

NÖRONLARDA KANAL BLOKLAMASININ EŞİK-ALTI GERİLİM DALGALANMALARI ÜZERİNE ETKİSİ

Esen ÖZTÜRK¹

Mahmut ÖZER²

^{1,2}Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü

Mühendislik Fakültesi

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, 67100, İncivez, Zonguldak

¹e-posta: esenozt@yahoo.com

²e-posta: mahmutozer2002@yahoo.com

Anahtar sözcükler: İyon kanalları, Gürültü, Yarı-Aktif Lineerleştirme

ÖZET

Uyarılabilir sinir membranlarında bulunan gerilim-kapılı iyon kanalları farklı durumlar arasında rasgele dalgalanmalar göstermektedir. Bu dalgalanmalar membran gürültü akımına ve eşik-altı gerilim dalgalanmalarına neden olmaktadır. Bu çalışmada, yarı-aktif lineerleştirme yöntemi kullanılarak sodyum ve potasyum kanallarının bloklanmasının eşik-altı gerilim dalgalanmalarına etkisi MJHS nöron modeline dayalı olarak incelenmektedir. Bloklanan sodyum kanal sayısı arttığında eşik-altı gerilim gürültüsünün genliğinin azaldığı, bloklanan potasyum kanal sayısı arttığında ise -58 mV membran geriliminden daha düşük gerilimlerde azaldığı, ancak -58 mV'dan daha yüksek gerilimlerde ise arttığı gösterilmektedir. Ayrıca eşik-altı gerilim dalgalanmalarının güç spektrum yoğunlukları hesaplanmış ve rezonans frekanslarının bloklanan potasyum ve sodyum kanal sayısı arttığında azaldığı gösterilmiştir.

1. GİRİŞ

Gerilim-kontrollü iyon kanalları, nöronlarda elektriksel sinyallerin üretilmesi ve yayılmasında önemli işlevlere sahiptirler. Bu iyon kanallarından akan akımların makroskopik modeli Hodgkin-Huxley tarafından geliştirilmiştir [1]. Ancak bu modelde iyon kanallarının stokastik açılma ve kapanma özelliği gözönüne alınmamıştır. Patch-clamp tekniği ile sadece bir iyon kanalı üzerinden geçen akımın ölçülmesi mümkün olmuş ve bu deneysel teknik ile elde edilen sonuçlardan iyon kanalının temelde rasgele açılıp kapanan stokastik bir eleman olduğu anlaşılmıştır [2]. İletim ve iletim olmayan durumlar arasında oluşan bu kanal dalgalanmaları gürültülü membran akımına, eşik-altı gerilim dalgalanmalarına neden olmaktadır [3]. İyon kanallarının dalgalanmasından kaynaklanan gürültünün neden olduğu kendiliğinden aksiyon potansiyeli ateşlemesi, Lecar ve Nossal tarafından membran eşik gerilimi civarında lineerleştirme yapılarak incelenmiştir [4,5]. Nöronlarda eşik-altı gerilim dalgalanmaları sinir sisteminde bilgi işlenmesi bakımından önemlidir. Eşik

civarındaki gerilim dalgalanmaları, spike zamanlamasında değişebilirliğe neden olabilmekte ve bilgi işlemenin güvenilirliğini ve doğruluğunu etkilemektedir. Gürültünün genliği küçük olduğunda, membranın dinamiği doğrusallaştırma yaklaşıklıkları kullanılarak modellenenmektedir. Bu bağlamda uyarılabilir membranlar için pasif ve yarı-aktif doğrusallaştırma yaklaşıklıkları önerilmiş ve yarı-aktif yaklaşıklığın eşik-altı dinamiği daha iyi modellediği gösterilmiştir [6,7]. Ayrıca bu yaklaşıklıklar elektriksel eşdeğer devrelerle gösterilebildikleri için, kinetiklerin değişiminin gerilim gürültüsünde ne gibi değişimlere yol açabildikleri devre elemanları üzerinden daha kolay bir şekilde izlenebilmektedir.

Bu çalışmada, eşik-altı gerilim dalgalanmaları ile iyon kanal bloklanması arasındaki ilişki, MJHS [8] nöron modeline dayalı olarak incelenmektedir. Bu amaçla, sodyum ve potasyum kanallarının eşik-altı gerilim gürültüleri, doğrusallaştırılmış, yarı-aktif yaklaşıklık kullanılarak karakterize edilmiş ve 1000 μm^2 membran alanına sahip MJHS modeli için gerilim gürültülerinin standart sapması, güç spektrum yoğunluğu ve rezonans frekansı hesaplanmıştır. İçerilen sodyum ve potasyum kanallarının toplam sayısı, bloklanmış kanalları göz ardı etmek için potasyum kanalları için x_K ve sodyum kanalları için x_{Na} ölçekleme faktörleri kullanılarak ölçeklenmiştir.

2. İYON KANAL MODELİ

Gerilim-kapılı iyon kanal iletkenliği aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır [1]:

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

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.

$$\frac{dm}{dt} = \frac{m_\infty - m}{\tau_m}; \frac{dh}{dt} = \frac{h_\infty - h}{\tau_h} \quad (2)$$

Burada, m_∞ ve h_∞ 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:

$$m_\infty = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m}; h_\infty = \frac{\alpha_h}{\alpha_h + \beta_h} \quad (3)$$

$$\tau_m = \frac{1}{\alpha_m + \beta_m}; \tau_h = \frac{1}{\alpha_h + \beta_h} \quad (4)$$

Burada, α ve β iyon kapısının bir durumdan diğer bir duruma geçişini belirleyen gerilime bağımlı hız fonksiyonlarıdır.

MJHS 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 $N=1$ 'dir. MJHS model parametreleri Tablo 1'de verilmiştir [8].

γ_K	Potasyum kanal iletkenliği	20 pS
γ_{Na}	Sodyum kanal iletkenliği	20 pS
η_K	Potasyum kanal yoğunluğu	1.5 kanal/ μm^2
η_{Na}	Sodyum kanal yoğunluğu	2 kanal/ μm^2
C	Spesifik membran kapasitansı	0.75 $\mu\text{F}/\text{cm}^2$
E_K	Potasyum Nerst gerilim	-90 mV
E_{Na}	Sodyum Nerst gerilim	60 mV
g_L	Sızıntı iletkenliği	0.025 mS/ cm^2

Tablo 1 MJHS modelinde kullanılan parametreler ve değerleri.

MJHS modelinde kullanılan hız sabitleri ve h kapısının sürekli hal ifadesi ise aşağıda verilmiştir [8]:

$$\begin{aligned} \alpha_m &= 0.124(V + 35) / 1 - \exp(-(V + 35) / 9) \\ \beta_m &= -0.182(V + 35) / 1 - \exp((V + 35) / 9) \\ \alpha_h &= 0.024(V + 50) / 1 - \exp(-(V + 50) / 5) \\ \beta_h &= -0.0091(V + 50) / 1 - \exp((V + 50) / 5) \\ \alpha_n &= 0.02(V - 20) / 1 - \exp(-(V - 20) / 9) \\ \beta_n &= -0.002(V - 20) / 1 - \exp((V - 20) / 9) \\ h_\infty &= 1 / 1 + \exp((V + 65) / 6.2) \end{aligned} \quad (5)$$

3. AKIM-GÜRÜLTÜ SPEKTRUMU

Bir patch alanına sahip izopotansiyel membran, V_m^0 sürekli hal gerilimine kenetlenerek K^+ iyon gürültü akımının otokovaryans fonksiyonu aşağıdaki gibi elde edilmektedir [3]:

$$C_{IK}(t) = A\eta_K x_K \gamma_K^2 (V_m^0 - E_K)^2 n_\infty^N [n_{01}^N(t) - n_\infty^N] \quad (6)$$

Burada $n_{01}(t)$ potasyum aktivasyon kapısının t zamanında açık olma olasılığını ifade etmekte olup aşağıdaki gibi modellenmektedir:

$$n_{01}(t) = [n_\infty + (1 - n_\infty)e^{-t/\tau_n}] \quad (7)$$

$C_{IK}(t)$ fonksiyonunun Fourier dönüşümü alındığında K^+ iyon gürültü akımının güç spektrum yoğunluğunu $S_{IK}(f)$ aşağıdaki gibi elde edilmektedir:

$$\begin{aligned} S_{IK}(f) &= A\eta_K x_K \gamma_K^2 (V_m^0 - E_K)^2 n_\infty^N \\ &\times \sum_{i=1}^N \binom{N}{i} (1 - n_\infty)^i n_\infty^{N-i} \frac{2\tau_n / i}{1 + (2\pi f \tau_n / i)^2} \end{aligned} \quad (8)$$

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 elde edilmektedir [3]:

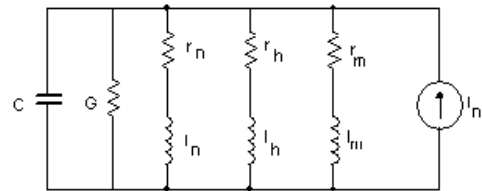
$$\begin{aligned} C_{INa}(t) &= A\eta_{\text{Na}} x_{\text{Na}} \gamma_{\text{Na}}^2 (V_m^0 - E_{\text{Na}})^2 m_\infty^M h_\infty^H \\ &[m_{01}^M(t) h_{01}^H(t) - m_\infty^M h_\infty^H] \end{aligned} \quad (9)$$

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 olduğu varsayıldığından toplam gürültü akımının güç spektrum yoğunluğu her iki iyonun güç spektrum yoğunluğunun toplamı olmaktadır:

$$S_{In}(f) = S_{IK}(f) + S_{INa}(f) \quad (10)$$

4. YARI-AKTİF LİNEERLEŞTİRME

Eşik-altı gerilim dalgalanmalarını hesaplamak için Koch [6] tarafından önerilen Yarı-aktif lineerleştirilmiş yaklaşım kullanılarak elde edilen LC devresi Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. 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. l_n , l_m ve l_h ise fenomenolojik endüktansları göstermektedir. I_n Gaus beyaz gürültü akım kaynağıdır. Şekil 1'de gösterilen fenomenolojik empedanslar aşağıdaki gibi elde edilmektedir [6,7]:

$$r_n = \frac{1}{NA\eta_K x_K \gamma_K n_\infty^{N-1} (V_m^0 - E_K) n_\infty'} \quad (11a)$$

$$l_n = \tau_n r_n$$

$$g_K^0 = A\eta_K x_K \gamma_K n_\infty^N; g_{Na}^0 = A\eta_{Na} x_{Na} \gamma_{Na} m_\infty^M h_\infty^H$$

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

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

$$l_m = \tau_m r_m; l_h = \tau_h r_h$$

Burada, g_K^0 ve g_{Na}^0 sırası ile K^+ ve Na^+ kanallarının sürekli haldeki iletkenlik değerleridir. G ise aktif iyon kanallarının ve pasif sızıntının sürekli hal iletkenliklerinin toplamıdır. Şekil 1'de verilen eşdeğer devrenin kompleks admitansı

$$Y(f) = G + j2\pi fC + \frac{1}{r_n + j2\pi f l_n} + \frac{1}{r_m + j2\pi f l_m} + \frac{1}{r_h + j2\pi f l_h} \quad (12)$$

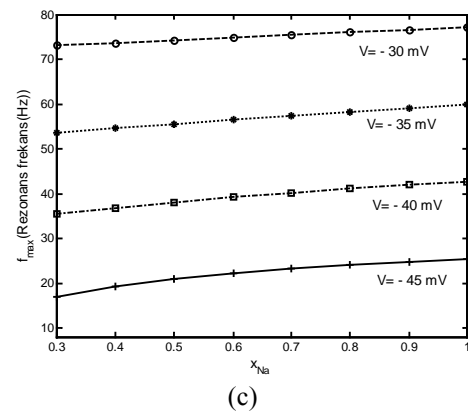
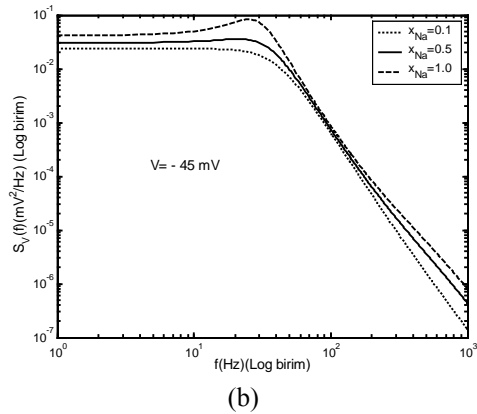
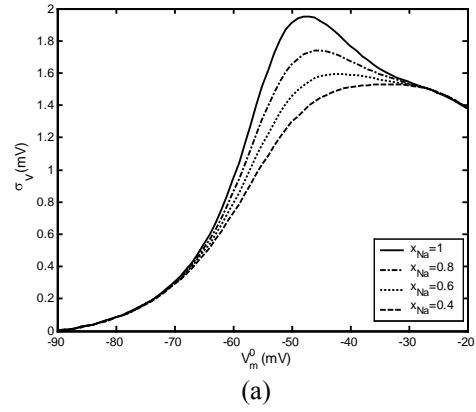
olarak elde edilmektedir. Gerilim gürültüsünün güç spektrum yoğunluğu $S_V(f)$ ve varyansı σ_V^2 aşağıdaki gibi elde edilmektedir:

$$S_V(f) = \frac{S_{in}(f)}{|Y(f)|^2}, \sigma_V^2 = \int_{-\infty}^{\infty} \frac{S_{in}(f)}{|Y(f)|^2} df \quad (13)$$

5. SONUÇLAR

İlk adımda, MJHS modeline dayalı olarak Yarı-Aktif lineerleştirme yöntemi kullanılarak $1000 \mu m^2$ membran patch alanında eşik-altı gerilim gürültüsünün standart sapması, $x_{Na}=0.4, 0.6, 0.8$ ve 1 için ayrı ayrı elde edilmiş ve Şekil 2.a'da gösterilmiştir. Ayrıca, gerilim gürültüsünün güç spektrum yoğunluğu $x_{Na}=0.1, 0.5$ ve 1 için elde edilmiş ve Şekil 2.b'de gösterilmiştir. Eşik-altı gerilim gürültüsünün genliği, bloklanan sodyum kanal sayısı arttıkça azalmaktadır. Bloklanan sodyum kanal sayısı arttıkça, yani aktif sodyum kanal sayısı azaldıkça,

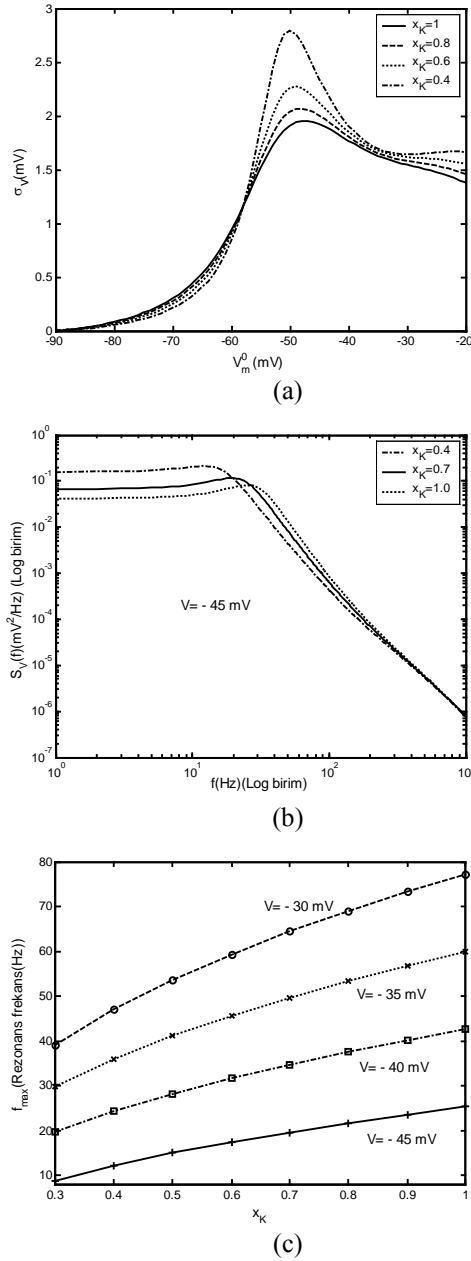
kesim frekansının arttığı Şekil 2.b'den görülmektedir. Son olarak farklı sürekli hal membran gerilimlerinde, Şekil 1'de verilen devrenin rezonans frekansları x_{Na} bloklaya katsayısına göre elde edilmiş ve Şekil 2.c'de gösterilmiştir. Rezonans frekansının membran gerilimi arttıkça arttığı, ancak bloklanan sodyum kanal sayısı arttıkça azaldığı görülmektedir.



Şekil 2. Sodyum kanallarının bloklanması ile gerilim gürültüsü arasındaki ilişki. Farklı bloklaya katsayıları için a) gerilim gürültüsünün standart sapması, b) güç spektrum yoğunluğu. c) Farklı membran gerilimleri için rezonans frekansı-bloklaya katsayısı ilişkisi.

İkinci adımda, eşik-altı gerilim gürültüsünün standart sapması, $x_K=0.4, 0.6, 0.8$ ve 1 için ayrı ayrı elde edilmiş ve Şekil 3.a'da gösterilmiştir. Eşik-altı gerilim

gürültüsünün genliği, bloklanan potasyum kanal sayısı arttıkça -90 mV ile -58 mV arasında azalmakta, -58 mV'dan daha küçük gerilimlerde ise artmaktadır.



Şekil 3. Potasyum kanallarının bloklanması ile gerilim gürültüsü arasındaki ilişki. Farklı bloklama katsayıları için a) gerilim gürültüsünün standart sapması, b) güç spektrum yoğunluğu. c) Farklı membran gerilimleri için rezonans frekansı-bloklama katsayısı ilişkisi.

Bu özellik $x_K=0.4, 0.7,$ ve 1 bloklama katsayıları için elde edilen ve Şekil 3. b'de gösterilen gerilim gürültüsünün güç spektrum yoğunluğunda da izlenmektedir. Ayrıca sodyum kanalındaki durumdan farklı olarak bloklanan potasyum sayısı azaldığında kesim frekansının arttığı görülmektedir. Son olarak farklı sürekli hal membran gerilimlerinde, Şekil 1'de verilen devrenin rezonans frekansları x_K bloklama

katsayısına göre elde edilmiş ve Şekil 3.c'de gösterilmiştir. Rezonans frekansının membran gerilimi arttıkça arttığı, ancak bloklanan potasyum kanal sayısı arttıkça azaldığı görülmektedir. Ancak bu artış miktarı sodyum kanallarının bloklanmasına göre daha büyük olmaktadır. Schmid ve arkadaşları [9] tarafından yapılan bir çalışmada blokamanın uyarılabilir membranlarda spike üretimine etkisi incelenmiş ve bloklanan sodyum kanal sayısı arttıkça kanal gürültü şiddetinin arttığı gösterilmiştir. Sodyum kanalları depolarizasyondan sorumlu olduğu ve bloklamadan dolayı aktif sodyum kanal sayısı azaldığı için bu durum, membran geriliminde eşik-altı dalgalanmaları gücünün azalması yönünde etki etmektedir (Şekil 2.a). Potasyum kanallarının azaltılması durumunda ise $x_K=0.5490$ değerine kadar önemli değişim gözlenmemiş, ancak x_K arttıkça, yani bloklanan potasyum kanal sayısı azaldıkça spike'lar arası sürenin arttığı gözlenmiştir [9]. Bu durum, -58 mV'un üzerindeki membran gerilimlerinde eşik-altı dalgalanmaları gücünün azalması yönünde etki etmiştir (Şekil 3.a)

KAYNAKLAR

- [1] Hodgkin A.L., Huxley A.F., A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, J. PHYSIOL, Vol 117, pp 500–544, 1952.
- [2] Neher E., Sakmann B., Single-Channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibers, J. STAT. PHYS., Vol 60, pp 799-802, 1976.
- [3] DeFelice L.J., Introduction to Membrane Noise, PLENUM PRESS, New York, 1981.
- [4] Lecar H., Nossal R., Theory of threshold fluctuations in nerves. Relationships between electrical noise and fluctuations in axon firing, BIOPHYS. J, Vol 11, pp 1048–1067, 1971(a)
- [5] Lecar H., Nossal R., Theory of threshold fluctuations in nerves.II. Analysis of various sources of membrane noise, BIOPHYS. J, Vol 11, pp 1068–1084, 1971(b)
- [6] Koch C., Cable theory in neurons with active, linearized membranes, BIOL. CYBERN, Vol 50, pp 15–33, 1984.
- [7] Steinmetz N.P., Manwani A., Koch C., Subthreshold voltage noise due to channel fluctuations in active neuronal membranes. JOURNAL OF COMPUTATIONAL NEUROSCIENCE, Vol 9, pp133-148, 2000.
- [8] Mainen Z.F., Georges J., Huguenard J.R., Sejnowski J., A model of spike initiation in neocortical pyramidal neurons, NEURON, Vol 15, pp 1427-1439, 1995.
- [9] Schmid G., Guychuk I., Hanggi P., Controlling the spiking activity in excitable membranes via poisoning, PHYSICA A, Vol 344, pp 665-670, 2004.