

SICAKLIĞIN STOKASTİK İYON KANALLARI İÇEREN NÖRON DİNAMİKLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Ş. Nihal AĞAOĞLU¹

Mahmut ÖZER²

^{1,2}Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü

Mühendislik Fakültesi

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, 67100, Zonguldak

¹e-posta: nihal_agaoglu@yahoo.com

²e-posta: mahmutozer2002@yahoo.com

Anahtar sözcükler: İyon Kanalları, Hodgkin-Huxley Modeli, Jung-Shuai Algoritması, Sıcaklık

ABSTRACT

Excitable membranes generate electrical signals and propagate them due to voltage-gated ion channels. In this paper, we investigate the effect of patch temperature on the dynamics of the neuron including stochastic ion channels and introduce stochastic version of Hodgkin-Huxley model. We use the Jung-Shuai simulation algorithm for modelling the stochastic behaviour of the channels. We observed that, under moderate patch size, the mean interspike interval of membrane potential first decreases by reaching a minimum and then increases with increasing patch temperature. We also observed that, resonance is appeared for moderate patch sizes. Consequently, the obtained results show that, membrane patch size and temperature are two important parameters of the dynamics of the neuronal model.

1. GİRİŞ

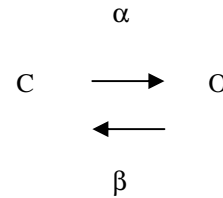
İyon kanalları, elektriksel işaretlerin üretilmesinde ve yayılmasında önemli bir role sahiptir. İyonların kanallar içindeki akışını incelemek için Hodgkin ve Huxley tarafından makroskobik bir model geliştirilmiştir [1]. Bu modelde, kanalların stokastik açılma ve kapanma özelliği dikkate alınmamıştır. Gerilim-kapılı iyon kanallarının ilk matematiksel modelini sağlayan Hodgkin-Huxley modeli, membran potansiyel dinamiğini, sadece kanal iletkenlik dalgalanmalarının ihmal edilebilir olduğu çok büyük membran patch boyutları için doğru bir şekilde tanımlayabilmekte olup deterministik bir yaklaşım sağlamaktadır. Lecar ve Nossal, iyon kanal gürültüsü ile eşğin sabit olmaması (bağıl dağılıma sahip olması) arasındaki analitik ilişkiyi elde etmiştir [2,3]. Bu teorik açıklama, Ranvier düğümünde yapılan deneysel çalışma ile Sigworth tarafından doğrulanmış ve kanal gürültüsünün deterministik olmayan nöron eşiklerini açıklamak için yeterli olduğunu göstermiştir [4]. Neher ve Sakmann [5] tarafından geliştirilen gerilim kenetleme tekniği ile yalnızca bir iyon kanalı üzerinden geçen akım ölçülmüştür. Bu deneysel teknik ile elde edilen sonuçlar da iyon kanalının

temelde rasgele açılıp kapanan stokastik bir eleman olduğu anlaşılmıştır.

Bu çalışmada sıcaklığın stokastik iyon kanalları içeren nöron dinamikleri üzerindeki etkisi incelenmektedir. İyon kanallarının stokastik davranışı, sisteme belirli seviyede iç gürültü sokmaktadır. Kanal gürültüsünün sisteme etkisi, farklı benzetim algoritmaları kullanılarak incelenebilmektedir. Bu çalışmada kanal gürültüsünün etkileri, Jung-Shuai stokastik iyon kanal benzetim algoritması kullanılarak modele dahil edilmiştir.

2. JUNG-SHUAI STOKASTİK İYON KANAL BENZETİM ALGORİTMASI

Jung-Shuai (JS) algoritması, her bir kanalın durumunu her bir zaman artırımındaki kanal kapı parçacıklarının durumlarına dayalı olarak belirlediği için, kanal-durum-izleme (Channel-State-Tracking, CST) algoritması olarak adlandırılmaktadır [6]. JS algoritması parçacık durum temelli bir algoritmadır. Kanalların ve kapıların simülasyonu için, tüm parçacıkların açık (O) ve kapalı (C) olma durumları gerilim bağımlı açılma ve kapanma oranlarıyla birlikte Markov prosesine göre Şekil-1'deki gibi modellenmektedir.



Şekil-1. İki Durumlu Kanalın Kinetik Şeması

Şekil-1'de α kapalı durumdan açık duruma, β ise açık durumdan kapalı duruma geçiş hız fonksiyonlarını göstermektedir. Her bir kanal için dört farklı kapı parçacık değişkeni kullanılmakta olup potasyum kanalları $n_1(i)$, $n_2(i)$, $n_3(i)$, $n_4(i)$ ($i = 1, 2, \dots, N_K$) ve sodyum kanalları ise $m_1(i)$,

$m_2(i)$, $m_3(i)$, $h_1(i)$ ($i=1,2,\dots,N_{Na}$) ile ifade edilmektedir. Herhangi bir andaki potasyum ve sodyum açık kanal sayıları ise

$$Q_K = \sum_{i=1}^{N_K} n_1(i)n_2(i)n_3(i)n_4(i) \quad (1)$$

$$Q_{Na} = \sum_{i=1}^{N_{Na}} m_1(i)m_2(i)m_3(i)h_1(i) \quad (2)$$

(1) ve (2) denklemleri ile tanımlanan ifadelerle bulunmaktadır. Burada Q açık kanal sayısını, N ise toplam kanal sayısını göstermektedir. Potasyum ve sodyum kanallarına ait iletkenlik değerleri ise sırasıyla

$$G_K = g_K^{maks} \frac{Q_K}{N_K} \quad (3)$$

$$G_{Na} = g_{Na}^{maks} \frac{Q_{Na}}{N_{Na}} \quad (4)$$

ile tanımlanmaktadır. Buradaki g_K^{maks} ve g_{Na}^{maks} , populasyondaki tüm kanalların açık olması durumunda gerçekleşen sırası ile maksimum potasyum ve sodyum iletkenliklerini göstermekte olup değerleri sırasıyla 36 mScm^{-2} ve 120 mScm^{-2} dir. Populasyonda homojen iyon kanal yoğunluğu kabul edilirse

$$N_K = \rho_K S \quad (5)$$

$$N_{Na} = \rho_{Na} S \quad (6)$$

formülleri ile membrandaki toplam potasyum ve sodyum kanal sayısı bulunmaktadır. Potasyum ve sodyum kanallarının yoğunlukları için sırasıyla $\rho_K = 18 \text{ kanal}/\mu\text{m}^2$, $\rho_{Na} = 60 \text{ kanal}/\mu\text{m}^2$ kullanılmıştır. S ise, toplam membran alanını göstermektedir.

JS algoritmasında parçacıkların başlangıç değerleri; başlangıç gerilim değerine göre kapı değişkenlerinin sürekli-hal değerleri n_∞ , m_∞ ve h_∞ hesaplanarak belirlenmektedir. n_∞ , m_∞ ve h_∞ sırasıyla n , m ve h kapı parçacıklarının sürekli-hal açık olma olasılıklarını göstermekte olup

$$n_\infty = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n} \quad (7)$$

$$m_\infty = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m} \quad (8)$$

$$h_\infty = \frac{\alpha_h}{\alpha_h + \beta_h} \quad (9)$$

bağıntılarıyla tanımlanmaktadır. Parçacık t zamanında kapalıysa, $(\alpha\Delta t)$ olasılığı ile açılacak ve $[t,t+\Delta t]$ zaman aralığında $(1-\alpha\Delta t)$ olasılığı ile kapanacaktır. Eğer parçacık t zamanında açıksa, $(\beta\Delta t)$ olasılığı ile kapanacak ve $[t,t+\Delta t]$ zaman aralığında ise $(1-\beta\Delta t)$ olasılığı ile açılacaktır. Tüm parçacıkların durumu ise, 0 ile 1 aralığında değişen düzgün dağılımlı rasgele bir sayı (r) çekilerek güncellenip, parçacıkların t anındaki durumlarına göre $t+\Delta t$ anındaki durumları bir prosedüre göre belirlenmektedir. Bu prosedüre göre; parçacık t zamanında kapalı ve $r > \alpha\Delta t$ ise, parçacık kapalı kalacaktır. Ancak $r < \alpha\Delta t$ olursa açılacaktır. Benzer şekilde kapı t zamanında açık ve $r > \beta\Delta t$ ise, parçacık açık kalır ancak $r < \beta\Delta t$ koşulu sağlanırsa kapanacaktır [7].

3. FARKLI MEMBRAN PATCH SICAKLIKLARI İÇİN KANAL GÜRÜLTÜ ANALİZİ

Patch sıcaklığının etkisi, sonlu membran patchi için aksiyon potansiyelleri üzerinde bir kontrol parametresi olarak incelenmektedir. Yine bu incelemenin temeli Hodgkin-Huxley modeline dayanmaktadır. Hodgkin-Huxley tarafından tanımlanan iyon kanallarının sıcaklık fonksiyonlu ($\phi(T_C)$), kinetik oranları

$$\alpha_n(V) = \frac{0.01\phi(T_C)(V+55)}{1 - \exp[-(V+55)/10]} \quad (10)$$

$$\beta_n(V) = 0.0555\phi(T_C)\exp\left[-\frac{V}{80}\right] \quad (11)$$

$$\alpha_m(V) = \frac{0.1\phi(T_C)(V+40)}{1 - \exp[-(V+40)/10]} \quad (12)$$

$$\beta_m(V) = 0.108\phi(T_C)\exp\left[-\frac{V}{18}\right] \quad (13)$$

$$\alpha_h(V) = 0.0027\phi(T_C)\exp\left[-\frac{V}{20}\right] \quad (14)$$

$$\beta_h(V) = \frac{\phi(T_C)}{1 + \exp[-(V+35)/10]} \quad (15)$$

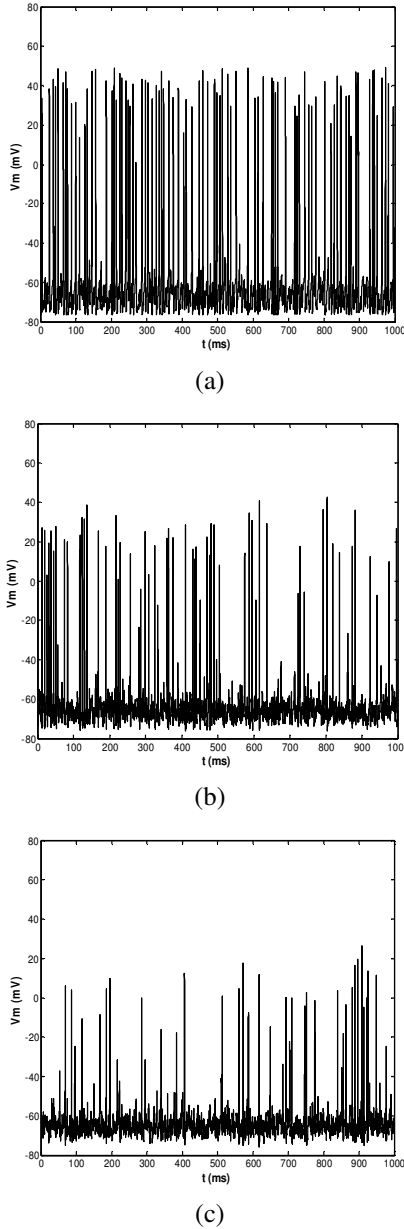
bağıntıları ile hesaplanmıştır. ($\phi(T_C)$), sıcaklık fonksiyonu ise

$$\phi(T_C) = Q_{10}^{(T_C - 6.3^\circ C)/10^\circ C} \quad (16)$$

ile ifade edilmiştir. Burada Q_{10} iyon kanalları için yaklaşık 3 değerine eşittir.

4. SONUÇLAR

İlk olarak farklı patch sıcaklıklarının membran potansiyeli üzerindeki etkisi incelenmiştir. Membran alanı $1\mu m^2$ için, üç farklı sıcaklığa bağlı membran potansiyelinin değişimleri elde edilmiş ve Şekil-2'de gösterilmiştir.



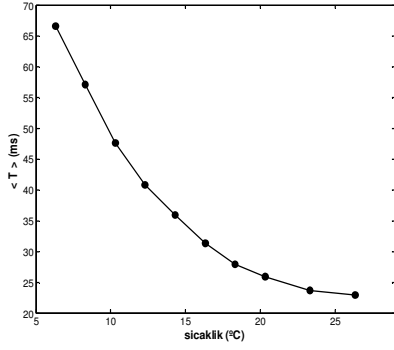
Şekil-2. Farklı Patch Sıcaklıkları İçin Membran Potansiyelinin Zamanla Değişimi: (a) $T_C = 16.3^\circ C$, (b) $T_C = 26.3^\circ C$, (c) $T_C = 31.3^\circ C$

Şekil-2, sıcaklık arttıkça kendiliğinden ateşlenen spike sayısının arttığını göstermektedir. Ancak sıcaklık daha fazla artırıldığında oluşan spike sayısı ve spike genliği azalmaktadır. Bu durum depolarizasyon bloklanmasına işaret etmektedir [8].

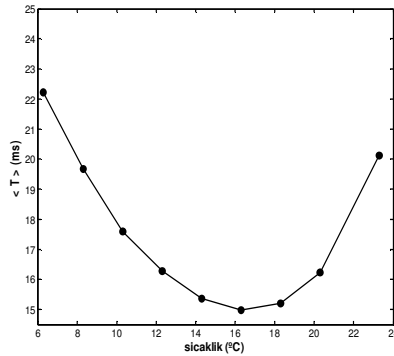
İkinci olarak da membran patch sıcaklığının, aksiyon potansiyelinin istatistiksel özellikleri üzerindeki etkisi incelenmiştir. Bu amaçla, membran potansiyelinin ortalama spikeler arası zaman aralığının ($\langle T \rangle$), sıcaklığa bağlı değişimi, $0.05\mu m^2$, $0.5\mu m^2$, $5\mu m^2$ ve $20\mu m^2$ olmak üzere dört farklı membran patch boyutu için elde edilmiş ve Şekil-3'de gösterilmiştir.

Simülasyonlarda sıcaklık $6.3-26.3^\circ C$ arasında değiştirilmiştir. $0.5\mu m^2$ veya $5\mu m^2$ patch boyutları için ortalama spikeler arası zaman aralığı rezonans özelliği göstermekte olup, önce azalıp bir minimuma ulaşmakta ve daha sonra sıcaklığın artmasıyla birlikte artmaya başlamaktadır. Büyük membran patch boyutlarında ise, ortalama spikeler arası aralığın sıcaklıkla birlikte hızla arttığı gözlemlenmiştir. Çok küçük patch boyutunda ($0.05\mu m^2$) ise tam tersine sıcaklık arttıkça $\langle T \rangle$ 'nin azaldığı görülmektedir. Şekil-3 rezonansın, orta membran patch boyutlarında ortaya çıktığını, küçük patch boyutlarında ise ortadan kaybolduğunu göstermiştir [9].

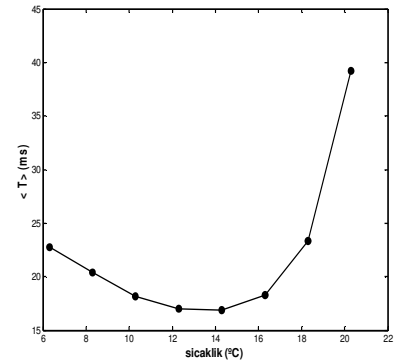
Sonuç olarak bu çalışmada, membran patch boyutu ve sıcaklığın stokastik iyon kanallarına sahip tek-bölmeli nöron modelinin tepkilerini önemli ölçüde değiştirdiği gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlar, dışardan herhangi bir uyartım olmadığı halde nöronun ateşlediğini ve bu kendiliğinden ateşleme özelliğinin dinamiklerini belirlemede membran patch boyutu ve sıcaklığın iki önemli parametre olduğunu göstermektedir. Membran patch boyutu popülasyondaki iyon kanal sayısını (5) ve (6) eşitliklerine göre belirlemekte olup aynı zamanda gerilim-kontrollü iyon kanallarının gürültü şiddetini belirleyen bir parametredir [10]. Bir başka deyişle, membran patch boyutu arttıkça popülasyondaki kanal sayısı artmakta ve kanal gürültü şiddeti azalmaktadır. Bu durumda nöronun stokastik davranışı deterministik durumdaki davranışına yakınsamaktadır. Ayrıca yüksek patch boyutları için temel kontrol parametresi sıcaklık olmaktadır. Küçük patch boyutlarında ise kanal gürültü şiddeti artmakta, bu durum nöronun deterministik modellenmesinde gözlemlenmeyen davranışlarına yol açmaktadır. Ortalama patch boyutlarında ise sıcaklık önemli bir kontrol parametresi olarak ortaya çıkmakta, dışardan bir uyartım olmadığı halde ateşleyen nöronun ürettiği spike treninin istatistiksel parametrelerinde önemli değişimlere yol açmaktadır.



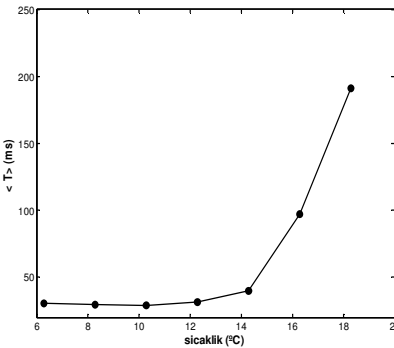
(a)



(b)



(c)



(d)

Şekil-3. Farklı Patch Boyutları İçin Ortalama Spikelar Arası Zaman Aralığının Sıcaklığa Bağlı Değişimi: (a) $S=0.05\mu\text{m}^2$, (b) $S=0.5\mu\text{m}^2$, (c) $S=5\mu\text{m}^2$, (d) $S=20\mu\text{m}^2$

KAYNAKLAR

- [1] Hodgkin A. L., Huxley A. F., A Quantative Description of Membrane Current and Its Application to Conduction and Excitation in Nerve, JOURNAL OF PHYSIOLOGY, Vol. 117, pp. 500-544, 1952.
- [2] Lecar H., Nossal R., Theory of Threshold Fluctuations in Nerve: I. Relationships Between Electrical Noise and Fluctuations in Axon Firing, JOURNAL OF BIOPHYSICS, Vol. 11, no. 4, pp. 1048-1067, 1971a.
- [3] Lecar H., Nossal R., Theory of Threshold Fluctuations in Nerve: II. Relationships Between Electrical Noise and Fluctuations in Axon Firing, JOURNAL OF BIOPHYSICS, Vol. 11, no. 4, pp. 1068-1084, 1971b.
- [4] Sigworth F. J., The Variance of Sodium Current Fluctuations at the Node of Ranvier, JOURNAL OF PHYSIOLOGY, Vo. 307, pp. 97-129, 1980.
- [5] Sakmann B., Neher E., Single-Channel Currents Recorded from Membrane of Denervated Frog Muscle Fibers, JOURNAL OF STATISTICAL PHYSICS, Vol. 260, pp. 799-802, 1976.
- [6] Mino H., Rubinstein J. T., White J. A., Comparison Algorithms for the Simulation of Action Potentials with Stochastic Ion Channels, ANNALS BIOMEDICAL ENGINEERING, Vol. 30, pp. 578-587, 2002.
- [7] Zeng S., Jung P., Mechanism for Neural Spike Generation by Small and Large Ion Channel Clusters, PHYSICAL REVIEW E, Vol. 70, pp. 011903-1 - 011903-8, 2004.
- [8] Weiss T. F., Cellular Biophysics, 3rd Edition, MIT Pres, Vol. 2, 1996.
- [9] Yang L., Jia Y., Effects of Patch Temperature on Spontaneous Action Potential Train due to Channel Fluctuations: Coherence Resonance, BIOSYSTEMS, Vol. 81, pp. 267-280, 2005.
- [10] 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, PHYSICS LETTERS A, (Baskıda), doi:10.1016/j.physleta.2006.07.058, 2006.