

STOKASTİK NÖRON MODELLERİNİN SIMULINK İLE BENZETİMİ

Şefik CİNAL¹, Nuri Hakan EKMEKÇİ², Mahmut ÖZER³

^{1,2,3}Elektrik Elektronik Müh. Bölümü
Mühendislik Fakültesi

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, 67100, Zonguldak

¹e-posta: sefikcinal@yahoo.com

²e-posta: nhekmekci@yahoo.com

³e-posta: mahmutozer2002@yahoo.com

Anahtar sözcükler: Stokastik nöron modelleme, Hodgkin-Huxley model, Matlab Simulink

ÖZET

Bu çalışmada, kanal gürültüsü ve sinaptik gürültü içeren nöron membran modelinin MATLAB 6.5 Simulink programı kullanılarak benzetimi sunulmaktadır. Bu benzetim ile sodyum, potasyum ve kaçak iyon kanalına sahip, uyarılabilir nöron membranı modellenilebilmekte ve akım-kenetleme deneyleri gerçekleştirilebilmektedir. Gerçeklenen benzetim programı ile kullanıcı istenilen nöron modelini kanalların stokastik davranışlarını içerecek şekilde oluşturabilmekte ve modelde diğer nöronlardan kaynaklanan sinaptik gürültünün etkisini inceleyebilmektedir. Ayrıca MATLAB 6.5 GUI (Graphical User Interface) kullanılarak oluşturulan ara yüz ile nöron modeline ait parametrelerin kolaylıkla değiştirilebilmesine olanak sağlanmaktadır. Kullanıcının GUI arayüzü ile tanımladığı nöron modeli simulink blok diyagramları kullanılarak sabit zaman adımlarında beş değişik yöntem kullanılarak sayısal olarak çözülmektedir. Model değişkenlerinin zamana göre değişimleri ara yüz kullanılarak grafiksel olarak kolaylıkla elde edilebilmektedir.

1. GİRİŞ

Biyolojik nöron modellerin bilgisayar benzetimleri, sinir sisteminin fizyolojisi ve fonksiyonlarının anlaşılması bakımından araştırmacılar için oldukça önemli araçlardır. Bu bağlamda, Nodus [1], Neurosim [2], Neuron [3], Genesis [4] gibi bir çok bilgisayar yazılımı paketleri nöron modellemesi için geliştirilmiştir. Apple Macintosh (TM) bilgisayarlarında çalışan Nodus yazılımı nöronlar ve küçük sinir ağlarının elektriksel davranışlarını simüle etmek için tasarlanmıştır. Neurosim, eğitim amaçlı bir yazılım olup temel ve orta düzeyde nörofizyoloji öğretimi için kullanılan birçok program içermektedir. Diğer yazılımlar uzman kullanıcılar için tek nöron ve büyük sinir ağlarının karmaşık modellerinin simülasyonunu desteklemektedir. Neuron ve Genesis yazılımları UNIX ortamında geliştirilmişlerdir, ancak Neuron yazılımı daha sonra MS-WINDOWS ve MAC-OS işletim sistemlerine uyarlanmıştır. Bunların karşılaştırmalı analizleri De Schutter tarafından yapılmıştır [5]. Basit biyolojik modellerin çözümü

için anlaşılması kolay bir yöntem, Microsoft Excel çalışma tablosu kullanılarak Brown tarafından ucuz bir seçenek olarak sunulmuştur [6]. Son zamanlarda tek-bölmeli nöronların esnek olarak modellenilebilmesi için Özer ve arkadaşları tarafından Yalzer isimli bir bilgisayar yazılımı geliştirilmiştir [7].

Bu çalışmada, tek-bölmeli nöron modelinin benzetimi için MATLAB 6.5 Simulink programı kullanılarak geliştirilen model sunulmaktadır. Geliştirilen simulink modeli ile sodyum, potasyum ve kaçak iyon kanalına sahip membranın dinamik davranışı incelenebilmektedir. Kullanıcı tarafından tanımlanan nöron modeline ait potansiyel, kanal iletkenlikleri ve akımları, gerilim kontrollü iyon kanallarına ait aktivasyon ve inaktivasyon değişkenleri deterministik ve stokastik modelleme koşulları altında incelenebilmektedir.

2. HODGKIN - HUXLEY MATEMATİKSEL MODELİ

Gerilim-kontrollü iyon kanalları, nöronlarda elektriksel sinyallerin üretilmesi ve yayılmasında önemli işlevlere sahiptirler. Bu iyon kanallarından akan akımların deterministik modeli Hodgkin-Huxley (H-H) tarafından geliştirilmiştir [8]. Özdeş iyon kanalları topluluğunda bir iyon kanalının makroskopik iletkenliği

$$G_i(V,t) = g_{\max,i} m^p(V,t) h^q(V,t) \quad (1)$$

şeklinde tanımlanmaktadır, burada m ve h sırasıyla aktivasyon ve inaktivasyon kapılarının gerilime bağlı açık durumda bulunma olasılıklarını, V membran gerilimini, $g_{\max,i}$ iyon kanalında tüm kapılar açık durumda iken iyon kanalının maksimum iletkenliğini, p aktivasyon kapılarının sayısını ve q inaktivasyon kapılarının sayısını göstermektedir. Aktivasyon ve inaktivasyon kapılarının zamana bağlı açık olma olasılıkları, birinci-dereceden diferansiyel denklem ile modellenmektedir:

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

$\alpha(V)$ ve $\beta(V)$ hız fonksiyonları membran gerilimine bağlıdır. Nöron modelinde içerilen hızlı sodyum kanal iletkenliği aşağıdaki gibi modellenmektedir:

$$G_{Na} = g_{\max,Na} m^3 h \quad (3)$$

burada mS/cm^2 dir. Gecikmeli doğrultucu potasyum kanalının iletkenliği ise,

$$G_K = g_{\max,K} n^4 \quad (4)$$

olarak modellenmektedir. Burada $g_{\max,K} = 36$ mS/cm^2 dir.

İyon akımlarının toplamı aşağıdaki biçimde ifade edilmektedir:

$$I_{ion} = \sum_i G_i (V - E_i) \quad (5)$$

burada E_i Nernst denge gerilimidir.

Simülasyon, tek-bölmeli nöron modeline dayalı olarak gerçekleştirilmektedir. Tek-bölmeli nöron modelinde akım-denge denklemi

$$C_m \frac{dV}{dt} + I_{ion} = I_{inject} \quad (6)$$

şeklinde tanımlanmaktadır, burada C_m ve I_{inject} sırasıyla membran kapasitesini ve dışardan uygulanan akımı göstermektedir. Membran gerilimindeki değişim ise

$$\frac{dV}{dt} = \frac{1}{C_m} [I_{inject} - I_{ion}] = \frac{I_{total}}{C_m} \quad (7)$$

şeklinde tanımlanmaktadır.

3. STOKASTİK HODGKIN-HUXLEY MODELİ

Hodgkin-Huxley tarafından geliştirilen modelde iyon kanallarının stokastik açılıp kapanmaları göz ardı edilmiştir. Gerçekte iyon kanallarının açılıp kapanmalarında dalgalanma meydana gelmekte ve bu dalgalanma dinamik davranışı etkilemektedir. Bu dalgalanma miktarı çok sayıda iyon kanalı bulunması durumunda, yani büyük alana sahip bir membran söz konusu olduğunda, ihmal edilebilecek seviyeye düşmekte ve dinamik davranış deterministik model ile tanımlanabilmektedir. Bu nedenle Hodgkin-Huxley deterministik modeli sadece büyük boyuttaki membranlar için geçerli olmaktadır.

Hodgkin-Huxley modelinin stokastik versiyonu DeFelice ve arkadaşları tarafından ortaya konulmuştur [9]. Bu çalışmaların sonucunda kanal

gürültüsünün nöronların dinamiklerini önemli ölçüde etkilediği gösterilmiştir. Ancak bu teorik modeller oldukça karmaşık ve uzun nümerik benzetimler gerektirmektedir. Bu nedenle bu çalışmada işlemleri basitleştirmek amacı ile m , n ve h değişkenlerinin değişim hızı denklemleri için aşağıda verilen Langevin versiyonları kullanılmaktadır [10]:

$$\frac{dx}{dt} = \alpha_x (1-x) - \beta_x x + \zeta_x(t); \quad x = m, h, n \quad (8)$$

şeklinde dir. Burada $\zeta_x(t)$ birbirinden bağımsız, sıfır ortalama değerine sahip beyaz Gauss gürültüsünü göstermektedir. Bu gürültü bileşenlerinin özilişki fonksiyonları kanal sayısına bağımlı olup aşağıdaki denklemlerle verilmektedir:

$$\langle \zeta_m(t) \zeta_m(t') \rangle = \frac{2\alpha_m \beta_m}{N_{Na} (\alpha_m + \beta_m)} \delta(t - t') \quad (9)$$

$$\langle \zeta_n(t) \zeta_n(t') \rangle = \frac{2\alpha_n \beta_n}{N_K (\alpha_n + \beta_n)} \delta(t - t') \quad (10)$$

$$\langle \zeta_h(t) \zeta_h(t') \rangle = \frac{2\alpha_h \beta_h}{N_{Na} (\alpha_h + \beta_h)} \delta(t - t') \quad (11)$$

Bu denklemlerin nümerik çözümü sonucu elde edilen m , n ve h değerlerinin $[0, 1]$ aralığında kalması gerekmektedir. Bu değerler $[0, 1]$ aralığında sınırlandırılmıştır. Sodyum ve potasyum kanal sayıları membran alanına bağlıdır. Homojen iyon kanal yoğunluğu varsayımı altında kanal sayıları aşağıdaki şekilde ifade edilmektedir:

$$N_{Na} = \rho_{Na} S, \quad N_K = \rho_K S \quad (12)$$

burada ρ_{Na} ve ρ_K sırasıyla sodyum ve potasyum kanal yoğunluğu olup değerleri sırasıyla 60 $kanal/\mu m^2$ ve 18 $kanal/\mu m^2$ 'dir. S toplam membran alanını, N_{Na} ve N_K membrandaki toplam sodyum ve potasyum kanal sayısını göstermektedir.

4. BENZETİM PROGRAMININ YAPISAL BLOKLARI

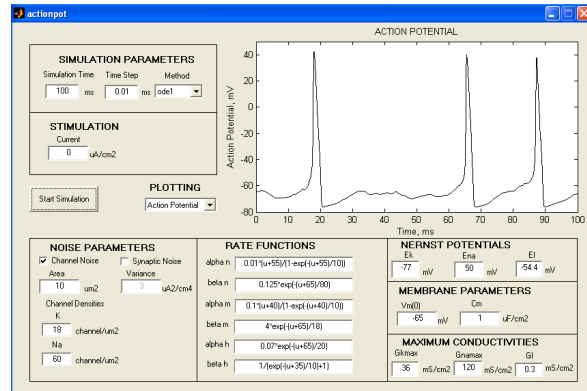
Geliştirilen benzetim programı MATLAB 6.5 SIMULINK paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiş ve GUI ara yüzü eklenerek benzetime esneklik sağlanmıştır. Membran geriliminin dinamik davranış tanımlayan (7) eşitliği benzetimin temelini oluşturmakta olup Şekil 1. de gösterilen blok diyagramı ile modellenmektedir.

, *Channel Densities* ve/veya *Synaptic Noise* alanları aktif hale gelmekte ve kullanıcı istediği membran alanını (μm^2), kanal yoğunluklarını (kanal/ μm^2) ve sinaptik gürültünün varyans değerini ($\mu\text{A}^2/\text{cm}^4$) girebilmektedir.

RATE FUNCTIONS menüsü ile iyon kanallarına ait hız fonksiyonlarının matematiksel ifadeleri girilebilmektedir. *MEMBRANE PARAMETERS* ve *NERNST POTENTIALS* alt bölümleri ile membran dinlenme potansiyeli (mV), birim alandaki hücre zarının kapasitans değeri ($\mu\text{F}/\text{cm}^2$) ve iyon kanallarına ait Nernst potansiyel değerleri girilebilmektedir. *MAXIMUM CONDUCTIVITIES* menüsü ile tanımlanan iyon kanallarının maksimum iletkenlik değerleri (mS/cm^2) girilmektedir.

4. SONUÇLAR

Bu kısımda MATLAB 6.5 SIMULINK paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiş ve GUI arayüzü eklenerek esneklik sağlanmış olan benzetim programı kullanılarak elde edilen bazı benzetim örnekleri sunulmaktadır. Stokastik nöron modeline dışardan bir uyartım uygulanmadığı durumda $10 \mu\text{m}^2$ membran alanı için membran potansiyelinin değişimi elde edilmiş ve Şekil 6'da gösterilmiştir.

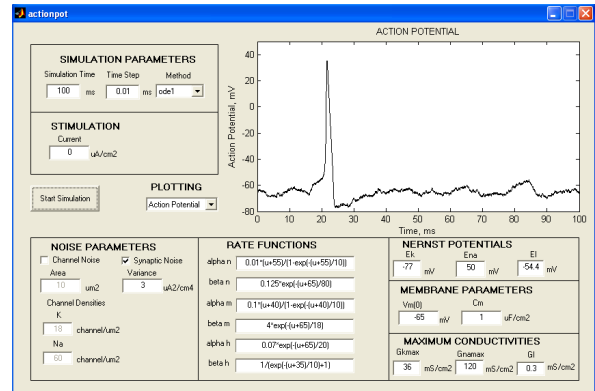


Şekil 6. Uyartım olmadığı durumda $10 \mu\text{m}^2$ membran alanı için kanal gürültüsünün etkisi.

H-H deterministik modelinde dışardan bir uyartım olmadığında nöron ateşleme yapmamakta ve dinlenme potansiyelini korumaktadır. Ancak Şekil 6'da görüldüğü gibi stokastik model kullanıldığında, yani kanal gürültüleri ilave edildiğinde, herhangi bir uyartım olmasa dahi küçük membran alanları için nöron kendiliğinden ateşlemekte ve aksiyon potansiyelleri üretmektedir.

Deterministik nöron modeline dışardan bir uyartım uygulanmadığı, ancak sinaptik gürültünün eklendiği durumda $10 \mu\text{m}^2$ membran alanı için membran potansiyelinin değişimi elde edilmiş ve Şekil 7'de gösterilmiştir. Bu durumda kanal gürültüleri modelden çıkartılmış (deterministik model), ancak varyans değeri $3 \mu\text{A}^2/\text{cm}^4$ olan sinaptik gürültü ilave edilmiştir. Nöronun yine kendiliğinden ateşlediği,

ayrıca eşik-altı gerilim dalgalanmalarının arttığı görülmektedir.



Şekil 7. Uyartım olmadığı durumda varyans değeri $3 \mu\text{A}^2/\text{cm}^4$ olan sinaptik gürültünün etkisi.

KAYNAKLAR

- [1] De Schutter, E., Computer Software for development and simulation of compartmental models of neurons, COMPUT. BIOL. MED., Vol 19, pp 71-81, 1989.
- [2] Revest, P., Neurosim for Windows, TRENDS NEUROSCI., Vol. 18, pp 556, 1995.
- [3] Hines, M. L., Carnevale, N. T., The NEURON simulation environment, NEURAL COMPUT., Vol 9, pp 1179-1209, 1997.
- [4] Bower, J. M., Beeman, D., The Book of Genesis, Springer, Berlin, 1995.
- [5] De Schutter, E., A consumer guide to neuronal modeling software, TRENDS NEUROSCI., Vol 15, pp 462-464, 1992.
- [6] Brown, A. M., A methodology for simulating biological systems using Microsoft Excel, COMPUT. METHODS PROG. BIOMEDICINE, Vol 58, pp 181-190, 1999.
- [7] Ozer, M., Isler Y., Ozer H., "A computer software for simulating single-compartmental model of neurons," COMPUT. METHODS PROG. BIOMEDICINE, Vol 75, pp 51-57, 2004.
- [8] Hodgkin, A. L., Huxley, A. F., Katz, B., Measurements of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of Loligo, J. PHYSIOL. (LOND.), Vol 116, pp 424-448, 1952.
- [9] DeFelice L.J., and Isaac A., Chaotic States In a Random World: Relationship Between the Nonlinear Differential Equations of Excitability and the Stochastic Properties of Ion Channels, J. STAT. PHYS., Vol 70, pp 339-354, 1993.
- [10] Fox F.R. and, Lu Y., Emergent Collective Behaviour in Globally Coupled Independently Stochastic Ion Channels, PHY. REV. E, Vol 49(4), pp 3421-3431, 1994.