/3,8} - 1} \quad (6)$$

$$\beta(V) = 0,94 \cdot e^{(-63,01 - V)/17} \quad (7)$$

olarak belirlenmiştir. Yukarıdaki formüllerde geçen parametre ve sabitlerin değerleri çizelge 1'de verilmiştir.

Çizelge 1: Modelde kullanılan parametre ve sabitler

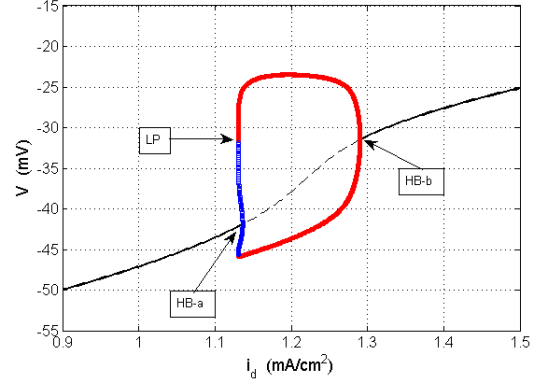
Parametre / Sabit	Değeri	Birimi
$V_L$	-70	mV
C	1	$\mu F/cm^2$
$\beta$	0,01	$mM \cdot cm^2/s \cdot mA$
$Ca_\infty$	$10^{-4}$	mM
$\tau_r$	200	ms
$p_{CaL}$	2	cm/s
$Ca_d$	2	mM
F	96520	C/mol
R	8,3134	J/K.mol
T	309,5	K

## 2.1. Hesaplamalar

Diferansiyel denklemlerin çözümünde ve durum portrelerinin çizilmesinde Bard Ermentraut tarafından geliştirilen XPPAUT kullanılmıştır [5]. Dallanma diyagramları elde edilirken XPPAUT ile tümleşik biçimde çalışan AUTO paketinden yararlanılmıştır [6]. Bu diyagramlarda zar geriliminin dışarıdan uygulanan  $i_d$  akımına göre hangi değerleri aldığı ve hangi davranışı gösterdiği çizdirilmiştir. Ayrıca zar geriliminin periyodik çözümlerine ait frekansların  $i_d$  akımına göre nasıl değiştiği de incelenmiştir. Modelin alındığı kaynakta kanal iletkenliğinin değeri  $g_L = 0,05 S/cm^2$  olarak sabit tutulmuştur [4]. Bu çalışmada ilk önce bu değer için dallanma diyagramı elde edilmiş; daha sonra kanal iletkenliğinin değeri değiştirilerek zar geriliminin nasıl değiştiği incelenmiştir.

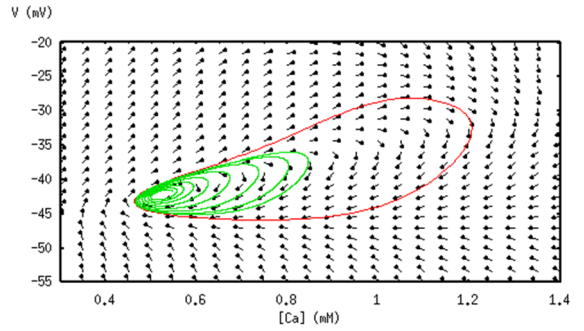
Şekil 1'de  $g_L = 0,050 S/cm^2$  değeri için elde edilen dallanma diyagramı görülmektedir. Şekil 1'de ve bundan sonraki dallanma diyagramlarında düz siyah renkteki eğri kararlı sabit noktaları; kesikli siyah eğri ise kararsız sabit noktaları göstermektedir. Mavi eğri kararsız, kırmızı eğri kararlı periyodik çözümleri belirtmektedir. Hopf dallanması HB-a noktası için  $i_d = 1,1364 mA/cm^2$  değerinde; HB-b noktası için  $i_d = 1,2905 mA/cm^2$  değerinde olmaktadır. İki periyodik çözümün birleşme noktası Şekil 1'de LP ile gösterilmiştir.

Uygulanan akım değeri  $1,1303 < i_d < 1,1364 mA/cm^2$  arasında ise aynı akım değeri için farklı başlangıç koşullarına göre kararlı nokta, kararsız periyodik ve kararlı periyodik olmak üzere üç farklı davranış söz konusu olabilmektedir. Şekil 1'de görüldüğü üzere HB-a noktasındaki dallanma türü kritik altı; HB-b noktasındaki dallanma türü kritik üstüdür.



Şekil 1: Zar geriliminin  $i_d$  akımına göre dallanma diyagramı ( $g_L = 0,050 S/cm^2$ )

Şekil 2'de uygulanan akım şiddetinin değeri  $1,1303 < i_d < 1,1364 mA/cm^2$  arasında kaldığında elde edilen durum portresi görülmektedir.



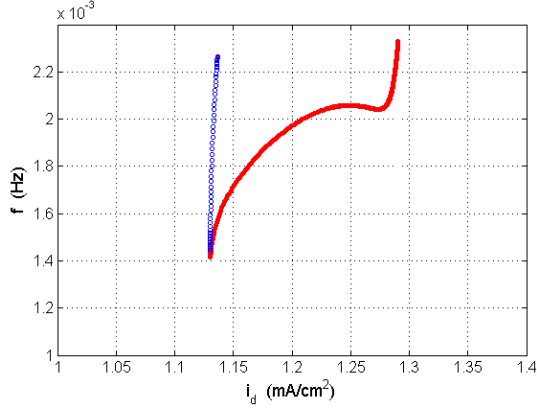
Şekil 2: Durum portresi ( $g_L = 0,050 S/cm^2$ )

Yörüngelere teğet olan oklar yörüngelerin zamanla nasıl değiştiği hakkında bilgi vermektedir. Kırmızı yörünge kararlı periyodik çözüme aittir. Yeşil yörünge ile kırmızı yörünge arasında kalan bölge kararsız periyodik çözüme sahiptir. Bu yüzden bu bölgede başlatılan bir yörünge dışarı doğru evrilip kırmızı yörüngeye ulaşmaktadır. Benzer şekilde kırmızı yörünge dışında bir noktadan başlayan bir yörünge de yine kırmızı yörüngeye yakınsamaktadır. Başlangıç koşulları yeşil bölgede bulunan yörüngeler kararlı sabit noktaya varmaktadır.

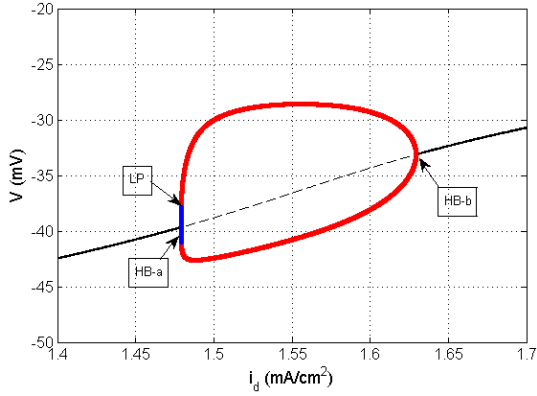
Şekil 3'de periyodik çözümlerin frekanslarının uygulanan akıma göre nasıl değiştiği görülmektedir. Kararsız periyodik çözümlerin frekansları dar bir akım aralığında hızlı bir şekilde değişiyorken, kararlı çözümlerin frekansları HB-a noktasından itibaren önce hızlı, sonra daha yavaş bir şekilde artmakta; diğer Hopf dallanması noktasına yaklaşırken ani bir şekilde artmaktadır.

Şekil 4'de görüldüğü gibi kanal iletkenliği  $g_L = 0,060 S/cm^2$  olduğunda mavi eğri ile belirtilen kararsız periyodik kısım azalmakta; kararlı periyodik kısım artmaktadır. Ayrıca Hopf dallanma noktaları daha büyük akım değerlerine doğru

kaymakta ve bu iki dallanma noktası arasındaki uzaklık azalmaktadır.

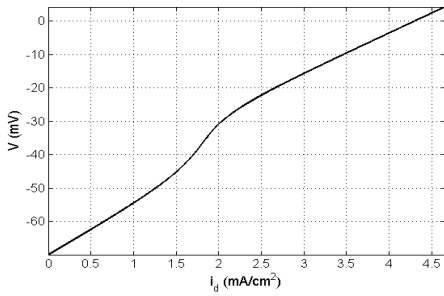


Şekil 3: Frekansın uygulanan akıma göre değişimi ( $g_L = 0,050 \text{ S/cm}^2$ )



Şekil 4: Zar geriliminin  $i_d$  akımına göre dallanma diyagramı ( $g_L = 0,060 \text{ S/cm}^2$ )

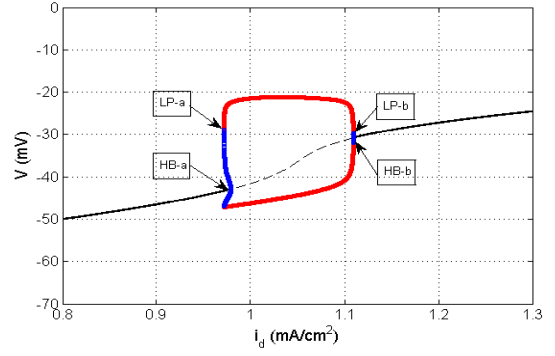
Şekil 5'de görüldüğü gibi kanal iletkenliği daha da artırıldığında  $g_L = 0,068 \text{ S/cm}^2$  değerinde Hopf dallanma noktaları birleşip yok olmaktadır. Dışarıdan uygulanan akım değeri geniş bir aralıkta değişmesine rağmen artık yalnızca kararlı sabit nokta çözümü söz konusudur.



Şekil 5: Zar geriliminin  $i_d$  akımına göre değişimi ( $g_L = 0,068 \text{ S/cm}^2$ )

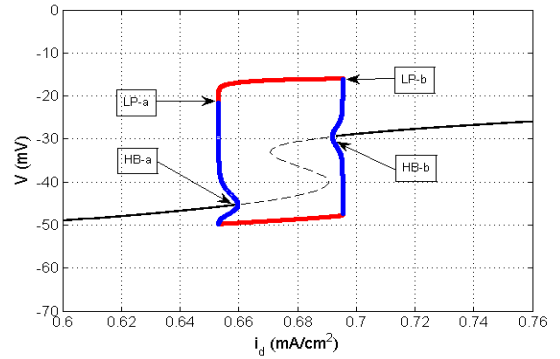
Eğer kanal iletkenliği azaltırsa bu sefer HB-b dallanma noktasında da kararsız periyodik çözüm ortaya çıkmaktadır (bkz. Şekil 6). Böylece HB-b noktası kritik üstünden kritik altı dallanma türüne dönüşmüştür. HB-b dallanma noktasında ortaya çıkan kararsız periyodik çözüm ile kararlı periyodik çözümün kesiştiği ikinci bir nokta (LP-b) ortaya çıkmıştır. Ayrıca hem

HB-a, hem de HB-b noktalarına ait akım değerleri azalmıştır.



Şekil 6: Zar geriliminin  $i_d$  akımına göre dallanma diyagramı ( $g_L = 0,045 \text{ S/cm}^2$ )

Kanal iletkenliğinin değeri azaltılmaya devam edilirse kararsız periyodik çözümün diyagramın hem sol, hem de sağ kısmında arttığı görülmektedir (Bkz. Şekil 7). Ayrıca kesikli çizgi ile belirtilen ve HB-a ile HB-b noktaları arasında kalan kararsız noktalar S şeklini almıştır. Uygulanan akımın büyüklüğü  $0,6708 < i_d < 0,6907 \text{ mA/cm}^2$  arasındayken üç tane kararsız nokta, bir tane kararlı periyodik çözüm vardır. Akım değeri  $0,6531 < i_d < 0,6597 \text{ mA/cm}^2$  arasındaysa HB-a noktası civarında,  $0,6919 < i_d < 0,6954 \text{ mA/cm}^2$  arasındaysa HB-b noktası civarında kararlı nokta, kararsız periyodik ve kararlı periyodik olmak üzere üç çözüm bulunmaktadır.

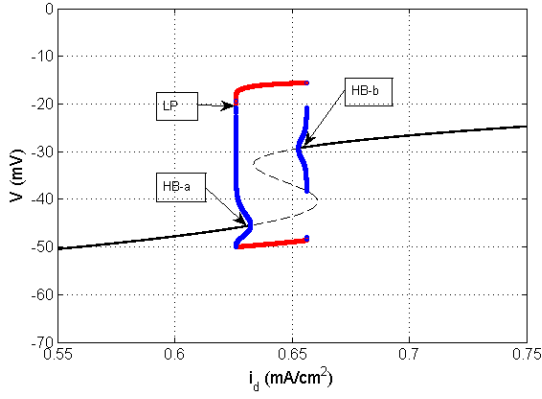


Şekil 7: Zar geriliminin  $i_d$  akımına göre dallanma diyagramı ( $g_L = 0,034 \text{ S/cm}^2$ )

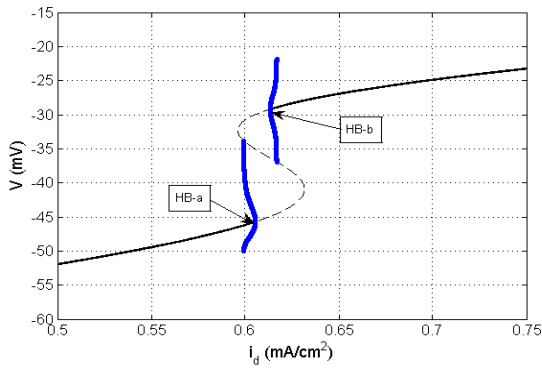
Kanal iletkenliği  $g_L = 0,033 \text{ S/cm}^2$  değerine indiğinde diyagramın sağ kısmında kararlı periyodik çözüm ile kararsız periyodik çözümün birbirinden ayrıldığı görülmektedir (Bkz. Şekil 8). Kesikli çizgi ile belirtilen ve HB-a ile HB-b noktaları arasında kalan kararsız noktalar S şeklini korumaktadır.

Kanal iletkenliği daha da azaltılırsa kararlı periyodik çözüm tamamen ortadan kalkmaktadır (Bkz. Şekil 9). Sadece HB-a ve HB-b civarında kararsız periyodik çözüm yer almaktadır. Kanal iletkenliği  $g_L = 0,010 \text{ S/cm}^2$  değerine indikten itibaren ise periyodik çözümler tamamen ortadan kalkmakta sadece kararlı ve kararsız nokta çözümleri kalmaktadır.

Kanal iletkenlik değerinin  $g_L = 0,033 \text{ S/cm}^2$  ve  $g_L = 0,032 \text{ S/cm}^2$  olduğu durumda periyodik çözümlerin frekanslarının uygulanan akıma göre nasıl değiştiği Şekil 10 ve Şekil 11'de görülmektedir.

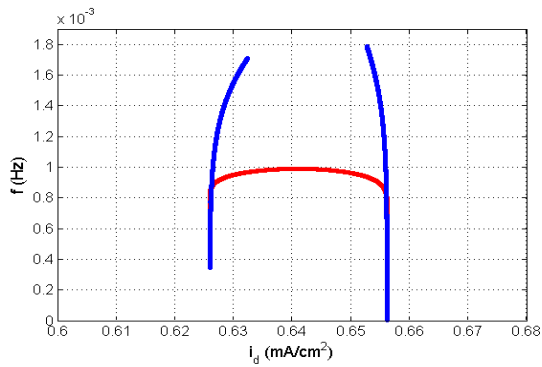


Şekil 8: Zar geriliminin  $i_d$  akımına göre dallanma diyagramı ( $g_L = 0,033 S/cm^2$ )



Şekil 9: Zar geriliminin  $i_d$  akımına göre dallanma diyagramı ( $g_L = 0,032 S/cm^2$ )

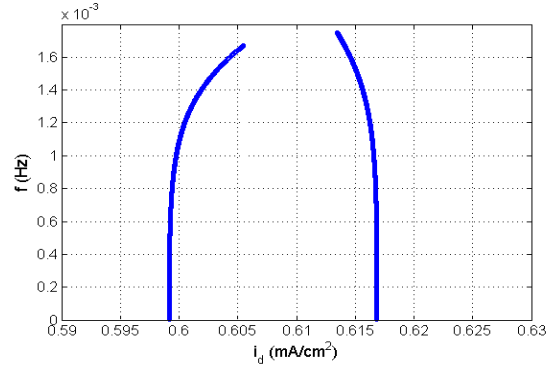
Kararsız periyodik çözümler dar bir akım aralığında geçerli oldukları için frekans eğrileri de uygulanan akıma göre hızlı bir değişim göstermektedir.



Şekil 10: Frekansın uygulanan akıma göre değişimi ( $g_L = 0,033 S/cm^2$ )

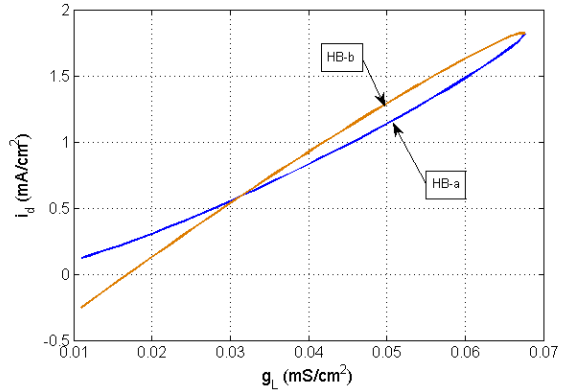
Şekil 10'da görüldüğü üzere kanal iletkenliği 0,033 S/cm<sup>2</sup> değerini aldığı anda kararlı periyodik çözümlerin frekansı, Şekil 3 ile karşılaştırıldığında, daha yatay bir değişim göstermektedir. Ayrıca sağ koldaki kararsız periyodik çözümün frekansı sıfıra yaklaştığından, grafikte kullanılan ölçekten dolayı bu eğri yatay eksene değişiyormuş gibi gözükmemektedir, periyodu sonsuza gitmektedir. Bu yüzden Şekil 8'de sağ koldaki kararsız periyodik çözümler kararlı

periyodik çözümlere ulaşamamaktadır. Şekil 11'de ise artık sadece kararsız periyodik çözümlere ait frekanslar söz konusudur.



Şekil 11: Frekansın uygulanan akıma göre değişimi ( $g_L = 0,032 S/cm^2$ )

Şekil 12'de Hopf dallanma noktalarının akım değerlerinin kanal iletkenliğine göre nasıl değiştiği görülmektedir. Kanal iletkenliğinin değeri  $0,031 < g_L < 0,067 S/cm^2$  arasında iken zar geriliminin daha negatif olduğu HB-a Hopf dallanma noktası için geçerli olan uygulama akımı, HB-b noktasındaki akım değerine göre daha küçüktür. Kanal iletkenliğinin  $g_L = 0,031 S/cm^2$  değerinden daha küçük olması durumunda ise bu sefer HB-b dallanma noktasında uygulanan akım daha küçük değer almaktadır. Kanal iletkenliği  $g_L = 0,068 S/cm^2$  değerine ulaştığında Hopf dallanma noktaları birleşerek yok olmakta; kanal iletkenliği  $g_L = 0,010 S/cm^2$  değerine yaklaşırken bu dallanma noktaları farklı akım değerlerine sahipken yok olmaktadır.



Şekil 12: Hopf dallanma noktalarının akım - kanal iletkenliği grafiği

### 3. Sonuçlar

L-tipi kalsiyum akımı içeren bir sinir modeli için, farklı kanal iletkenlikleri de göz önüne alınarak, uygulanan akıma göre zar geriliminin dallanma diyagramları elde edilmiştir. Periyodik çözümlerin frekanslarının farklı iletkenlik değerleri için akım değerine nasıl bağlı olduğu bulunmuştur. Ayrıca durum portresi çizilmiş ve farklı dinamiklerin nasıl meydana geldiği incelenmiştir. Hopf dallanma noktalarının hangi akım değerinde ortaya çıktıkları bulunmuştur.

Bu çalışmada görüldüğü üzere incelenen sistemin dinamiği parametre değerlerine ve başlangıç koşullarına çok bağımlıdır.

Bu yüzden benzetimler sırasında sistemin beklenmedik davranışlarından kaçınmak için herhangi bir modelin kullanılmadan önce parametrelere göre dallanma diyagramlarının göz önüne alınması yararlı olacaktır.

#### 4. Kaynaklar

- [1] Hodgkin, A.L., Huxley, A.F. "A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve", *The Journal of Physiology* 117, 500–544, 1952.
- [2] Ermentraut G.B., Terman D.H. *Mathematical Foundations of Neuroscience*, Springer, ABD, 2010.
- [3] Tuckwell H.C., "Quantitative aspects of L-type Ca<sup>2+</sup> currents", *Progress in Neurobiology*, 96, 1-31, 2012.
- [4] Poirazi P., Brannon T., Mel B.W. "Arithmetic of Subthreshold Synaptic Summation in a Model CA1 Pyramidal Cell", *Neuron*, 37, 977–987, 2003
- [5] <http://www.math.pitt.edu/~bard/xpp/xpp.html>
- [6] Doedel, E., "A program for the automatic bifurcation analysis of autonomous systems", *Congressus numerantium*, 30, 265–484, 1981.