İYONİK KANAL AKTİVASYON VE İNAKTİVASYON KAPILARININ KİNETİK DENKLEMLERİ İÇİN YENİ BİR YAKLAŞIM

Mahmut ÖZER[1] **Rıza ERDEM**[2]

[1]Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü, 67100 Zonguldak
[2]Gazi Osmanpaşa Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Fizik Bölümü, 60100 Tokat

[1]mahmutozer2002@yahoo.com

Anahtar sözcükler: İyonik Kanal, Aktivasyon Kapısı, İnaktivasyon Kapısı

ABSTRACT

Dynamics of a voltage-gated ionic channel is modeled by conventional Hodgkin-Huxley mathematical formalism. In that formalism, dynamics of the ionic channel activation and inactivation gates is modeled by first-order differential equation dependent on gate variable and membrane potential. In this study, kinetic equations of the activation and inactivation gates are expressed in the sense of Onsager's theory of irreversible thermodynamics treating activation and inactivation gates as order parameters.. It's found that the kinetic equations are characterized by two relaxation times. Further, it's shown that the obtained relaxation times are same with Hodgkin-Huxley mathematical formalism.

1. GİRİŞ

Uyarılabilir membranlar nöronal bilgi işlemede temel bir rol oynamaktadır. Gerçekçi bir nöronal yapının modellenmesi, nöronal fonksiyonları anlama bakımından büyük bir öneme sahiptir. Bu bağlamda modern nörobiyolojinin yöntemleri *Hodgkin* ve *Huxley* (H-H) tarafından önemli bir şekilde etkilenmiştir. H-H, mürekkep balığı dev aksonunda iki tip gerilim-kapılı iyon kanalını tanımlayan matematiksel denklemleri türettiler [1]. Araştırmacılar başka nöronal yapıları modellemek için genellikle, birleşik dört-boyutlu doğrusal olmayan diferansiyel denklemlerden oluşan H-H modelini kullandılar [2]. Matematiksel modelleri, özellikle sinir uyarılmasının zamana-bağlı davranışını anlama açısından kullanışlı olmuştur [3]. Bu nedenle H-H modeli, gerilime-bağlı iyon kanallarının dinamiğini tanımlamak için hala kullanılmaktadır [4-6]. *Clay* [7] mürekkep balığı dev aksonunun membran potansiyeli için iyileştirilmiş bir model önermesine rağmen, H-H modeli nöronların iletkenliğe dayalı modeli için bir paradigma olmayı sürdürmektedir.

H-H modeli dinamiğinin çeşitli özellikleri geniş bir şekilde incelenmiştir. *Holden* ve *Yoda* [8], H-H modelini kullanarak özgül kanal yoğunluğunun bir dallanma (bifurcation) parametresi olarak davranabildiğini ve uyarılabilir membranların uyarılabilirliklerini ve özritmini kontrol edebildiğini gösterdiler. Ayrıca başka bir çalışmada H-H denklemlerinin sayısal çözümlerini kullanarak kanal yoğunluğunun membran potansiyelinin kararlılığı ve uygulanan akımlara tepkisi üzerindeki etkisini araştırdılar [9]. *Aihara* ve *Matsumoto* [10], H-H denklemlerinin sayısal çözümlerini inceleyerek denklemler sisteminin kararlı sürekli-hallere ek olarak kararlı bir limit çevrim, iki kararsız denge noktası ve bir sonuşurda (asymptotically) kararlı denge noktası içeren karmaşık bir dallanma yapısına sahip olduğunu gösterdiler. *Kaplan ve arkadaşları* [11], periyodik olarak uyarılan mürekkep balığı dev aksonunda eşik altı dinamiği incelemişler ve eşik altı cevapların, aksiyon potansiyellerinin karmaşık dönemsiz (aperiodic) ardışımlar (sequences) üretmede çok önemli rol oynadığını göstermişlerdir. *Özer* [12], mürekkep balığı dev aksonunun sinusoidal uyarmaya cevabını analiz ederek yüksek frekanslı uyartımın daha küçük membran potansiyel osilasyonlarına neden olduğunu gösterdi. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada *Doi* ve *Kumagai* [13], değiştirilmiş H-H modelinde kaotik çekenlerin varolduğunu gösterdi.

Bu çalışmada bir iyonik kanalın aktivasyon ve inaktivasyon kapıları düzen parametreleri olarak ele alınarak *Onsager* tersinmez termodinamik teoremi bağlamında aktivasyon ve inaktivasyon kapılarının farklı kinetik denklemleri elde edilmekte ve bu kinetik denklemler kullanılarak elde edilen gevşeme (relaxation) sürelerinin H-H denklemlerinde ifade edilen ile aynı olduğu gösterilmektedir.

2. İYONİK AKIM H-H MATEMATİKSEL MODELİ

H-H matematiksel modelinde, her bir iyon kanalının bir veya daha fazla bağımsız kapıya sahip olduğu varsayılmaktadır. Kapılar, açık ve kapalı olacak şekilde sadece iki durumun birisinde bulunmaktadır. Kapılama (gating) , bir kapının açılma ve kapanmasını tanımlamak için kullanılmaktadır. Bir iyon kanalının açık olabilmesi için kapılarının tümü açık durumda olmalıdır.

Bu varsayımlar altında özdeş iyon kanalları popülasyonuna sahip bir iyon kanal tipi için makroskopik iletkenlik H-H modelinde

$$G_X(v,t) = g_X m^p(v,t) h^q(v,t) \quad (1)$$

Burada m ve h sırasıyla aktivasyon ve inaktivasyon kapılarının gerilime bağlı açık durumda olma olasılığını göstermektedir. g_x tüm kapılar açık olduğundaki maksimum kanal iletkenliğini, p aktivasyon kapı sayısını ve q inaktivasyon kapı sayısını göstermektedir.

Açık ve kapalı durumlar arasındaki geçişler birinci-dereceden diferansiyel denklemlerle modellenmektedir:

$$\frac{dm}{dt} = \left[\alpha_m(v)(1-m) - \beta_m(v)m\right] = \frac{m_\infty(v) - m}{\tau_m(v)} \quad (2)$$

$$\frac{dh}{dt} = \left[\alpha_h(v)(1-h) - \beta_h(v)h\right] = \frac{h_\infty(v) - h}{\tau_h(v)} \quad (3)$$

Burada α ve β gerilime bağlı hız fonksiyonlarıdır. (2) ve (3) denklemleri, kapalı aktivasyon kapısı *(1-m)* ve inaktivasyon kapısı *(1-h)* nın sırasıyla $\alpha_m(v)$ ve $\alpha_h(v)$ hızlarında açıldıklarını; ve açık aktivasyon kapısı m ve inaktivasyon kapısı h ın da sırasıyla $\beta_m(v)$ ve $\beta_h(v)$ hızlarında kapandıklarını göstermektedir. m_∞ ve h_∞ sırasıyla sürekli-hal aktivasyon ve inaktivasyon değerlerini göstermektedir. Sürekli-hal eğrileri sigmoidal şekilli olup aktivasyon için 0'dan 1'e yükselmekte, inaktivasyon için 1'den 0'a düşmektedir. τ_m ve τ_h sürekli-hal değerine ulaşmak için sırasıyla aktivasyon ve inaktivasyon zaman sabitleridir ve aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır:

$$m_\infty(v) = \frac{\alpha_m(v)}{\alpha_m(v) + \beta_m(v)} \quad (4a)$$

$$h_\infty(v) = \frac{\alpha_h(v)}{\alpha_h(v) + \beta_h(v)} \quad (4b)$$

$$\tau_m(v) = \frac{1}{\alpha_m(v) + \beta_m(v)} \quad (5a)$$

$$\tau_h(v) = \frac{1}{\alpha_h(v) + \beta_h(v)} \quad (5b)$$

3. KİNETİK DENKLEMLER VE GEVŞEME SÜRELERİ

Bu kısımda, bir iyon kanalının aktivasyon ve inaktivasyon kapıları için denge (equilibrium) değerlerine göre yeni kinetik denklemleri, *Onsager* [14] tarafından türetilen Onsager Resiprosite Teoremi (ORT) bağlamında türetilmektedir. ORT çok sayıda taşıma ve tersinmez işlemlere başarılı bir şekilde uygulanmıştır [15-18].

ORT'ye göre sistem parametrelerinin denge değerleri, sistemin Helmholtz serbest enerjisi (F) minimum yapılarak belirlenmektedir. Sistem dengede olmadığında, F'in sistem parametrelerine göre türevleri sıfıra eşit olmamakta, ve parametrelerde değişimlere neden olan genelleştirilmiş kuvvetler olarak değerlendirilmektedir. Parametrelerde denge değerlerinden sapmalar küçük ise, genelleştirilmiş kuvvetler ve neden oldukları akılar arasındaki ilişkilerin doğrusal olduğu varsayılmaktadır. Denge civarındaki durumlardan gevşeme (relaxation), bu doğrusal ilişkiler çözülerek elde edilmektedir.

Örneğimizde iki düzen parametresine sahibiz: *m* aktivasyon kapısı ve *h* inaktivasyon kapısı. Sistemimiz iki-boyutlu bir durum vektörü ile

$$\begin{bmatrix} \dot{m} \\ \dot{h} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} f_1(m) \\ f_2(h) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \alpha_m(1-m) - \beta_m m \\ \alpha_h(1-h) - \beta_h h \end{bmatrix} \quad (6)$$

olarak tanımlanabilmektedir. H-H modelinde kapılar bağımsız olarak ele alındıkları için (6) denkleminde görüldüğü gibi aktivasyon ve inaktivasyon kapısı düzen parametreleri arasında kuplaj yoktur. $f_1(m)$ ve $f_2(h)$ fonksiyonları (m_0 , h_0) denge noktası civarında Taylor serisine açıldıklarında $f_1(m_0)=0$ ve $f_2(h_0)=0$ olduğu için

$$\begin{bmatrix} \dot{m} \\ \dot{h} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -(\alpha_m + \beta_m) & 0 \\ 0 & -(\alpha_h + \beta_h) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} m - m_0 \\ h - h_0 \end{bmatrix} \quad (7)$$

elde edilmektedir. (7) denklemi (m_0 , h_0) denge noktası civarında doğrusallaştırılmış sistemi tanımlamaktadır. (7) denkleminin sağ tarafındaki (m-m_0) ve (h-h_0) sırasıyla m_0 *ve* h_0 denge değerlerinden sapmaları göstermektedir.

Gevşeme (relaxation) sürelerini elde etmek için (7) denkleminde verilen doğrusallaştırılmış denklemler için $e^{-t/\tau}$ formuna sahip bir çözüm varsayılmakta [19] ve aşağıdaki denklem elde edilmektedir:

$$\begin{vmatrix} \tau^{-1}-(\alpha_m+\beta_m) & 0 \\ 0 & \tau^{-1}-(\alpha_h+\beta_h) \end{vmatrix} = 0 \quad (8)$$

(8) denklemi aşağıdaki kuadratik formu vermektedir:

$$\tau^2 - \frac{\left((\alpha_m+\beta_m)+(\alpha_h+\beta_h)\right)}{(\alpha_m+\beta_m)(\alpha_h+\beta_h)}\tau + \frac{1}{(\alpha_m+\beta_m)(\alpha_h+\beta_h)} = 0 \quad (9)$$

(9) denkleminin kökleri aşağıdaki şekilde iki adet gevşeme süresi vermektedir:

$$\tau_1 = \frac{1}{(\alpha_m+\beta_m)} \quad (10a)$$

$$\tau_2 = \frac{1}{(\alpha_h+\beta_h)} \quad (10b)$$

Elde edilen (10a) ve (10b) denklemleri sırasıyla (5a) ve (5b) denklemlerine eşittir. Sonuç olarak ORT ile verilen yaklaşım kullanarak (5a) ve (5b) denklemleri ile verilen aynı zaman sabitleri elde edilmiştir.

4. SONUÇ

Bu çalışmada iyonik kanal aktivasyon ve inaktivasyon kapıları düzen parametreleri olarak ele alınarak, Onsager Resiprosite Teoremi (ORT) bağlamında aktivasyon ve inaktivasyon kapıları için denge değerlerini içeren alternatif kinetik denklemler elde edilmiştir. Bu kinetik denklemler kullanılarak elde edilen gevşeme (relaxation) sürelerinin H-H modelinde verilenler ile aynı olduğu gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

[1] Hodgkin A. L., Huxley A. F., A Quantitative Description of Membrane Current and its Application to Conduction and Excitation in Nerve, J. PHYSIOLOGY (LOND.), Vol. 117, pp. 500-544, 1952.

[2] Yamada W. M., Koch C., Adams P. R., Multiple Channels and Calcium Dynamics, In: C. Koch and I. Segev, eds. *Methods in Neuronal Modeling: From Ions to Networks*, 2nd ed., pp. 137-170, MIT Press, Cambridge, Mass., 1998.

[3] Aihara K., Matsumoto G., Temporally coherent organization and instabilities in squid giant axons, J. THEOR. BIOL., Vol. 95, pp. 697-720, 1982.

[4] Belluzzi O., Sacchi O., A Five-conductance model of the action potential in the rat sympathetic neurone, PROG. BIOPHYS. MOLEC. BIOL., Vol. 55, pp. 1-30, 1991.

[5] Sacchi O., Belluzzi O., Canella R. , Fesce R., A Model of Signal Processing at a Mammalian Sympathetic Neurone, J. NEUROSCI. METH., Vol. 80, pp. 171-180, 1998.

[6] Mandelblat Y., Etzion Y., Grossman Y., Golomb D., Period doubling of calcium spike firing in a model of Purkinje cell dendrite, J. COMPUT. NEUROSCI., Vol. 11, pp. 43-62, 2001.

[7] Clay J. R., Excitability of the Squid giant axon revisited, J. NEUROPHYS., Vol. 80, pp. 903-913, 1998.

[8] Holden A. V., Yoda M., Ionic Channel Density of Excitable Membranes can act as a Bifurcation Parameter, BIOL. CYBERN., Vol. 42, pp. 29-38, 1981.

[9] Holden A. V., Yoda M., The Effects of ionic Channel Density on Neuronal Function, J. THEOR. NEUROBIOL., Vol. 1, pp. 60-81, 1981.

[10] Aihara K., Matsumoto G., Two Stable Steady States in the Hodgkin-Huxley Axons, J. BIOPHYS. , Vol. 41, pp. 87-89, 1983.

[11] Kaplan D. T., Clay J. R., Manning T., Glass L., Guevara M. R., Shrier A., Subthreshold dynamics in periodically stimulated squid giant axons, PHYS. REV. LETT., Vol. 76, Iss 21, pp. 4074-4077, 1996.

[12] Özer M., Analysis of Axonal Response to Sinusoidal Stimulation Based on squid Giant Axon, Proc ELECO'2001 International Conference on Electrical and Electronics Engineering, pp. 342-344, Bursa, Turkey.

[13] Doi, S., Kumagai, S., Nonlinear dynamics of small-scale neural biophysical networks, In: Biophysical Neural Networks, Mary Ann Liebert, Inc., 2001.

[14] Onsager L., Reciprocal Relaxations in Irreversible Processes.I., PHYS. REV., Vol. 37, pp. 405-426, 1931.

[15] Kaplan T., Aziz M. J., Gray L. J., Application of Onsager's Reciprocity Relations to Interface Motion During Phase Transformations, J. CHEM. PHYS., Vol. 90, pp. 1133-1140, 1989.

[16] Kaplan T., Aziz M. J., Gray L. J., Restricted Applicability of Onsager's Reciprocity Relations to Models of Interface Motion, J. CHEM. PHYS., Vol. 99, pp. 8031-8037, 1993.

[17] Van Kampen N. G., Onsager relations for transport in inhomogeneous media, J. STAT. PHYS., Vol. 63, pp. 1019, 1991.

[18] Sharipov F., Onsager-Casimir reciprocity relation for gyrothermal effect with polyatomic gases, PHYS. REV. E, Vol. 59, Iss 5, pp. 5128-5132, 1999.

[19] Erdem R., Keskin M., Theory of Relaxation Phenomena in a Spin-1 Ising System near the second-Order Phase Transition Point, PHYS. STAT. SOL.(B), Vol. 225, Iss 1, pp. 145-155, 2001.