

**İYON KANALLARINDA MEYDANA GELEN DALGALANMANIN NÖRON
ÇALIŞMA DİNAMİKLERİNE ETKİSİ**

Nuri Hakan EKMEKÇİ

**Zonguldak Karaelmas Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalında
Yüksek Mühendislik Tezi
Olarak Hazırlanmıştır**

**ZONGULDAK
HAZİRAN 2005**

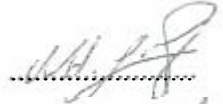
KABUL:

Nuri Hakan EKMEKÇİ tarafından hazırlanan "İYON KANALLARINDA MEYDANA GELEN DALGALANMANIN NÖRON ÇALIŞMA DİNAMİKLERİNE ETKİSİ" başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek, Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalında Yüksek Mühendislik Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir.
28/06/2005

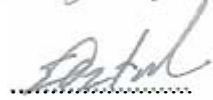
Başkan: Doç. Dr. Mahmut ÖZER (Z.K.Ü)



Üye : Prof. Dr. M. Haluk GÜVEN (Z.K.Ü)



Üye : Yrd. Doç. Dr. Ertan ÖZTÜRK (Z.K.Ü)



ONAY:

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. .../.../2005



Prof. Dr. İhsan TOROĞLU
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

Yüksek Mühendislik Tezi

İYON KANALLARINDA MEYDANA GELEN DALGALANMANIN NÖRON ÇALIŞMA DİNAMİKLERİNE ETKİSİ

Nuri Hakan EKMEKÇİ

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Mahmut ÖZER

Haziran 2005, 87 sayfa

Uyarılabilir hücre membranlarında bulunan gerilim kontrollü iyon kanalları sinirsel bilgi taşıyan elektriksel işaretlerin üretilmesi ve yayılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Bu kanallar iki olası kararlı durumun, açık veya kapalı, birisinde bulunabilen basit aygıtlardır. Sinir hücresi membran alanı çok büyük ise, deterministik modelleme sinirsel uyarılabilirliğin iyi bir yaklaşıklığını sağlamaktadır. Ancak kanal sayısının sonlu olması durumunda, açık ve kapalı durumlar arasındaki geçişler dalgalanmalara yol açmaktadır. Deterministik modeller dalgalanmaların etkisini içermemekte, ve bu nedenle kanal dalgalanmalarını açıklayamamaktadır. Bu çalışmada, kanal dalgalanmalarını göz önüne alan daha gerçekçi bir stokastik model kullanılarak kanal dalgalanmalarının nöronun dinamiklerine etkisi incelenmektedir. Stokastik modelde kanal dalgalanması beyaz gauss gürültüsü olarak modellenmektedir. Kanal gürültüsü sonucu membranın kendiliğinden aksiyon potansiyelleri ateşleyebildiği ve oluşan kanal gürültüsünün optimum küme boyutu

için oldukça düzenli spike oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir. Özelikle eşik-altı uyartımların içsel kanal gürültüsü vasıtası ile nöronlar tarafından kodlanabildiği

ÖZET(devam ediyor)

bulunmuştur. Eşik-altı sinüzoidal uyartımlardan kaynaklanan aksiyon potansiyelleri giriş uyartımlarının fazına kenetleme özelliği göstermektedir. Ancak kanal gürültüsünün eşik-üstü uyartımların kodlanmasında engelleyici rol oynadığı bulunmuştur. Sinaptik bağlantılardan kaynaklanan dalgalanmaların düzenliliği arttırdığı ve sodyum iyon kanallının düzenliliği sağlayan temel kanal türü olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Sözcükler: İyon Kanalları, nron, stokastik analiz, gürültü

Bilim Kodu: 101.10.01, 609.01.04

ABSTRACT

M. Sc. Thesis

EFFECT OF FLUCTUATIONS OCCURING IN THE ION CHANNELS ON THE DYNAMICS OF NEURONS

Nuri Hakan EKMEKÇİ

**Zonguldak Karaelmas University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Electrical and Electronics Engineering**

Thesis Advisor: Assoc. Prof. Mahmut ÖZER

June 2005, 87, Pages

Voltage gated ion channels in excitable cell membranes play an important role in generation and propagation of electrical signals carrying neuronal information. These channels are simple devices which can be in one of two possible conformational states, open and closed. If the membrane patch area of the nerve cell is very large, deterministic modeling provides a good approximation of the neuronal excitability. However, in case of finite channel number, transitions between open and closed states result in fluctuations. Deterministic models do not involve effects of the fluctuations and therefore can not explain them. In this study, effect of the channel fluctuations on neuronal dynamics is examined by using a more realistic stochastic model, which takes into account channel fluctuations. The channel fluctuation is modeled as a white Gaussian noise in the stochastic model. It is shown that membrane could spontaneously fire action potentials due to channel noise, and that the channel noise causes a most regular spike activity for an optimal cluster

ABSTRACT (continued)

size. Especially, it is found that sub-threshold stimulations could be encoded by neurons by means of the intrinsic channel noise. Action potentials resulting from sub-threshold sinusoidal stimuli exhibit phase-locking property to the input stimuli. However, it is found that the channel noise has a preventative role on the encoding of supra-threshold stimuli. It is shown that the fluctuations due to synaptic connections increase the regularity, and that sodium ion channel is the main channel type provides the regularity.

Keywords: Ion Channel, neuron, stochastic analysis, noise

Science Code: 101.10.01, 609.01.04

TEŞEKKÜR

Bu çalışma esnasında benden ilgi, öneri, yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç.Dr. Mahmut ÖZER'e, çeşitli simülasyonların gerçekleştirilmesindeki katkılarından dolayı Arş Gör. Şefik CİNAL'a ve Arş.Gör. Yalçın İŞLER'e, son olarak beni her zaman destekleyen aileme teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
BÖLÜM 1 GENEL BİLGİLER	1
1.1 HODGKIN-HUXLEY MODELİ	1
1.1.1 İyonik Akımların Ayırıştırılması.....	5
1.1.2 Mürekkep Balığı Dev Aksonunun Elektriksel Özellikleri	13
1.1.2.1 Eşik.....	13
1.1.2.2 Refrakter Dönem	15
1.1.2.3 Sıcaklığın Etkisi	16
BÖLÜM 2 STOKASTİK HODGKIN HUXLEY MODELİ.....	18
2.1 STOKASTİK BENZETİM ALGORİTMALARI.....	19
2.2 MASTER DENKLEMİ	19
2.3 FOKKER-PLANCK DENKLEMİ	22
2.3.1 Pawula Teoremi	25
2.4 LANGEVİN DENKLEMİ.....	28
BÖLÜM 3 KANAL GÜRÜLTÜ ANALİZİ	36
3.1 İYON KANALLARININ STOKASTİK DAVRANIŞI.....	36
3.2 STOKASTİK HODGKIN-HUXLEY MODELİ	37

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

	<u>Sayfa</u>
3.3 KANAL GÜRÜLTÜSÜNÜN NÖRON DİNAMİKLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ.....	38
3.3.1 Uyarımsız Durum.....	38
3.3.2 DC Uyarım Durumu	45
3.3.3 Eşik Altı Sinüzoidal Uyarım.....	47
3.3.4 Kanal Gürültüsünün Senkronizasyon Üzerindeki Etkisi.	58
3.3.5 Kanal Gürültüsünün Refrakter Döneme Etkisi	62
3.3.6 Sinaptik Gürültü ve Kanal Bloklamanın Ateşleme Dinamiklerine Etkileri.	66
 BÖLÜM 4 SONUÇLAR VE İRDELEME.....	 75
 KAYNAKLAR.....	 80
EK AÇIKLAMALAR SİMÜLASYON PROGRAMININ AKIŞ ŞEMASI.....	85
ÖZGEÇMİŞ.....	87

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
1.1 Nöron Membranının Elektriksel Eşdeğer Devresi	2
1.2 Hücre Membranında Gerilim Kenetleme için Kullanılan Devre	4
1.3 Mürekkep Balığı Dev Aksonu için Gerilim Kenetlemede Elde Edilen İyonik Akımlar (a) Kenetleme gerilimleri, (b) Toplam İyonik Akım	5
1.4 (a)Sodyum ve (b) Potasyum İyonik Akımları	6
1.5 x değişkeninin zamana ve gerilime bağımlılığı	8
1.6 Hodgkin Huxley Modelinde Elde Edilen Hız Fonksiyonları	9
1.7 (a) m, n, h ve (b) Zaman Sabitlerinin Membran Gerilimine Bağlı Değişimi	10
1.8 Harici Bir Uyarım Uygulanması Durumunda Membran Elektriksel Eşdeğer Devresinin Görünümü	11
1.9 Harici Uyarım Uygulanması Durumunda Membran Gerilimi, Sodyum ve Potasyum İletkenliklerinin Değişimi	12
1.10 Eşik Altı ve Eşik Üstü Uyarımların Membran Gerilimlerine Etkisi	14
1.11 Farklı Şiddetlerdeki Uyarımın Membran Gerilimindeki Etkileri	14
1.12 Aksiyon Potansiyelinin Evreleri	16
1.13 Farklı Sıcaklıklar İçin Membran Gerilimleri ($I_{inj}=10\mu A/cm^2$)	17
2.1 Kapı Parçacıklarının Kinetik Kararlı Durum Değişim Diyagramı	20
2.2 Potasyum İyon Kanallarındaki Açık Durumda Bulunan Birinci Parçacık Sayısının Geçişlerini Gösteren Kinetik Diyagram	20
3.1 Stokastik Hodgkin-Huxley Denklemlerinin değişik membran alanları için çözümü. (a) $S=1\mu m^2$, (b) $S=12\mu m^2$, (c) $S=100\mu m^2$	39
3.2 Harici Uyarım Olmadığında Alana ile CV değerlerinin Değişimi	41
3.3 Farklı Membran Alanları İçin Spike'lar Arası Zaman Aralığı Histogramı($I_{inj}=0$)	42
3.4 Farklı Membran Alanları İçin Gerilim Özleşki Fonksiyonu ($I_{inj}=0$)	43
3.5 Alana Karşılık Ateşleme Frekansının Değişimi	44
3.6 Harici Uyarım Uygulanması Durumunda CV Değişimi	46
3.7 Harici Uyarım Uygulanması Durumunda Ortalama Ateşleme Frekansının Değişimi	46

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
3.8 Farklı Membran Alanları İçin Spike'lar Arası Zaman Aralığı Histogramı (uyartım frekansı $w=0.2 \text{ (ms)}^{-1}$)	48
3.9 Farklı Membran Alanları İçin Spike'lar Arası Zaman Aralığı Histogramı (uyartım frekansı $w=0.3 \text{ (ms)}^{-1}$)	49
3.10 Farklı Membran Alanları İçin Spike'lar Arası Zaman Aralığı Histogramı (uyartım frekansı $w=0.4 \text{ (ms)}^{-1}$)	49
3.11 Farklı Membran Alanları İçin Spike'lar Arası Zaman Aralığı Histogramı (uyartım frekansı $w=0.5 \text{ (ms)}^{-1}$)	50
3.12 Farklı Membran Alanları İçin Spike'lar Arası Zaman Aralığı Histogramı (uyartım frekansı $w=0.6 \text{ (ms)}^{-1}$)	50
3.13 Farklı Membran Alanları İçin Spike'lar Arası Zaman Aralığı Histogramı (uyartım frekansı $w=0.7 \text{ (ms)}^{-1}$)	51
3.14 Farklı membran alanları için gerilim özilişki fonksiyonu ($w=0.2 \text{ (ms)}^{-1}$)	52
3.15 Farklı membran alanları için gerilim özilişki fonksiyonu ($w=0.3 \text{ (ms)}^{-1}$)	52
3.16 Farklı membran alanları için gerilim özilişki fonksiyonu ($w=0.4 \text{ (ms)}^{-1}$)	53
3.17 Farklı membran alanları için gerilim özilişki fonksiyonu ($w=0.5 \text{ (ms)}^{-1}$)	54
3.18 Farklı membran alanları için gerilim özilişki fonksiyonu ($w=0.6 \text{ (ms)}^{-1}$)	54
3.19 Alana karşılık CV'nin çeşitli eşikaltı uyartım frekansları için değişimi.....	55
3.20 Alana karşılık ateşleme frekansının eşik altı uyartım durumundaki değişimi	56
3.21 Uyartım frekansına karşılık ortalama ateşleme frekansının eşik altı uyartım durumundaki değişimi	57
3.22 Ateşlemenin faz olasılık yoğunluk fonksiyonu ($A=1 \mu\text{A}/\text{cm}^2$)	58
3.23 Ateşlemenin faz olasılık yoğunluk fonksiyonu ($A=4 \mu\text{A}/\text{cm}^2$)	61
3.24 Çift darbe gerilim kenetleme protokolü	63
3.25 Farklı alanlar için çift darbe protokolünden elde edilen normalize maksimum sodyum iletkenlikleri.....	66
3.26 Kanal Bloklama ile Ortalama Ateşleme Periyodu $\langle T \rangle$ Değişimi.....	68
3.27 Kanal Bloklama ile varyasyon katsayısı CV değişimi	69
3.28 Kanal Bloklama ve Sinaptik Gürültü Uygulanması Durumunda Elde Edilen Ortalama Ateşleme Periyodu $\langle T \rangle$ Değişimi.....	70
3.29 Kanal Bloklama ve Sinaptik Gürültü Uygulanması Durumunda Elde Edilen $\langle CV \rangle$ Değişimi	72
3.30 Potasyum Bloklama İçin Uyartımsız Duruma Göre CV'nin Çeşitli Alanlarda Değişimi	74

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

I_m	: membran üzerinden geçen toplam iyonik akım
I_C	: membran kapasitansı üzerinden geçen toplam akım
I_{Na}	: sodyum kanalları üzerinden akan toplam sodyum iyon akımı
I_K	: potasyum kanalları üzerinden akan toplam potasum iyon akımı
I_L	: membran üzerinden geçen kaçak akım
E_{Na}	: sodyum denge (Nerst) potansiyeli
E_K	: potasyum denge (Nerst) potansiyeli
E_L	: kaçak (klorür ve diğer iyonların) denge (Nerst) potansiyeli
G_{Na}	: sodyum iletkenlik değeri
G_K	: potasyum iletkenlik değeri
G_L	: kaçak (klorür ve diğer iyonların) iletkenlik değeri
g_x^{maks}	: x iyon kanalının maksimum iletkenlik değeri ($x=Na^+, K^+$)
C_m	: membran kapasitansı
m, n, h	: kapı parçacığının açık olma olasılığı
α_x	: x kapı parçacığının ileri yön hız sabiti, ($x=m, n, h$)
β_x	: x kapı parçacığının geri yön hız sabiti ($x=m, n, h$)
x_∞	: x parçacığının sürekli hal açık olma olasılığı ($x=m, n, h$)
τ_x	: x parçacığının zaman sabiti ($x=m, n, h$)
I_{inj}	: membrana enjekte edilen akım
c	: açık olan parçacık sayısı
P	: geçiş olasılığı
M_n	: geçiş olasılığının n. dereceden merkezi momenti
$K_c(u)$	: karakteristik fonksiyonu
$D^{(n)}$	: Kramers-Moyal açılım katsayıları
N_x	: kanal sayısı ($x=Na^+, K^+$)
L_{FP}	: Fokker-Planck operatörü

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ(devam ediyor)

ρ	:	kanal yoğunluğu ($x=Na^+, K^+$)
x_{Na}	:	sodyum kanal bloklama oranı
x_K	:	potasyum kanal bloklama oranı
R	:	molar gaz sabitini
T	:	mutlak sıcaklık
F	:	Faraday sabiti
z	:	iyon valansı
K_T	:	sıcaklık faktörü

KISALTMALAR

K^+	:	potasyum iyonu
Na^+	:	sodyum iyonu
Cl^-	:	klorür iyonu
CV	:	varyasyon katsayısı (Coefficient of Variation)
$\langle T \rangle$	:	ortalama spike ateşleme periyodu

BÖLÜM 1

GENEL BİLGİLER

Sinir sisteminin en temel görevi bilginin taşınması ve işlenmesidir. Sinir sistemi sayesinde hayvanlar ve insanlar çevrelerindeki olayları algılayabilme, düşünme ve öğrenme gibi faaliyetleri gerçekleştirebilmektedir Sinir sisteminin en temel yapısal birimi nöronlardır. Nöronlar sinirsel bilgiyi elektriksel ve kimyasal sinyaller şeklinde iletmektedir (Johnston and Wu., 1997).

Nöronlar birbirleri ile sinaps adı verilen özel bölgeler vasıtası ile iletişim kurmaktadır. Sinapslar elektriksel (hücre içi elektrik akımının geçmesini sağlayan gözenek içeren sinaps) ve kimyasal (kimyasal bilgi taşıyıcılar veya nörotransmitter salgılayan sinapslar) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Sinir sisteminde sinaptik bağlantıların örüntüleri oldukça karmaşıktır. Bazı nöronlar en yakın oldukları nöronlar ile bağlantı yapmakta iken bazıları bir metre uzaklıktaki nöronlarla bağlantı yapabilmektedir. Bir nöronun yaptığı sinaptik bağlantı sayısı 10^4 'e kadar çıkabilmektedir (Weiss,1996).

Nöronlar diğer hücrelerden farklı olarak sinirsel sinyalleri üretip iletebilme kabiliyetine sahip hücrelerdir. Sinir sisteminin işlevini yerine getirmek için kurye olarak elektriksel veya kimyasal sinyaller kullanır. Sinir hücrelerinin morfolojisi ve sinaptik bağlantıları oldukça karmaşık olmasına karşın nöronlarda oluşan elektriksel işaretlerin oluşumu birkaç temel prensibe dayanmaktadır.

Bu bölümde nöronlarda kanal gürültüsünü incelemek üzere sinir sisteminin en temel yapısı olan nöronun deterministik Hodgkin-Huxley modeli kısaca anlatılacaktır.

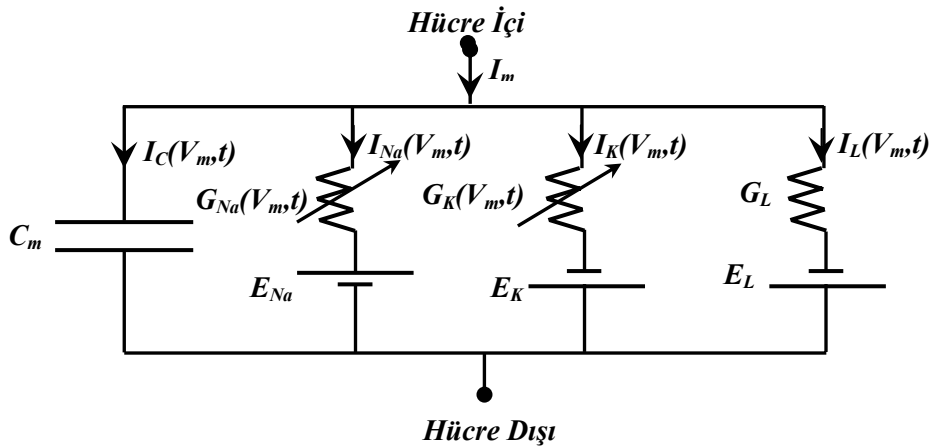
1.1 HODGKIN HUXLEY MODELİ

İnsanlarda ve hayvanlarda elektrik sinyaller dört iyon tarafından taşınmaktadır: K^+ , Na^+ , Cl^- , ve Ca^{2+} . Biyolojik sistemde iyonlar düzgün olarak dağılmamıştır. Bir bölmede iyon

konsantrasyonu diğer bölümdeki konsantrasyonundan çok farklı olabilmektedir. Örnek olarak K^+ iyonlarının hücre içi konsantrasyonu çoğu hücrede hücre dışına göre daha yüksektir. İyon dağılımındaki farklılık biyolojik sistemlerde kimyasal potansiyel farkının oluşmasına neden olmaktadır.

Bu iyonlar pozitif veya negatif yüklü iyonlar olup hücre içi ile dışı arasında hareket etmektedirler. Uyarılabilir hücrelerde iyonların plazma membranı üzerinden yapmış oldukları geçişler membran üzerinde potansiyel farkının değişmesine neden olmaktadır. Bu değişim biyolojik bilginin bir hücreden diğerine; vücudun bir bölümünden diğer bölümüne iletilmesini sağlar.

Hodgkin-Huxley (1952), mürekkep balığı dev aksonu üzerinde yapmış oldukları deneylerde üç farklı tipte akımın varlığını belirlemişlerdir. Bunlar: sodyum, Na^+ , potasyum, K^+ , ve kaçak (baskın olarak klorür ve diğer bazı iyonlar), akımları. Membrandan iyonlarının akışını düzenleyen gerilim kapılı iyon kanalları bulunmaktadır. Hodgkin Huxley, membranın Şekil 1.1’de gösterildiği şekilde, ilk defa iletkenliğe dayalı olarak bir elektriksel devre ile modellenebileceğini öne sürmüşlerdir. Eşdeğer devre şemasında görülen her bir kol farklı iyonik akım bileşenini göstermektedir.



Membran lipid çift katmandan oluşmaktadır ve oldukça iyi iletken ortam olan hücre içi ile dışını ayırmaktadır. Şekil 1.1’de görülen C_m kapasitansı membranın bu özelliğini modellemekte olup değeri $1\mu F/cm^2$ dir. G_{Na} , G_K ve G_L ise membrandan geçen sodyum, potasyum ve kaçak kanalların (çoğunlukla Cl^- iyonları ve diğer küçük iyonlar) makroskobik iletkenlik değerlerini temsil etmektedir. Bu iletkenlik değerlerinden sadece

kaçak bileşeni sabit olup, sodyum ve potasyum iletkenlik değerleri zamana ve gerilime bağlıdır. Bu nedenle sodyum ve potasyum iyon kanalları gerilim-kapılı iyon kanalları olarak isimlendirilmektedir. Membranın her iki tarafında bulunan iyonların konsantrasyon değerleri farklı olduğundan, denge potansiyeli her bir iyonik akımın aktığı kolda bir batarya ile modellenmektedir. Bataryanın değeri Nernst denge potansiyeline eşit olup aşağıdaki ifade ile hesaplanabilmektedir (Weiss, 1996; Johnston and Wu, 1994):

$$E_x = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[C]_{dis}}{[C]_{ic}}, x = Na, K, Cl \quad (1.1)$$

burada $[C]_{dis}$ ve $[C]_{ic}$ sırasıyla iyonun hücre dışı konsantrasyon değerini, R molar gaz sabitini, T mutlak sıcaklığı, F Faraday sabitini, z iyonun valansını göstermektedir. Mürekkep balığı dev aksonu için söz konusu üç iyonun Nernst denge potansiyel değerleri sırasıyla sodyum için 50mV, potasyum için -77mV ve kaçak kanallar için -49mV olarak belirlenmiştir.

Şekil 1.1’de verilen eşdeğer devre modelinde Kirşof akım yasasının uygulanması ile membrandan geçen toplam akım I_m

$$I_m = I_C(V_m, t) + I_{iyon}(V, t) \quad (1.2)$$

şeklinde olmaktadır. Burada $I_{iyon}(V, t)$ ile gösterilen akım,

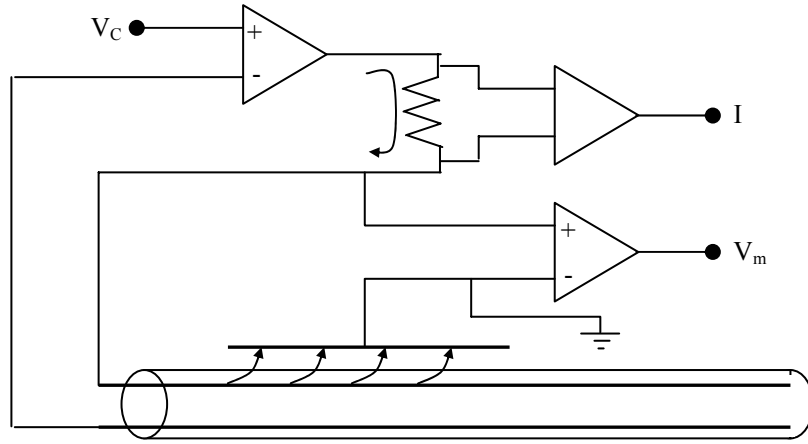
$$I_{iyon}(V_m, t) = I_{Na}(V_m, t) + I_K(V_m, t) + I_L(V_m, t) \quad (1.3)$$

şeklinde yazılabilmektedir. Bu durumda membrandan geçen akım,

$$\begin{aligned} I_m(V_m, t) &= I_C(V_m, t) + I_{Na}(V_m, t) + I_K(V_m, t) + I_L(V_m, t) \\ &= C_m \frac{dV_m}{dt} + G_{Na}(V_m, t)(V_m - E_{Na}) + G_K(V_m, t)(V_m - E_K) + G_L(V_m - E_L) \end{aligned} \quad (1.4)$$

olarak ifade edilmektedir. İyonik iletkenliklerin belirlenmesi amacı ile hücre membranı sabit gerilime kenetlenerek iletkenliğin gerilim bağımlılığı ortadan kaldırılarak, her bir

gerilim için iletkenliklerin sadece zamana bağlı değişim elde edilmekte ve kinetikleri belirlenmektedir. Ayrıca kenetleme tekniğinin kullanılması ile kapasitif akımın yapılan ölçümlerde elde edilen sonuçları etkilemesi önlenmektedir. Bu teknik kullanılarak nöron membranı istenilen gerilim değerinde tutularak her bir iyonik akım değeri ölçülmüştür. Gerilim kenetleme deneyinde kullanılan basit elektriksel devre şeması Şekil 1.2’de gösterilmiştir (Johnston and Wu, 1994). Burada kenetleme yapılmak istenen gerilim V_c ile belirlenmektedir. Kenetleme sonucu membran üzerinden geçen akım hücre dışına yerleştirilen elektrotlar ile ölçülmektedir.

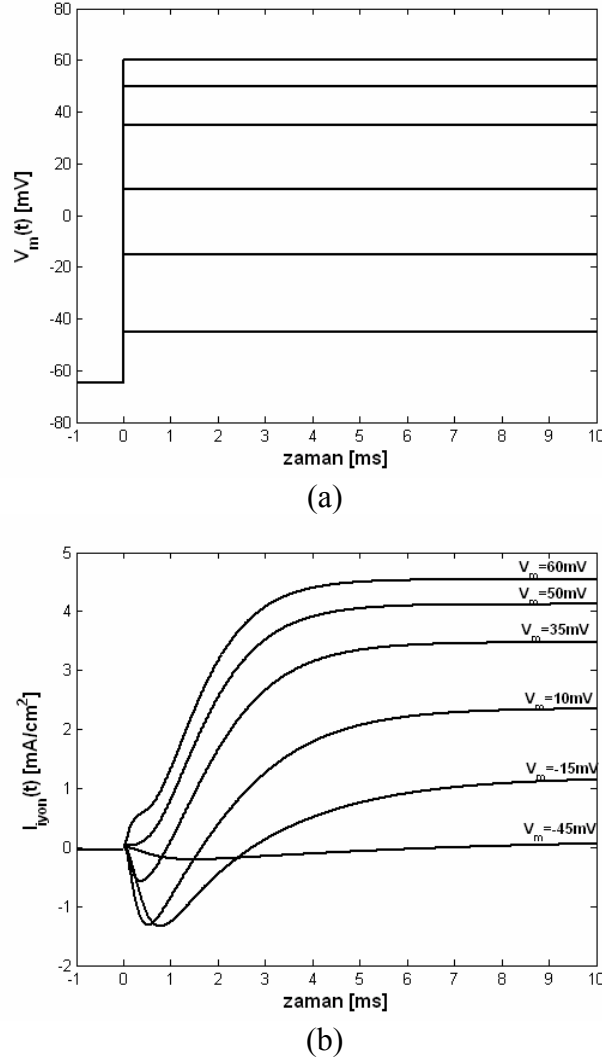


Şekil 1.2 Hücre Membranında Gerilim Kenetleme için Kullanılan Devre (Johnston and Wu, 1994)

Kenetleme prosedürünün kullanılması ile elde edilen membran akımının zamana göre değişimi Şekil 1.3b ile verilmiştir. Membrandan geçen toplam iyonik akımın düşük kenetleme gerilimlerinde geçici içeri yönlü bileşene sahip olduğu görülmektedir. Kenetleme gerilimi yüksek değerlere ayarlanması ile bu akım bileşeninin polarite değiştirdiği Şekil 1.3b’den anlaşılmaktadır. Geçici içeri yönlü akıma ek olarak dışarı yönlü daimi gecikmiş doğrultucu akım bileşeni bulunmaktadır. Bu bileşen hızlı içeri yönlü akım bileşeninden sonra aktif hale gelmekte ve bir süre sonra doyuma ulaşmaktadır. Bu nedenle bu bileşen gecikmiş doğrultucu akım olarak adlandırılmaktadır.

Geçici içeri yönlü akımın polarite değişimini gerçekleştirdiği gerilim değeri sodyum iyonunun denge (Nernst) potansiyel değerine karşılık gelmektedir. Eğer membran sodyum denge potansiyelinden daha düşük bir gerilime kenetlenecek olursa toplam iyonik akımın kenetlemenin ilk aşamasında negatif değer almakta; daha yüksek gerilim değerlerinde ise

bu negatiflik ortadan kalkmaktadır. Bu bulgular geçici içeri yönlü akım bileşeninin sodyum iyonları tarafından oluşturduğunu desteklemektedir.

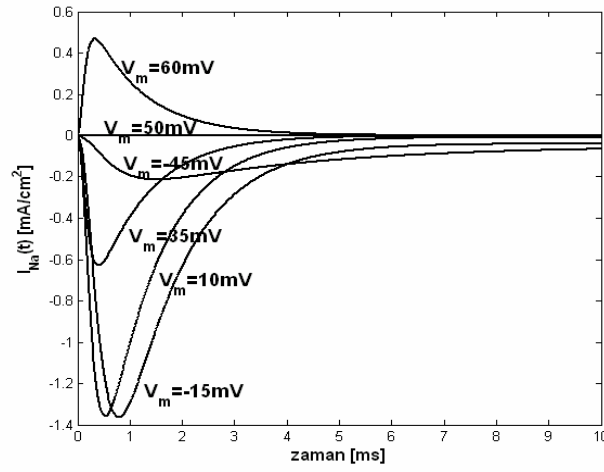


Şekil 1.3 Mürekkep Balığı Dev Aksonu için Gerilim Kenetlemede Elde Edilen İyonik Akımlar (a) Kenetleme gerilimleri, (b) Toplam İyonik Akım

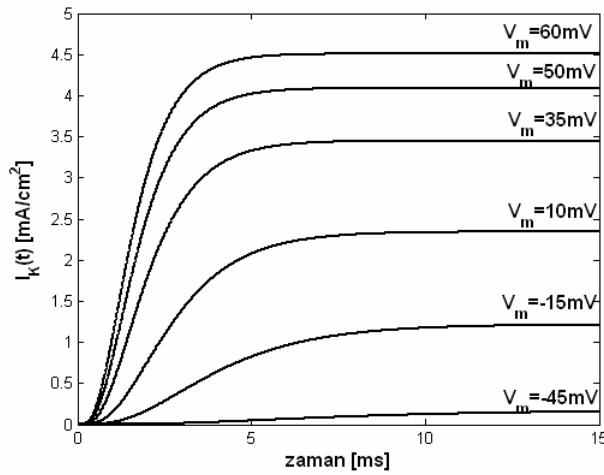
1.1.1 İyonik Akımların Ayrıştırılması

Farmakolojik olarak bazı toksinlerin seçici şekilde hücre membranlarından geçen sodyum ve potasyum iyonik akımlarını blokladığı bilinmektedir (Weiss, 1996). Tetrodotoxin (TTX) sodyum iyonları tarafından taşınan akımı potasyum iyonik akımına herhangi bir etki yapmadan bloklamaktadır. Diğer taraftan tetraethylammonium chloride (TEA) potasyum iyonik akımını sodyum akımına herhangi bir etki yapmadan bloklamaktadır. Bloklayıcı toksinlerin kullanılması ile her bir iyon çeşidine ait akımların ölçülmesi mümkündür.

Bloklayıcı toksinlerin kullanılması durumunda sodyum ve potasyum akımları Şekil 1.4'deki gibi elde edilmektedir.



(a)



(b)

Şekil 1.4 (a)Sodyum ve (b) Potasyum İyonik Akımları (Hodgkin and Huxley, 1952)

Sodyum ve potasyum kanallarının iletkenlik değerleri

$$G_{Na}(V_m, t) = \frac{I_{Na}(V_m, t)}{V_m - E_{Na}} \text{ ve } G_K(V_m, t) = \frac{I_K(V_m, t)}{V_m - E_K} \quad (1.5)$$

ile ifade edilebilmektedir. Burada E_{Na} ve E_K sırasıyla sodyum ve potasyum Nernst potansiyelleri olup denklem 1.1 ile değerleri konsantrasyona bağlı olarak bulunmaktadır. Hodgkin ve Huxley değişik kenetleme gerilimleri için her bir iyon türünün iletkenlik değerini zamanın fonksiyonu olarak elde etmişler ve bu iletkenlik değerlerinin değişimini

aşağıda ifadesi verilen birinci dereceden kinetik denklemler ile modellemişlerdir (Hodgkin and Huxley, 1952):

$$G_{Na}(V_m, t) = g_{Na}^{maks} m^3(V_m, t)h(V_m, t) \quad (1.6)$$

$$G_K(V_m, t) = g_K^{maks} n^4(V_m, t) \quad (1.7)$$

burada g_{Na}^{maks} ve g_K^{maks} sırasıyla bütün kanalların açık olması durumunda elde edilebilecek maksimum sodyum ve potasyum iletkenlik değerini göstermektedir. m , n ve h ise açık olan kapı parçacık oranını göstermektedir. Bir adet sodyum iyon kanalında özdeş, birbirinden bağımsız üç m ve bir h parçacığı bulunmaktadır. Sodyum iyon kanalının açık durumda olabilmesi için bu parçacıkların her birinin açık olması gereklidir. Potasyum iyon kanalı ise özdeş ve birbirinden bağımsız olan dört n parçacığı içermektedir. Aynı şekilde potasyum kanalının açık olması için dört n parçacığının açık durumda bulunması gereklidir. Sonuçta açık olan sodyum kanal oranı m^3h , potasyum kanal oranı ise n^4 olmaktadır. Açık olan kanal oranı maksimum iletkenlik değeri ile çarpıldığında membranda sodyum ve potasyum iletkenlik değeri denklem (1.5) deki denklemden elde edilmektedir. m , n ve h 'ın kinetik değişimi birinci dereceden adi diferansiyel denklemler ile ifade edilmektedir:

$$\frac{dx}{dt} = \alpha_x - (\alpha_x + \beta_x)x$$

$$\frac{dx}{dt} = \frac{x_\infty - x}{\tau_x} \quad (1.8)$$

$$x_\infty = \frac{\alpha_x}{\alpha_x + \beta_x}; \tau_x = \frac{1}{\alpha_x + \beta_x}$$

$$x = m, n \text{ ve } h$$

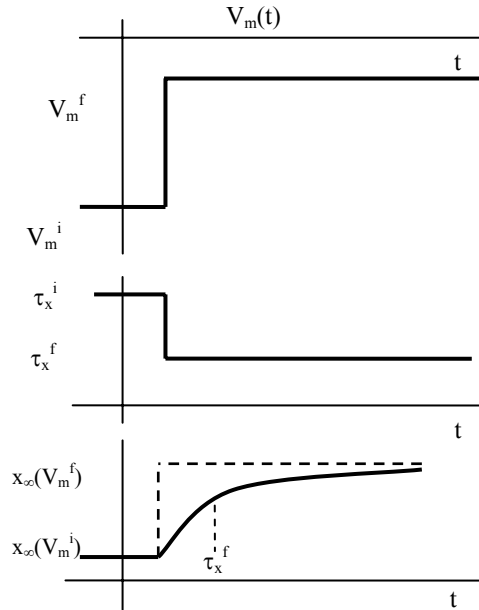
Denklemlerde α_x , β_x , x_∞ ve τ_x sadece gerilime bağlı fonksiyonlar olup sırasıyla ileri yön hız sabiti, geri yön hız sabiti, sürekli hal açık olma olasılığı ve zaman sabiti olarak isimlendirilmektedir. Gerilim kenetleme için (1.8) denklemi sabit katsayılı adi diferansiyel denkleme dönüşür. Bu durumda çözüm

$$x(t) = x_{\infty} - (x_{\infty} - x_0)e^{-t/\tau_x}, x = m, n \text{ ve } h \quad (1.9)$$

olmaktadır. Burada x_{∞} kenetleme yapılan gerilimde $x(t)$ 'nin aldığı son değer, x_0 kenetleme yapılmadan önceki $x(t)$ 'nin değeri, τ_x kenetleme yapılan gerilimde membran zaman sabiti olup kenetleme yapılan gerilimin değerine bağlıdır. Şekil 1.5'de bu durum gösterilmiştir.

Kenetleme deneylerinden elde edilen sonuçlar ile her gerilimdeki m_{∞} , τ_m , n_{∞} , τ_n , h_{∞} , τ_h değerleri belirlenebilir. m_{∞} , n_{∞} ve h_{∞} kenetleme yapılan gerilimde değişkenin aldığı son değer olup kararlı durum değeri olarak adlandırılmakta; τ_m , τ_n ve τ_h ise değişkenin kararlı durum değerinin %63'ünü aldığı zaman aralığı olarak alınmaktadır. Kararlı durum değerleri ve zaman sabitlerinin belirlenmesi ile α_x ve β_x hız fonksiyonları aşağıdaki ifadeler yardımıyla bulunmaktadır:

$$\begin{aligned} \alpha_n &= n_{\infty} / \tau_n & \beta_n &= (1 - n_{\infty}) / \tau_n \\ \alpha_m &= m_{\infty} / \tau_m & \beta_m &= (1 - m_{\infty}) / \tau_m \\ \alpha_h &= h_{\infty} / \tau_h & \beta_h &= (1 - h_{\infty}) / \tau_h \end{aligned} \quad (1.10)$$



Şekil 1.5 x değişkeninin zamana ve gerilime bağımlılığı ($x=m$, n ve h , i indisi kentelemeden önceki durumdaki, f indisi kentelemeden sonraki durumdaki parametre değerlerini göstermektedir).

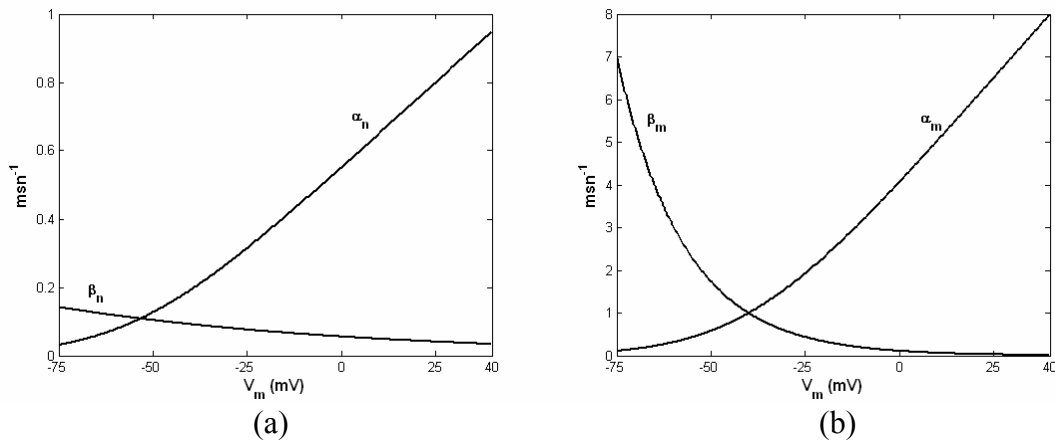
Hodgkin ve Huxley mürekkep balığı dev aksonu için kenetleme deneylerinden elde ettikleri verilerden m , n ve h değişkenlerinin hız fonksiyonlarını membran gerilimine karşılık çizdirmişler ve aşağıda verilen empirik denklemlere uydurulabileceğini göstermişlerdir (Hodgkin and Huxley, 1952):

$$\begin{aligned}\alpha_m &= \frac{0.1(V + 40)}{1 - e^{-(V+40)/10}} \\ \beta_m &= 4e^{-(V+65)/20}\end{aligned}\quad (1.11)$$

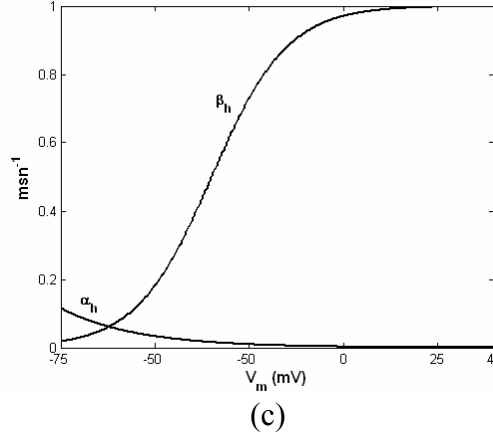
$$\begin{aligned}\alpha_n &= \frac{0.01(V + 55)}{1 - e^{-(V+55)/10}} \\ \beta_n &= 0.125e^{-(V+65)/80}\end{aligned}\quad (1.12)$$

$$\begin{aligned}\alpha_h &= 0.07e^{-(V+65)/20} \\ \beta_h &= \frac{1}{1 + e^{-(V+35)/10}}\end{aligned}\quad (1.13)$$

Mürekkep balığı dev aksonu için elde edilen hız fonksiyonlarının membran gerilimine bağlı değişimi Şekil 1.6'de verilmektedir. α_n ve α_m hız fonksiyonları depolarizasyon yani membran geriliminin pozitif yönde artması ile artma eğilimi gösterirken α_h tam tersi bir davranış göstermektedir. m ve n depolarizasyon ile aktif hale gelirken, h hiperpolarizasyon ile aktif olmaya başlamaktadır.

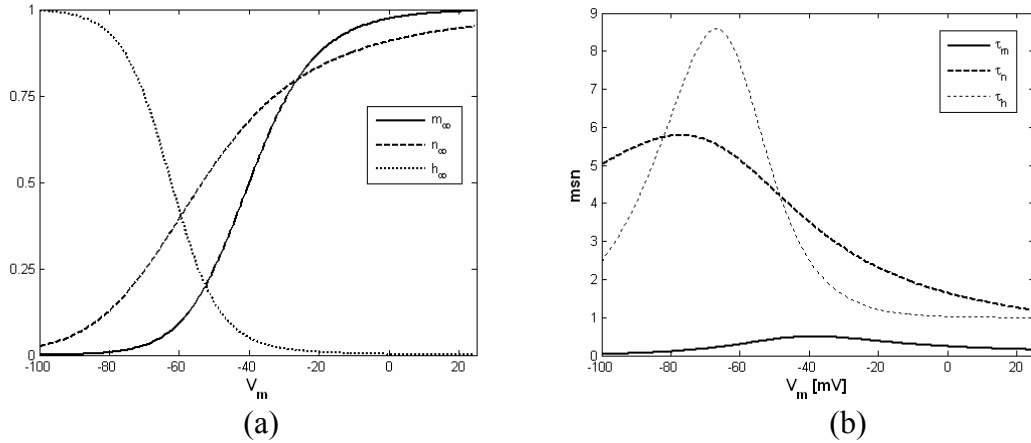


Şekil 1.6 Hodgkin Huxley Modelinde Elde Edilen Hız Fonksiyonları (Hodgkin and Huxley, 1952)



Şekil 1.6 (devam ediyor)

(1.11)-(1.13) ile ifadeleri verilen hız fonksiyonları kullanılarak elde edilen m_∞ , n_∞ , h_∞ , τ_n , τ_m ve τ_h fonksiyonlarının membran gerilimine bağlı değişimi Şekil 1.7’de gösterilmiştir.



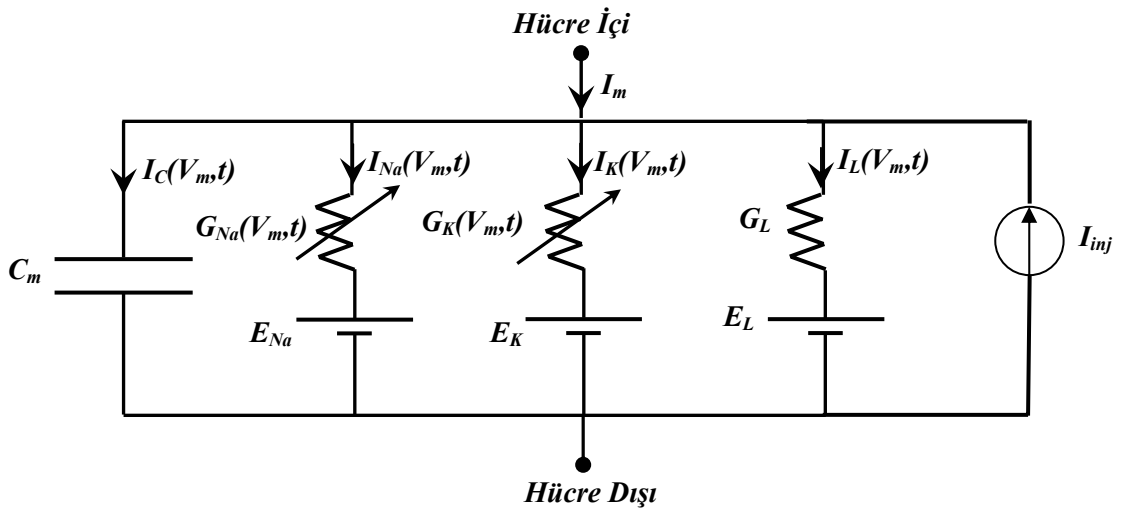
Şekil 1.7 (a) m , n , h ve (b) Zaman Sabitlerinin Membran Gerilimine Bağlı Değişimi (Hodgkin and Huxley, 1952)

Şekil 1.7’den görüldüğü gibi m ve n membranın depolarize olması ile aktif hale gelirken, h inaktif olmaya başlamaktadır. Ayrıca m değişkeninin zaman sabiti τ_m n ve h değişkenlerinin zaman sabitlerine göre oldukça küçük değer almaktadır. Yani sodyum akımı potasyum akımına göre çok daha hızlı bir şekilde kararlı durum değerine gelmektedir. Gerilim kenetleme durumunda elde edilmiş olan sodyum akımı başlangıçta hızlı bir şekilde artmakta; maksimum değere ulaştıktan sonra ise yavaş bir şekilde azalmakta yani inaktif duruma geçmektedir (Şekil1.4a). Hodgkin-Huxley bu inaktivasyonu h değişkeni ile modellemiştir. Bu yüzden m kapı değişkenine aktivasyon kapısı, h

değişkenine ise inaktivasyon kapısı denilmektedir. Potasyum akımı değeri depolarizasyon ile birlikte artmakta ve doyuma ulaşmaktadır. Bu nedenle potasyum akımı için inaktivasyondan sorumlu değişken tanımlanmamıştır.

Sonuç olarak Hodgkin-Huxley modeli (1.4) ve (1.11-13) denklemleri ile tanımlanmaktadır.

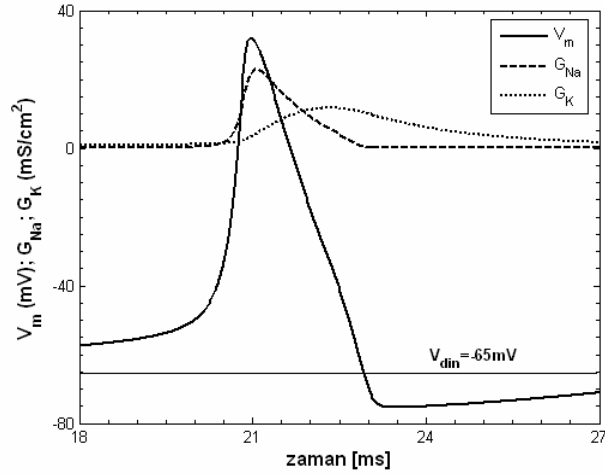
Eğer membrana harici bir uyartım uygulanır ise membranın elektriksel eşdeğer devresi Şekil 1.8'deki gibi olmaktadır. Harici uyartım bir akım kaynağı olarak modellenmektedir. Bu durum akım kenetleme deneyine karşılık gelmektedir.



Şekil 1.8 Harici Bir Uyartım Uygulanması Durumunda Membran Elektriksel Eşdeğer Devresinin Görünümü

Eşdeğer devre modelinde uyartım membranı depolarize edici yöndedir. Ancak hiperpolarize uyartımlar da uygulanabilmektedir.

Nöron aksiyon potansiyeli üretecek şekilde depolarize edici uyartım ile uyarıldığında membran geriliminin, sodyum ve potasyum iyonik iletkenliklerinin zamana göre değişimi Şekil 1.9 ile verilmiştir.



Şekil 1.9 Harici Uyarım Uygulanması Durumunda Membran Gerilimi, Sodyum ve Potasyum İletkenliklerinin Değişimi

Şekil 1.9’da görüldüğü gibi depolarize edici uyarımın membrana uygulanması durumunda gerilim şeklinde oldukça önemli değişimler meydana gelmektedir. Uyarım sonucu membran gerilimi dinlenim seviyesinden oldukça hızlı bir şekilde sapmakta, maksimum değerine ulaştıktan sonra artışa göre daha düşük bir hız ile dinlenim seviyesine dönmektedir. Membran geriliminde oluşan bu değişime aksiyon potansiyeli adı verilmektedir. Uyarılabilir hücre membranları dışarıdan almış oldukları uyarımları aksiyon potansiyeli şeklinde ileterek bilgi taşıma işlemini gerçekleştirmektedirler. Aksiyon potansiyeli şekli uyarım şiddetine veya şekline bağlı değildir. Bilgi, uyarım sonucu oluşan aksiyon potansiyeli oluşum zamanı ile iletilmektedir.

Aksiyon potansiyelinin oluşmasında sodyum ve potasyum iyonlarının büyük rol oynadığı Şekil 1.9’dan görülmektedir. Membran depolarize olmaya başlaması ile sodyum iyon kanallarının iletkenliği artmakta toplam sodyum iyonik akımı hücre içine doğru akışı arttığından membran depolarize olmaktadır. Depolarizasyonun çok hızlı bir şekilde gerçekleşmesi sodyum kanallarında bulunan m parçacığından kaynaklanmaktadır. Şekil 1.7 ile verilen zaman sabiti değişimlerinden bu parçacığın zaman sabitinin diğer sabitlere göre çok daha küçük olduğu görülmektedir. Ayrıca depolarizasyonun başlangıç seviyelerinde sodyum kanalında bulunan inaktivasyondan sorumlu parçacıkların bu gerilim seviyelerinde büyük çoğunluğunun açık olduğu ve zaman sabitinin m parçacığına göre oldukça büyük olmasından dolayı hızlı depolarizasyon evresindeki etkisinin sınırlı olduğu anlaşılmaktadır. Böylece sodyum iletkenliği aksiyon potansiyelinin başlangıcında m parçacıklarının hızlı

bir şekilde aktive olmasından dolayı hızlı artmaktadır. Bu esnada potasyum iletkenlik değeri sodyuma göre daha düşük seviyededir. Şekil 1.7'den bu durum anlaşılmaktadır. Aksiyon potansiyeli maksimum değerine ulaşması ile sodyum iletkenliği de maksimum değerine ulaşmakta ve daha sonra yavaş bir şekilde azalmaktadır. Denklem (1.9) ile verilen sodyum iletkenlik değerinin m^3h ile orantılı olduğu görülmektedir. Aksiyon potansiyelinin bu seviyedeki değerinde m parçacıklarının büyük oranda açık olmasına rağmen h parçacıkları kapanmaya başlamakta ve sodyum iletkenlik değeri düşmektedir. İletkenliğin başlangıçtaki hızlı yükselişinin aksine düşüş evresi çok daha yavaş olmaktadır. Bu yavaşlığın sebebi, bu aşamada sodyum iletkenlik değerinde h parçacığının m parçacığına göre daha baskın olmasından kaynaklanmaktadır. Şekil 1.7b ile verilen h zaman sabiti m parçacığına göre çok daha yavaş olmakta ve düşüş evresi yavaş gerçekleştirmektedir. Sodyum iletkenlik değerinin azalması ile potasyum iletkenlik değeri artma eğilimi göstermektedir. Böylece potasyum iletkenlik değerinin artması ve sodyum iletkenliğinin azalması ile membran potansiyeli dinlenme değerine doğru depolarizasyon evresine göre daha yavaş şekilde azalmaya başlamaktadır. Düşüşün depolarizasyona göre daha yavaş olması potasyum kanalındaki n parçacığının zaman sabitinin m parçacığına göre daha yüksek değere sahip olmasından kaynaklanmaktadır.

1.1.2 Mürekkap Balığı Dev Aksonunun Elektriksel Özellikleri

Bu bölümde Hodgkin-Huxley tarafından geliştirilmiş olan model kullanılarak hücre membranının çeşitli özellikleri incelenmektedir.

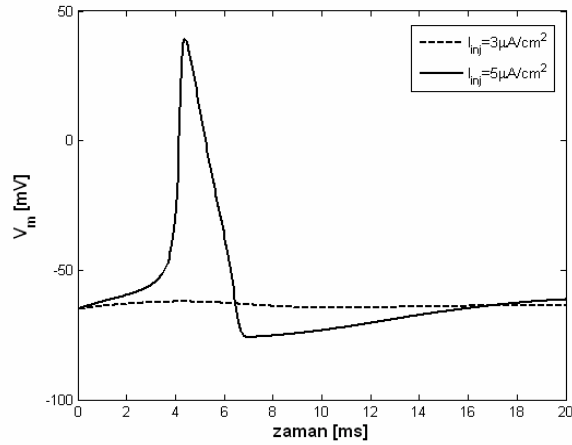
1.1.2.1 Eşik

Hodgkin-Huxley modelinde aksiyon potansiyeli oluşması için harici olarak bir uyartım uygulanması gerekmektedir. Ancak harici uyartım şiddeti yeterince büyük değilse aksiyon potansiyeli oluşmaz. Aksiyon potansiyeli oluşması için harici uyartım şiddetinin aşması gereken bu değere eşik denilmektedir (Hodgkin and Huxley, 1952).

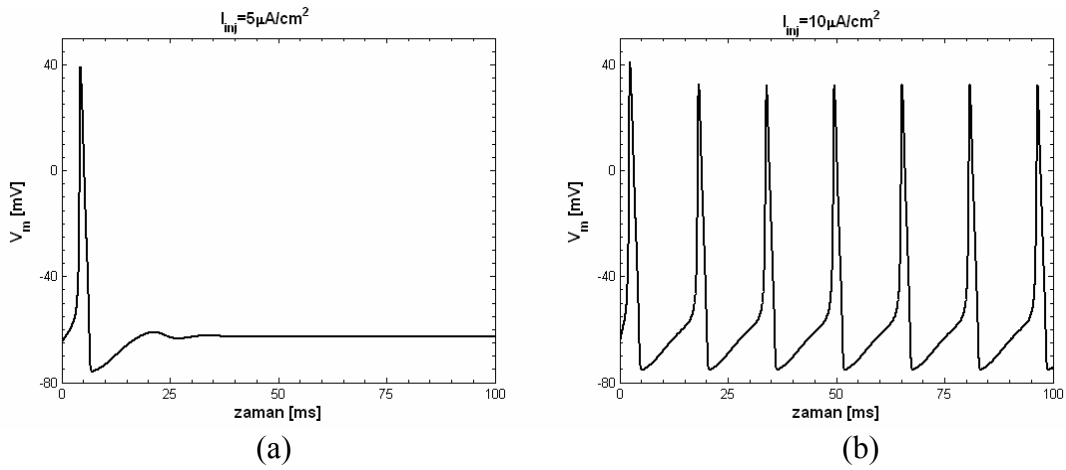
Şekil 1.10'da eşik altı ve eşik üstü uyartımlar sonucu elde edilmiş olan zaman ile membran gerilim değişimleri gösterilmektedir.

Eşik üstü uyartımın uygulanması durumunda membran aksiyon potansiyeli ateşlerken, eşik altı uyartım için membran geriliminde dalgalanma meydana gelmektedir.

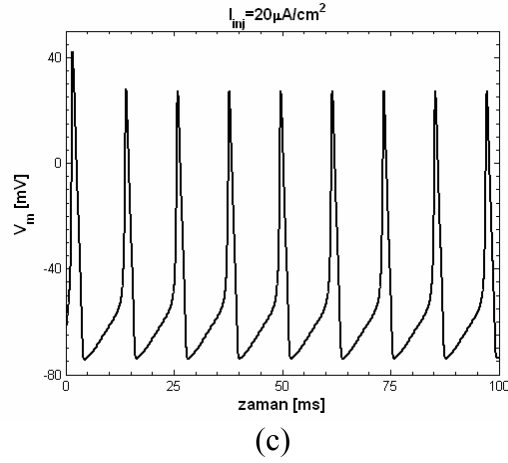
Eğer uygulanan uyartım şiddeti oldukça yüksek seviyeye çıkarılır ise membran tekrar eden aksiyon potansiyel dizisi ateşlemektedir (Hagiwara and Oomura, 1958). Eşik üstü farklı uyartımlar uyartım için elde edilen membran gerilim değişimleri Şekil 1.11’de gösterilmektedir.



Şekil 1.10 Eşik Altı ve Eşik Üstü Uyartımların Membran Gerimlerine Etkisi



Şekil 1.11 Farklı Şiddetlerdeki Uyartımın Membran Gerilimindeki Etkileri (a) $I_{inj}=5\mu A/cm^2$, (b) $I_{inj}=10\mu A/cm^2$, (c) $I_{inj}=20\mu A/cm^2$,

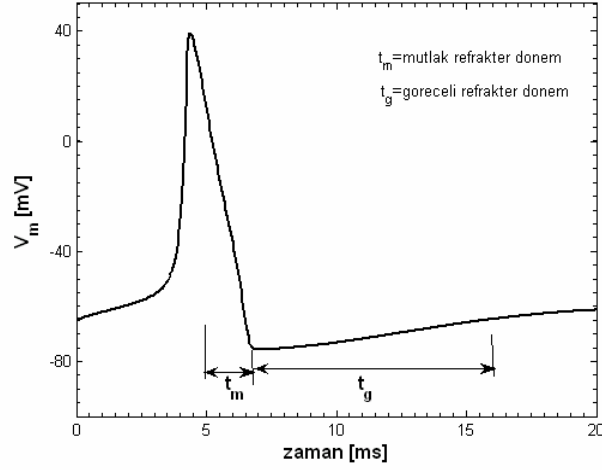


Şekil 1.11 (devam ediyor)

Uyartım şiddeti yeterince büyük olmadığı durumda membran sadece bir aksiyon potansiyeli oluşturmakta ve daha sonra membran gerilimi dinlenim değerinde sabit kalmaktadır. Uyartım şiddeti gittikçe büyültüldüğünde membran düzenli aksiyon potansiyeli ateşlemekte ve ateşleme frekansı uyartım şiddeti ile orantılı artmaktadır.

1.1.2.2 Refrakter Dönem

Aksiyon potansiyelinin çeşitli evreleri Şekil 1.12’de gösterilmektedir. Bu evrelerden biri olan mutlak refrakter dönemde membran uyartım şiddeti ne kadar yüksek olursa olsun ikinci bir aksiyon potansiyeli ateşleyememektedir. Bu evreyi takiben göreceli refrakter dönem başlamaktadır. Bu evrede ikinci bir aksiyon potansiyeli ateşlenebilir ancak ateşlemenin gerçekleşebilmesi için harici uyartım şiddeti bir önceki kısımda tanımlanan eşik değerinin çok daha büyük olmalıdır. Yani bu dönem için aksiyon potansiyeli ateşleme eşik değeri yükselmiş olmaktadır.



Şekil 1.12. Aksiyon Potansiyelinin Evreleri (Hodgkin and Huxley, 1952)

Hodgkin-Huxley modelinde birbirini takip eden aksiyon potansiyelleri arasındaki minimum zaman aralığının yaklaşık 15ms olduğu belirlenmiştir (Hodgkin and Huxley, 1952).

1.1.2.3 Sıcaklığın Etkisi

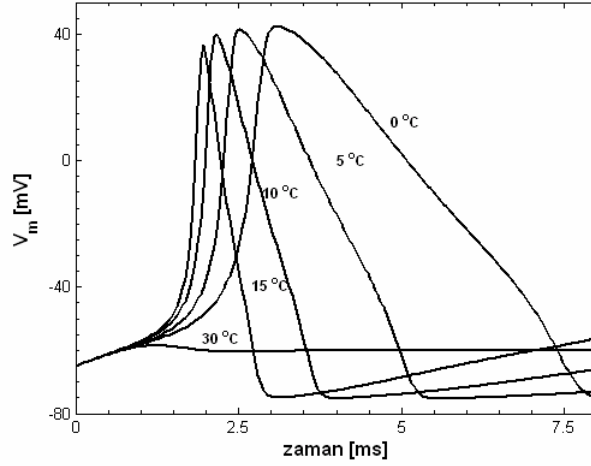
Gerilim kenetleme deneylerinde ortam sıcaklığı değiştiğinde membrandan geçen iyonik akımların zaman sabitlerinin etkilendiği görülmüştür. Sıcaklıktaki değişimin zaman sabiti üzerindeki etkisi parçacıkların zamansal değişimini gösteren birinci dereceden lineer denklemdeki hız sabitleri ölçeklendirilerek modellenmektedir (Weiss, 1996):

$$\begin{aligned}\frac{dm}{dt} &= (\alpha_m - (\alpha_m + \beta_m)m)K_T \\ \frac{dn}{dt} &= (\alpha_n - (\alpha_n + \beta_n)n)K_T \\ \frac{dh}{dt} &= (\alpha_h - (\alpha_h + \beta_h)h)K_T\end{aligned}\tag{1.14}$$

burada K_T sıcaklık faktörü olup

$$K_T = 3^{(T_c - 6.3)/10}\tag{1.15}$$

şeklindedir. buradaki T_C °C cinsinden sıcaklıktır. 6.3 derece için sıcaklık faktörü 1 olmakta ve bu dereceden itibaren ortam sıcaklığının her 10 derece artışı hız fonksiyonunu üç kat arttırmaktadır.



Şekil 1.13 Farklı Sıcaklıklar İçin Membran Gerilimleri ($I_{inj}=10\mu A/cm^2$) (Hodgkin and Huxley, 1952)

Hodgkin Huxley modeli kullanılarak farklı sıcaklıklarda elde edilen membran gerilimlerinin zamanla değişimi Şekil 1.13 ile gösterilmiştir. Sıcaklık arttığında aksiyon potansiyelinin maksimum değeri düşmeye başlamakta ve yeterince yüksek sıcaklık değerlerinde aksiyon potansiyeli oluşmamaktadır. Ayrıca oluşan aksiyon potansiyel süresinin sıcaklığın artması ile ters orantılı olduğu Şekil 1.13'den görülmektedir. m , n h değişkenlerinin zaman sabitleri (1.15) denklemlerinden görüldüğü üzere sıcaklık ile beraber azalmaktadır. Bu artış aksiyon potansiyelinin hem hızlı bir şekilde oluşmasına hem de oluşum süresinin kısılmasına neden olmaktadır.

BÖLÜM 2

STOKASTİK HODGKIN HUXLEY MODELİ

Bölüm 1’de tanıtılan mürekkep balığı dev aksonuna ait olan Hodgkin-Huxley modelinde iyon kanallarında meydana gelen dalgalanmalar ihmal edilmiş ve ortaya deterministik bir model çıkmıştır. Bu yaklaşım membranda oldukça fazla sayıda iyon kanalı bulunması durumunda geçerli olmakla beraber sonlu sayıda iyon kanallarının açılıp kapanmaları membran geriliminde dalgalanmalar meydana getirmekte ve deterministik model kanalların dalgalanması sonucu oluşan bu değişimleri açıklamada yetersiz kalmaktadır. İyon kanalları temelde açık veya kapalı durumda bulunabilen bir geçit gibi davranmaktadır. Kanal açık olduğunda iyonlar kanaldan geçebilmekte ve iyonik akım membran üzerinden akar; kapalı durumda ise iyon geçişine kanal izin vermemekte sonuç olarak iyonik akım oluşmamaktadır. İyon kanallarının açılıp kapanma anları rasgele meydana geldiğinden bu kanalların açık durumdan kapalıya veya tam tersi durumun oluşma anlarının öngörülmesi imkansızdır. Ancak belirli bir süre zarfında bu kanalların yaptıkları durum değişimleri istatistiksel yöntemler kullanılarak öngörülebilmektedir.

Literatürde iyon kanallarının stokastik davranışını modellemeye yönelik bir çok algoritma geliştirilmiştir (Fox and Lu, 1994; Fox, 1997; Rubinstein, 1995; Strassberg and DeFelice, 1993; Chow and White, 1996). Bu tezde, literatürdeki tekniklerden Fox (1997) tarafından geliştirilmiş olan model ele alınarak kanal gürültüsünün nöron dinamikleri üzerindeki etkileri incelenecektir. Fox yönteminde kanalların stokastik davranışlarının modellenmesi, kapı parçacıklarının açık olma olasılığını veren denklemlere beyaz gauss gürültüsünün eklenmesi ile sağlanmaktadır. Bu amaçla ilk olarak kapı parçacıklarının açık olma olasılığının Fokker-Planck denklemi elde edilmekte ve bu denklemden Langevin genelleştirilmesi ile stokastik Hodgkin-Huxley modeli çıkarılmaktadır.

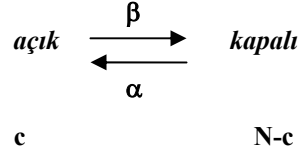
2.1 STOKASTİK BENZETİM ALGORİTMALARI

Kanalların stokastik davranışlarını modellemek üzere bir çok algoritma geliştirilmiştir. Bunlar: Fox (Fox and Lu, 1994; Fox, 1997), Chow and White (Chow and White, 1996), Rubinstein (Rubinstein, 1995) ve Strassberg and Defellice (Strassberg and Defellice, 1993) algoritmalarıdır. Geliştirilen bu algoritmaların bilgisayar ortamında gerçekleştirilmesi farklı seviyelerde işlemci gücü ve hafızaya gereksinim duyulmaktadır (Mino et al., 2002). Yukarıda verilen algoritmalarından Rubinstein (Rubinstein, 1995) ve Strassberg and Defellice (Strassberg and DeFelice, 1993)'nın geliştirmiş oldukları algoritmalar stokastik davranışları tam olarak modelleyebilmesine rağmen simülasyon tekniğinin doğasından kaynaklanan problemler ortaya çıkmaktadır. Bu algoritmaların simülasyon süresi membranda bulunan iyon kanal sayısı ile doğru orantılı olduğundan büyük boyuttaki membranlar için oldukça uzun sürmektedir. Bu sorunu çözmek üzere geliştirilen iki metot bulunmaktadır: Fox (Fox and Lu, 1994) ve Chow and White (Chow and White, 1996). Fox algoritması yaklaşık bir algoritmadır. Kanalların stokastik davranışları Langevin denklemleri kullanılarak diferansiyel denklemler ile modellenmektedir. Chow and White algoritmasında ise açık olan kanal sayıları belirlenerek simülasyon yapılmaktadır.

Yukarıda verilen dört algoritmanın karşılaştırmalı analizleri yapılmış olup, simülasyon zamanı açısından en verimli algoritmanın Fox algoritmasının olduğu belirlenmiştir (Mino et al., 2002; Zeng and Jung, 2004; Rowat and Elson, 1995). Bu nedenle kanal dalgalanmalarının uyarılabilir hücre membranı üzerindeki etkilerini incelemek amacı ile Fox algoritması kullanılacaktır. İlk olarak Fox algoritması elde edilecek ve deterministik model stokastik davranışları içerecek şekilde genişletilecektir.

2.2 MASTER DENKLEMİ

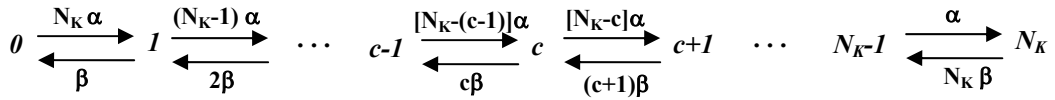
İyon kanallarında bulunan kapı parçacıkları kararlı durumlarını Şekil 2.1'de verilen kinetik diyagrama göre değiştirmekte ve bu parçacıkların açık durumda bulunma olasılıkları (sayıları) (2.1) denklemi ile belirlenmektedir (Hodgkin and Huxley, 1952). (N:toplam parçacık sayısı, c:açık parçacık sayısı, n: bir parçacığın açık durumda bulunma olasılığı)



Şekil 2.1 Kapı Parçacıklarının Kinetik Kararlı Durum Değişim Diyagramı

$$\begin{aligned} \frac{dc}{dt} &= \alpha[N-c] - \beta c \\ n &= c/N \Rightarrow \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha[1-n] - \beta n \end{aligned} \quad (2.1)$$

Potasyum iyon kanalında toplam 4 adet birbirinden bağımsız özdeş parçacık bulunmaktadır. Örnek olarak her bir potasyum kanalının birinci parçacıklarını ele alalım. Bu durumda elimizde toplam N_K (toplam potasyum iyon kanal sayısı) adet parçacık vardır. Bu parçacıklar gerilime bağlı α ve β hız fonksiyonları ile belirlenen açık veya kapalı kararlı durumlarında bulunmaktadırlar. Açık durumda bulunan parçacık sayısını Markov süreci olarak kabul edilebilir. Bu kabul durumunda açık parçacık sayısı Δt süre sonra sadece bir artabilir veya azalabilir. Açık parçacıkların kinetik şeması Şekil 2.2 ile verilmiştir.



Şekil 2.2 Potasyum İyon Kanallarındaki Açık Durumda Bulunan Birinci Parçacık Sayısının Geçişlerini Gösteren Kinetik Diyagram

$t + \Delta t$ anında c tane parçacığın açık olma olasılığı aşağıda verilen üç farklı olasılığın toplamı olmaktadır.

- 1) t anında $(c-1)$ adet parçacık açık durumdadır, Δt süre sonra 1 adet kapalı durumdaki parçacık geçiş yaparak açık duruma geçer.
- 2) t anında $(c+1)$ adet parçacık açık durumdadır, Δt süre sonra 1 adet açık durumdaki parçacık geçiş yaparak kapalı duruma geçer.
- 3) t anında c adet parçacık açık durumdadır, Δt süre sonra hiçbir parçacık geçiş yapmaz.

Yukarıda verilen durum formülize edilecek olursa, $[P(c, t) \rightarrow t]$ anında c adet parçacığın açık olma olasılığı, $P(c, t | c', t') \rightarrow t'$ anında c' adet parçacığın açık olması durumunda t anına c adet parçacığın açık olma olasılığını göstermektedir)

$$P(c, t + \Delta t) = P(c, t + \Delta t | c - 1, t)P(c - 1, t) + P(c, t + \Delta t | c + 1, t)P(c + 1, t) + P(c, t + \Delta t | c, t)P(c, t) \quad (2.2)$$

elde edilir. Yukarıda verilen denklemdeki geçiş olasılıkları,

$$\begin{aligned} P(c, t + \Delta t | c - 1, t) &= [N_K - (c - 1)]\alpha\Delta t \\ P(c, t + \Delta t | c + 1, t) &= (c + 1)\beta\Delta t \\ P(c, t + \Delta t | c, t) &= 1 - c\beta\Delta t - (N_K - c)\alpha\Delta t \end{aligned} \quad (2.3)$$

olarak yazılmaktadır. (2.3) denklemi ile verilen geçiş olasılık ifadeleri (2.2) denklemi içerisine yerleştirildiğinde Δt süre sonraki c parçacığın açık olma olasılığı,

$$P(c, t + \Delta t) = [N_K - (c - 1)]\alpha\Delta t P(c - 1, t) + (c + 1)\beta\Delta t P(c + 1, t) + [1 - c\beta\Delta t - (N_K - c)\alpha\Delta t]P(c, t) \quad (2.4)$$

olarak bulunur. Gerekli düzenlemelerin yapılması durumunda,

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(c, t + \Delta t) - P(c, t)}{\Delta t} = \frac{\partial P(c, t)}{\partial t} = [N_K - (c - 1)]\alpha P(c - 1, t) + (c + 1)\beta P(c + 1, t) - [c\beta - (N_K - c)\alpha]P(c, t) \quad (2.5)$$

elde edilir. (2.5) denklemi Master denklemi olarak adlandırılmaktadır (Risken, 1989). Bu denklem olasılığın zamansal değişimini ifade etmektedir. Bu denklemin bir Fokker-Planck denklemine dönüşümü mevcuttur. Master denklemini Fokker-Planck denklemine dönüştürmek suretiyle sistemdeki makroskobik değişkenlerin olasılık yoğunluk fonksiyonları elde edilebilir ve yoğunluk fonksiyonlarından ortalama değer gibi bazı istatistiksel bilgiler elde edilebilir. Fokker-Planck denkleminin bir diğer avantajı da Langevin dönüşümü yapılmak suretiyle yukarıda verilmiş olan kısmi türevli ifade adi diferansiyel ifadesine dönüştürülür ve (2.5) denklemini çözmek için kullanılması gereken

karmaşık simülasyonlar basitleştirilir. Fokker-Planck denklemini elde etmek için aşağıda verilen prosedür izlenir.

2.3 FOKKER-PLANCK DENKLEMİ

Fokker-Planck dönüşümünü elde etmek için parçacıkların açık olma olasılığının momentlerinin bilinmesi gereklidir.

Δt süre sonraki açık kanal sayılarının olasılık yoğunluk fonksiyonu,

$$P(c, t + \Delta t) = \int P(c, t + \Delta t | c', t) P(c', t) dc' \quad (2.6)$$

ile bulunur. Fokker-Planck denkleminin elde edilmesi için çok küçük Δt süresi için $P(c, t + \Delta t | c', t)$ geçiş olasılığının bilinmesi gereklidir. $P(c, t + \Delta t | c', t)$ geçiş olasılığının merkezi momentleri,

$$M_n(c', t, \Delta t) = \left\langle [c(t + \Delta t) - c(t)]^n \right\rangle \Big|_{c(t)=c'} = \int (c - c')^n P(c, t + \Delta t | c', t) dc \quad (2.7)$$

şeklinededir. Olasılık yoğunluk fonksiyonunun merkezi momentleri biliniyor ise bu fonksiyonun karakteristik fonksiyonu merkezi momentler cinsinden yazılabilir. Karakteristik fonksiyonu, $K_c(u)$, olasılık yoğunluk fonksiyonunun Fourier dönüşümü ile elde edilir.

$$K_c(u) = \langle e^{iuc} \rangle = \int_{-\infty}^{\infty} e^{iuc} P(c) dc$$

n. derece moment M_n değeri karakteristik fonksiyonunun $u=0$ frekansındaki türevinin aldığı değerdir.

$$M_n = \langle c^n \rangle = \int_{-\infty}^{\infty} c^n P(c) dc = \frac{1}{i^n} \frac{d^n K_c(u)}{du^n} \Big|_{u=0}$$

Bu durumda, karakteristik fonksiyonu $K_c(u)$ 'nun $u=0$ merkezli Taylor seri açılımı

$$K_c(u) = 1 + \sum_{n=1}^{\infty} (iu)^n M_n / n!$$

şeklinde olmaktadır. Sonuç olarak denklem (2.6) da verilen şartlı olasılık yoğunluk fonksiyonunun karakteristik fonksiyonu,

$$\begin{aligned} K(u, c', t, \Delta t) &= \int_{-\infty}^{\infty} e^{iu(c-c')} P(c, t + \Delta t | c', t) dc \\ &= 1 + \sum_{n=1}^{\infty} (iu)^n M_n(c', t, \Delta t) / n! \end{aligned} \quad (2.8)$$

şeklindedir. Karakteristik fonksiyonunun ters Fourier dönüşümü olasılık yoğunluk fonksiyonunu momentler, M_n cinsinden verir:

$$\begin{aligned} P(c, t + \Delta t) &= \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} e^{-iu(c-c')} K(u, c', t, \Delta t) du \\ &= \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} e^{-iu(c-c')} \left[1 + \sum_{n=1}^{\infty} (iu)^n M_n(c', t, \Delta t) / n! \right] du \end{aligned}$$

$$\delta(c - c') \xleftrightarrow{F} \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} e^{-iu(c-c')} du$$

ve

$$\left(-\frac{\partial}{\partial c} \right)^n \delta(c - c') \xleftrightarrow{F} \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} (iu)^n e^{-iu(c-c')} du$$

Yukarıda verilen Fourier dönüşüm özellikleri kullanmak suretiyle $P(c, t + \Delta t | c', t)$ fonksiyonu M_n momentleri cinsinden aşağıdaki gibi bulunur.

$$P(c, t + \Delta t | c', t) = \left[1 + \sum_{n=1}^{\infty} \left(-\frac{\partial}{\partial c} \right)^n M_n(c', t, \Delta t) / n! \right] \delta(c - c') \quad (2.9)$$

Geçiş olasılığı için elde edilen bu ifadenin (2.6) denklemine yerleştirilmesi ile $t + \Delta t$ anındaki olasılık yoğunluk fonksiyonu

$$\begin{aligned} P(c, t + \Delta t) &= \int P(c, t + \Delta t | c', t) P(c', t) dc' \\ &= \int \left[1 + \sum_{n=1}^{\infty} \left(-\frac{\partial}{\partial c} \right)^n M_n(c', t, \Delta t) / n! \right] \delta(c - c') P(c', t) dc' \\ &= P(c, t) + \int \left[\sum_{n=1}^{\infty} \left(-\frac{\partial}{\partial c} \right)^n M_n(c', t, \Delta t) / n! \right] \delta(c - c') P(c', t) dc' \\ &= P(c, t) + \sum_{n=1}^{\infty} \left(-\frac{\partial}{\partial c} \right)^n M_n(c', t, \Delta t) / n! P(c, t) \end{aligned}$$

olarak bulunur. Bu ifade düzenlendiğinde aşağıda verilen ifade elde edilir:

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(c, t + \Delta t) - P(c, t)}{\Delta t} = \frac{\partial P(c, t)}{\partial t} = \sum_{n=1}^{\infty} \left(-\frac{\partial}{\partial c} \right)^n D^{(n)}(c, t) P(c, t) \quad (2.10)$$

$$D^{(n)}(c, t) = \frac{1}{n!} \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\langle [c(t + \Delta t) - c(t)]^n \rangle}{\Delta t} \bigg|_{c(t)=c'} = \frac{1}{n!} \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{M_n(c', t, \Delta t)}{\Delta t}$$

(2.10) denklemi ile verilen ifade Kramers-Moyal açılımı olarak bilinmektedir (Risken, 1989). $D^{(n)}(c, t)$ terimleri Kramers-Moyal açılım katsayıları olarak adlandırılmaktadırlar. Birinci Kramers-Moyal katsayısına, $D^{(1)}(c, t)$ sürüklenme katsayısı, ikinci katsayıya da, $D^{(2)}(c, t)$, difüzyon katsayısı denilmektedir. Fokker-Planck denklemi Kramers-Moyal açılım ifadesinin özel durumudur. Buna göre eğer Kramers-Moyal açılım ifadesinde 2. terimden sonraki ifadeler ihmal edilecek olursa Fokker-Planck denklemi elde edilmiş olur.

Bu yaklaşımın geçerliliğini kanıtlayan teorem Pawula Teoremi olarak bilinmektedir (Risken, 1989).

2.3.1 Pawula Teoremi

Pawula teoreminin ispat edilebilmesi için genelleştirilmiş Schwartz eşitsizliği kullanılmaktadır. Bu eşitsizlik,

$$\left[\int f(x)g(x)P(x)dx \right]^2 \leq \int f^2(x)P(x)dx \int g^2(x)P(x)dx \quad (2.11)$$

şeklindedir. Yukarıdaki eşitsizlik $P(x)$ fonksiyonu negatif değer almadığı durumda doğrudur. Eğer bu ifadede $f(x)$, $P(x)$ ve $g(x)$ fonksiyonları

$$f(x) = (x - x')^n; \quad g(x) = (x - x')^{n+m} \quad (2.12)$$

$$P(x) = P(x, t + \Delta t | x', t)$$

şeklinde seçilecek olursa genelleştirilmiş Schwartz eşitsizliği

$$\begin{aligned} & \left[\int (x - x')^n (x - x')^{n+m} P(x, t + \Delta t | x', t) dx \right]^2 \\ & \leq \int (x - x')^{2n} P(x, t + \Delta t | x', t) dx \int (x - x')^{2n+2m} P(x, t + \Delta t | x', t) dx \end{aligned}$$

halini alır. Eşitsizliğin sol tarafındaki ifade $2n+m$. merkezi momente, sağ tarafındaki ilk ifade $2n$. momente, ikinci ifadede $2n+2m$. momente eşittir. Eşitsizlik ifadesini momentler cinsinden düzenleyecek olursak,

$$M_{2n+m}^2 \leq M_{2n} M_{2n+2m} \quad (2.13)$$

yukarıdaki eşitsizlik $n=m=0$ alınması durumunda her zaman için doğru olmaktadır ($M_0^2 = 1 \leq M_0 M_0 = 1$). $m=0$ alınması halinde eşitsizlik her zaman için $M_{2n}^2 \leq M_{2n} M_{2n} = M_{2n}^2$ şartını sağlamaktadır.

(2.13) eşitsizliği Kramers-Moyal katsayılarına göre düzenlenecek olursa,

$$D^{(2n+m)} = \frac{1}{(2n+m)!} \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{M_{2n+m}}{\Delta t}; \quad D^{(2n)} = \frac{1}{(2n)!} \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{M_{2n}}{\Delta t}$$

$$D^{(2n+2m)} = \frac{1}{(2n+2m)!} \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{M_{2n+2m}}{\Delta t}$$

$$\Rightarrow \left[(2n+m)! D^{(2n+m)} \right]^2 \leq (2n)! (2n+m)! D^{(2n)} D^{(2n+2m)} \quad (2.14)$$

elde edilir. Burada eğer $D^{(2n)}$ katsayılarından herhangi biri sıfıra eşit ise,

$$D^{(2n)} = 0 \Rightarrow \left[(2n+m)! D^{(2n+m)} \right]^2 \leq 0 \Rightarrow D^{(2n+1)} = D^{(2n+2)} = \dots = 0 \quad (2.15)$$

olacaktır. Eğer $D^{(2n+2m)} = 0$,

$$D^{(2r)} = 0 \Rightarrow D^{(r+n)} = 0 \quad (n = 1, \dots, r-1) \quad (2.16)$$

$$D^{(2r-1)} = \dots = D^{(r+1)} = 0 \quad (r \geq 2)$$

elde edilir. (2.15) ve (2.16) durumlarının ardışık uygulanması ile eğer herhangi bir $D^{(2r)} = 0$ ise, $D^{(n)}, n \geq 3$ şartını sağlayan bütün katsayılar sıfıra eşit olmalıdır (Pawula, 1967).

Yukarıda ispatı verilen Pawula teoeminin sonuçlarını göz önüne alınıp, Kramers-Moyal açılım ifadesinde sadece ilk iki teriminin alınması ile Fokker-Planck denklemi elde edilmiş olur:

$$\frac{\partial P(x,t)}{\partial t} = L_{FP} P(x,t) \quad (2.17)$$

$$L_{FP} = -\frac{\partial}{\partial x} D^{(1)}(x,t) + \frac{\partial^2}{\partial x^2} D^{(2)}(x,t)$$

Bu denklemde L_{FP} ile gösterilen ifade Fokker-Planck operatörü olarak adlandırılır. $D^{(1)}(x,t)$ ve $D^{(2)}(x,t)$ katsayıları (2.10) denklemi yardımıyla bulunabilir.

(2.5) ile verilen Master denkleminin Fokker-Planck ifadesinin elde edilmesi için, ilk olarak sürüklenme ve difüzyon katsayılarının tayin edilmesi gereklidir. Master denkleminin ifadesini tekrar edecek olursak,

$$\begin{aligned} \frac{\partial P(c,t)}{\partial t} = & [N_K - (c-1)]\alpha P(c-1,t) + (c+1)\beta P(c+1,t) \\ & - [c\beta - (N_K - c)\alpha]P(c,t) \end{aligned}$$

Bu master ifadesindeki geçiş olasılığını genelleştirilmiş ifadesi,

$$P(c, t + \Delta t | c', t) = (N_K - c')\alpha \Delta t \delta_{c,c'+1} + c'\beta \Delta t \delta_{c,c'-1} \quad (2.18)$$

şeklindedir. Bu durumda sürüklenme ve difüzyon katsayıları,

$$\begin{aligned} D^{(1)}(c,t) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\langle [c(t+\Delta t) - c(t)] \rangle}{\Delta t} \bigg|_{c(t)=c'} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} \int (c - c') [(N_K - c')\alpha \Delta t \delta_{c,c'+1} + c'\beta \Delta t \delta_{c,c'-1}] dc \\ D^{(1)}(c,t) &= \int (c - c')(N_K - c')\alpha \delta_{c,c'+1} dc + \int (c - c')c'\beta \delta_{c,c'-1} dc \\ &= \alpha(N_K - c) - \beta c \end{aligned} \quad (2.19)$$

$$\begin{aligned}
D^{(2)}(c, t) &= \frac{1}{2} \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\left\langle [c(t + \Delta t) - c(t)]^2 \right\rangle}{\Delta t} \Big|_{c(t)=c'} \\
&= \frac{1}{2} \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} \int (c - c')^2 [(N_K - c')\alpha\Delta t\delta_{c, c'+1} + c'\beta\Delta t\delta_{c, c'-1}] dc \\
D^{(2)}(c, t) &= \frac{1}{2} \int (c - c')^2 (N_K - c')\alpha\Delta t\delta_{c, c'+1} dc + \int (c - c')^2 c'\beta\Delta t\delta_{c, c'-1} dc \\
&= \frac{1}{2} [\alpha(N_K - c) + \beta c]
\end{aligned} \tag{2.20}$$

olarak bulunur. (2.19) ve (2.20) denklemleri ile bulunan sürüklenme ve difüzyon katsayılarına göre (2.5) ile ifadesi verilen Master denkleminin Fokker-Planck denklemi

$$\frac{\partial P(c, t)}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial c} \{\alpha(N_K - c) - \beta c\} P(c, t) + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial c^2} \{\alpha(N_K - c) + \beta c\} P(c, t) \tag{2.21}$$

şeklinde ifade edilmektedir. Parçacıkların açık durumda bulunma olasılığına göre bu ifadeyi düzenleyecek olursak, yani $n = c / N_K$ ve $P(c, t) / N_K = P(n, t)$ dönüşümünü uygularsak,

$$\begin{aligned}
N_K \frac{\partial P(n, t)}{\partial t} &= -\frac{\partial}{\partial n} \left(\frac{\partial n}{\partial c} \right) N_K^2 \{\alpha(1 - n) - \beta n\} P(n, t) \\
&\quad + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial n^2} \left(\frac{\partial n}{\partial c} \right)^2 N_K^2 \{\alpha(1 - n) + \beta n\} P(n, t) \\
\frac{\partial P(n, t)}{\partial t} &= -\frac{\partial}{\partial n} \{\alpha(1 - n) - \beta n\} P(n, t) + \frac{\partial^2}{\partial n^2} \left\{ \frac{\alpha(1 - n) + \beta n}{2N_K} \right\} P(n, t)
\end{aligned} \tag{2.22}$$

ifadesi elde edilir.

2.4 LANGEVIN DENKLEMİ

Parçacıkların zamansal değişimini veren denklemleri bulmak için Langevin genelleştirmesi kullanılmalıdır. Langevin genelleştirmesi bizim durumumuzdaki açık olan parçacık

sayısının zamanla değişimini veren formülü bu sayıdaki dalgalanmaları da içerecek biçimde düzenleyen denklemdir. Bu sayının zamanla değişimi deterministik modele göre denklem (2.1) ile verilmişti. Langevin genelleştirmesinde dalgalanma miktarı beyaz Gauss gürültüsü olarak sistemde modellenmektedir. İlk olarak Langevin denkleminin denklem (2.17) ile verilen Fokker-Planck denklemini sağladığı gösterilecektir. Doğrusal olmayan tek değişkenli Langevin denklemi

$$\frac{dx}{dt} = h(x, t) + g(x, t)\Gamma(t) \quad (2.23)$$

şeklindedir. Burada $\Gamma(t)$ Gauss dağılımına sahip, sıfır ortalamalı rassal değişken olarak kabul edilmektedir. $\Gamma(t)$ rassal değişkeninin ortalama değeri ve özilişki fonksiyonu,

$$\langle \Gamma(t) \rangle = 0; \langle \Gamma(t)\Gamma(t') \rangle = 2\delta(t - t') \quad (2.24)$$

şeklindedir.

Kramers-Moyal katsayılarını elde etmek için (2.23) denklemi integral denklemi biçiminde yazılacak olursa,

$$\int_{x(t)}^{x(t+\Delta t)} dx = x(t + \Delta t) - x(t) = \int_t^{t+\Delta t} [h(x(t'), t') + g(x, t')\Gamma(t')] dt' \quad (2.25)$$

halini alır. Bu denklemdeki $h(x(t), t)$ ve $g(x(t), t)$ fonksiyonlarının $x(t)$ merkezindeki Taylor seri açılımı ($x(t)$ fonksiyonunun t anındaki değeri y olarak gösterilmiştir) alınır,

$$h(x(t), t) = h(y, t) + h'(y, t)(x(t) - y) + \dots \quad (2.26)$$

$$g(x(t), t) = g(y, t) + g'(y, t)(x(t) - y) + \dots$$

elde edilir. Burada

$$h'(y,t) = \left. \frac{\partial h(x(t),t)}{\partial t} \right|_{x(t)=y} = \frac{\partial h(y,t)}{\partial t}; \quad g'(y,t) = \left. \frac{\partial g(x(t),t)}{\partial t} \right|_{x(t)=y} = \frac{\partial g(y,t)}{\partial t}$$

(2.26) ifadesi (2.25) içine yerleştirilecek olursa,

$$\begin{aligned} x(t + \Delta t) - x(t) &= \int_t^{t+\Delta t} h(y,t') dt' + \int_t^{t+\Delta t} h'(y,t')(x(t) - x) dt' + \dots \\ &+ \int_t^{t+\Delta t} g(y,t') \Gamma(t') dt' + \int_t^{t+\Delta t} g'(y,t')(x(t) - x) \Gamma(t') dt' + \dots \end{aligned} \quad (2.27)$$

elde edilir. İntegral ifadesi içerisinde iterasyon yapmak suretiyle (2.27) denklemi aşağıdaki hale dönüşür:

$$\begin{aligned} x(t + \Delta t) - x(t) &= \int_t^{t+\Delta t} h(y,t') dt' + \int_t^{t+\Delta t} h'(y,t') \int_t^{t'} h(y,t'') dt'' dt' \\ &+ \int_t^{t+\Delta t} h'(y,t') \int_t^{t'} g(y,t'') \Gamma(t'') dt'' dt' + \dots \\ &+ \int_t^{t+\Delta t} g(y,t') \Gamma(t') dt' + \int_t^{t+\Delta t} g'(y,t') \int_t^{t'} h(y,t'') \Gamma(t'') dt'' dt' \\ &+ \int_t^{t+\Delta t} g'(y,t') \int_t^{t'} g(y,t'') \Gamma(t'') \Gamma(t') dt'' dt' + \dots \end{aligned} \quad (2.28)$$

(2.24) denklemdeki özellik kullanılarak (2.28) denkleminin ortalaması alınacak olursa,

$$\begin{aligned} \langle x(t + \Delta t) - x(t) \rangle &= \int_t^{t+\Delta t} h(y,t') dt' + \int_t^{t+\Delta t} \int_t^{t'} h'(y,t') h(y,t'') dt'' dt' + \dots \\ &+ \int_t^{t+\Delta t} g'(y,t') \int_t^{t'} g(y,t'') 2\delta(t'' - t') dt'' dt' + \dots \end{aligned} \quad (2.29)$$

elde edilir. δ fonksiyonu aşağıdaki $\delta_\varepsilon(t)$ biçiminde alınıp $\varepsilon \rightarrow 0$ durumunda gerekli işlemler yapılacak olursa (2.29) denkleminin sağ tarafındaki ikinci integral ifadesi,

$$\delta_\varepsilon(t) = \begin{cases} \frac{1}{\varepsilon}, & -\frac{\varepsilon}{2} < t < \frac{\varepsilon}{2} \\ 0, & \text{diğer} \end{cases}$$

$$\int_t^{t'} g(y, t'') 2\delta(t'' - t') dt'' = g(y, t') \int_t^{t'} 2\delta(t'' - t') dt''$$

$$= g(y, t')$$
(2.30)

olarak elde edilir. Bu durumda (2.29) denklemi

$$\langle x(t + \Delta t) - x(t) \rangle = \int_t^{t+\Delta t} h(y, t') dt' + \int_t^{t+\Delta t} \int_t^{t'} h'(y, t') h(y, t'') dt'' dt' + \dots$$

$$+ \int_t^{t+\Delta t} g'(y, t') g(y, t') dt' + \dots$$
(2.32)

halini alır. Buradan düzenlemeler yapılacak olursa sürüklenme katsayısı $D^{(1)}(x, t)$ aşağıdaki gibi bulunur,

$$D^{(1)}(x, t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\langle [x(t + \Delta t) - x(t)] \rangle}{\Delta t} \Big|_{x(t)=x} = h(x, t) + g'(x, t)g(x, t)$$
(2.31)

(2.31) denkleminde yazılmamış olan yüksek dereceye sahip terimlerin, $\Delta t \rightarrow 0$ limit alınması halinde herhangi katkısı olmamaktadır. (2.31) denkleminde sadece en düşük dereceye sahip iki terim yazılmıştır. Daha yüksek dereceli terimler,

$$\left\langle \int_t^{t+\Delta t} \dots \Gamma(t_1) \int_t^{t+\Delta t} \dots \Gamma(t_2) \dots \int_t^{t+\Delta t} \dots \Gamma(t_n) dt_1 dt_2 \dots dt_n \right\rangle$$

ifadesini içerecektir. Bu ifadenin katkısı $(\Delta t)^2$ ile orantılı olduğundan $\Delta t \rightarrow 0$ limitinde sıfır olacak ve $D^{(1)}(x, t)$ katsayısı (2.31) denklemi ile verilen ifadeye dönüşecektir. Yukarıda verilen yöntem difüzyon katsayısı, $D^{(2)}(x, t)$, için de tekrarlanacak olur ise,

$$D^{(2)}(x, t) = \frac{1}{2} \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\left\langle [x(t + \Delta t) - x(t)]^2 \right\rangle}{\Delta t} \bigg|_{x(t)=x} = \frac{1}{2} \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} \int_t^{t+\Delta t} \int_t^{t+\Delta t} g(x, t') g(x, t'') 2\delta(t' - t'') dt' dt''$$

$$= g^2(x, t)$$
(2.32)

elde edilir. Benzer şekilde yüksek dereceli katsayılar hesaplanacak olur ise $n \geq 3$ için $D^{(n)}(x, t) = 0$ olduğu görülür. Sonuç olarak (2.22) denkleminin Kramers-Moyal katsayıları

$$D^{(1)}(x, t) = h(x, t) + \frac{\partial g(x, t)}{\partial x} g(x, t)$$

$$D^{(2)}(x, t) = g^2(x, t)$$
(2.33)

$$D^{(n)}(x, t) = 0, \quad n \geq 3$$

şeklindedir. Yukarıdaki verilen sonuç ile (2.21) denkleminin (2.23) ifadesi şeklindeki Langevin genelleştirmesi (2.33) denklemi vasıtası ile kolayca bulunabilir. Fokker-Planck denkleminin çözümü için gerekli nümerik simülasyonun çok vakit alması ve karmaşık olmasından dolayı Fokker-Planck denklemini, Langevin denklemi biçimine dönüştürülür. (2.22) denkleminde görüldüğü gibi Langevin denklemlerinin nümerik çözümü çok daha kolay bir şekilde gerçekleştirilebilmektedir.

Bu durumda (2.21) ifadesinde potasyum kapı parçacıkları için elde edilmiş olan Fokker-Planck denkleminin (2.23) şeklindeki Langevin versiyonu (2.33) vasıtası ile aşağıdaki gibi bulunmaktadır (Fox and Lu, 1994).

$$\frac{d}{dt} n(t) = h(n(t), t) + g(n(t), t) \Gamma(t)$$
(2.34)

$$D^{(1)}(n(t), t) = \alpha(1 - n) - \beta n \quad (2.35)$$

$$D^{(2)}(x, t) = \frac{\alpha(1 - n) + \beta n}{2N_K} \quad (2.36)$$

$$g(n(t), t) = \sqrt{D^{(2)}(x, t)} = \sqrt{\frac{\alpha(1 - n) + \beta n}{2N_K}}$$

$$h(n(t), t) = D^{(1)}(n(t), t) - \frac{\partial g(n(t), t)}{\partial n} g(n(t), t) = \alpha(1 - n) - \beta n - \frac{(\beta - \alpha)}{2N_K} \quad (2.37)$$

Bulunan katsayılar göre Langevin denklemi,

$$\frac{d}{dt} n(t) = \alpha(1 - n) - \beta n - \frac{(\beta - \alpha)}{2N_K} + g_n(t) \quad (2.38)$$

Bıçımında olmaktadır. Burada g_n sıfır ortalamaya sahip, özilişki fonksiyonu aşağıdaki gibi olan beyaz Gauss gürültüsüdür.

$$\langle g_n(t) g_n(t') \rangle = \frac{1}{N_K} [\alpha(1 - n) + \beta n] \delta(t - t') \quad (2.39)$$

Büyük N_K değerlerinde $h(n(t), t)$ ifadesindeki gürültüden kaynaklanan $\frac{(\beta - \alpha)}{2N_K}$ terimi

ihmal edilebilecek bir seviyededir. Bu yüzden bu terimin göz ardı edilmesi ve gürültü gücündeki n değişkeninin değeri anlık kararlı durum değeri alınacak olursa Langevin denklemi,

$$\frac{d}{dt} n(t) = \alpha(1 - n) - \beta n + g_n(t) \quad (2.40)$$

$$\langle g_n(t) g_n(t') \rangle = \frac{2}{N_K} \frac{\alpha\beta}{\alpha + \beta} \delta(t - t')$$

olarak elde edilir. Benzer ifadeler sodyum kanalındaki m ve h parçacıkları için de elde edilebilir. Elde edilen denklemlerde potasyum kapı parçacığı için verilmiş olan denklemden farklı olarak sadece α ve β hız fonksiyonları ile $n(t)$ yerine uygun düşen kapı değişken ismi yazılmalıdır.

Bu denklemler Hodgkin-Huxley modeli için aşağıda verilmiştir (Fox and Lu, 1994; Hanggi et al., 2002; Schmid et al. 2003; Schmid et al., 2004)

$$C_m \frac{dV}{dt} + G_{Na}(V - E_{Na}) + G_K(V - E_K) + G_L(V - E_L) = I_{inj}(t) \quad (2.41)$$

$$\begin{aligned} G_{Na} &= g_{Na}^{maks} m^3 h \\ G_K &= g_K^{maks} n^4 \end{aligned} \quad (2.42)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m + g_m(t) \quad (2.43)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n + g_n(t) \quad (2.44)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h + g_h(t) \quad (2.45)$$

Burada $g_m(t)$, $g_n(t)$, ve $g_h(t)$ birbirinden bağımsız, sıfır ortalama değerine sahip beyaz Gauss gürültüsünü göstermektedir. Bu gürültü bileşenlerinin özilişki fonksiyonları kanal sayısına bağımlı olup aşağıdaki denklemlerle verilmektedir:

$$\langle g_m(t) g_m(t') \rangle = \frac{2\alpha_m \beta_m}{N_{Na}(\alpha_m + \beta_m)} \delta(t - t') \quad (2.46)$$

$$\langle g_n(t) g_n(t') \rangle = \frac{2\alpha_n \beta_n}{N_K(\alpha_n + \beta_n)} \delta(t - t') \quad (2.47)$$

$$\langle g_h(t) g_h(t') \rangle = \frac{2\alpha_h \beta_h}{N_{Na}(\alpha_h + \beta_h)} \delta(t - t') \quad (2.48)$$

Bu denklemlerin nümerik çözümü sonucu elde edilen m, n ve h değerlerinin $[0, 1]$ aralığında kalması gerekmektedir. Eğer bu değerlerden biri veya daha fazlası bu aralığın dışına çıkacak olur ise işlemler tekrarlanıp yeni m, n ve h değerleri elde edilmesi gerekmektedir.

BÖLÜM 3

KANAL GÜRÜLTÜ ANALİZİ

Gerilim kapılı iyon kanalları uyarılabilir hücre membranlarında elektriksel sinyalin üretilmesinde ve yayılmasında oldukça büyük öneme sahiptir. Gerilim kapılı iyon kanallarının dinamikleri geleneksel Hodgkin-Huxley matematiksel formalizasyonu ile modellenmektedir. Bu bölümde Hodgkin-Huxley formalizasyonunun stokastik versiyonu kullanılarak kanal gürültüsünün sinir hücresinin dinamik davranışları üzerindeki etkisi incelenmektedir. Dış uyartım olmadığında kanal gürültüsünün küçük membran alanları için spike aktivitesine neden olabildiği ve membran alanı küçüldükçe kendiliğinden ateşleme dinamiğinin daha düzenli örüntüler izlediği gösterilmektedir. Ayrıca stokastik modelin çok büyük membran alanları için deterministik modele yakınsadığı ve kanal gürültüsünün göz önüne alınması durumunda nöronların eşik altı uyartımları algılayabileceği gösterilmektedir. Son olarak sodyum ve potasyum kanalları bloklanarak her bir kanal türünün düzenlilik ve aksiyon potansiyeli ateşleme üzerindeki etkileri incelenmektedir.

3.1 İYON KANALLARININ STOKASTİK DAVRANIŞI

Uyarılabilir hücreler elektriksel sinyal üretmekte ve bu sinyalleri belirli noktalara iletmektedirler. Elektriksel sinyalin oluşmasında hücre membranında bulunan iyon kanalları büyük rol oynamaktadır. İyon kanallarından akan akımların makroskobik modeli Hodgkin-Huxley tarafından geliştirilmiştir (Hodgkin and Huxley, 1952). Ancak bu modelde iyon kanallarının stokastik açılma ve kapanma özelliği göz önüne 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 (Neher and Sakmann, 1976).

Pecher tarafından yapılan deneysel bir çalışmada nöronların kesin bir eşik değerine sahip olmadığı gösterilmiştir (Pecher, 1939). Bu çalışmada aksiyon potansiyeli ateşleme olasılığı giriş uyartımının genliğine bağlı olarak ölçülmüş ve bu ölçümler sonucu nöronların

ateşleme özelliğinin, Hodgkin-Huxley modelinin tersine, eşik altı uyartımlarda da oluşabileceği tespit edilmiştir.

DeFelice ve Isaac (1993) tarafından yapılan çalışmada ise sonlu sayıda iyon kanalı içeren nöronların uyartım olmadığı halde dinlenme potansiyeli, aksiyon potansiyeli ateşleme gibi bilinen makroskobik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir.

İyon kanallarında bulunduğu ortam sıcaklığına bağlı olarak belirli bir iç gürültü bulunmaktadır. İyon kanallarının açık veya kapalı olmaları, sıcaklık seviyesine bağlı olarak, rastlantısal değişim göstermektedir (Jung and Shuai , 2001). Gerilim-kontrollü iyon kanallarının rasgele açılıp kapanmaları nöronlardaki kanal gürültüsünün kaynağıdır. Bu gürültü Ranvier düğümü gibi küçük nöron yapılarında önemli fizyolojik değişimlere neden olmaktadır. (Skaugen and Walloe, 1979; Sigworth, 1980; Strassberg and DeFelice, 1993; Rubinstein, 1995). Oluşan bu kanal gürültüsünün gücü membranda bulunan toplam iyon kanal sayısı ile ters orantılıdır (Fox and Lu, 1994). Bu gürültünün özdeş uyartımların nöronlara farklı zamanlarda uygulanması durumunda bilgi akışı üzerindeki etkileri uzun zamandır araştırılmaktadır (White and Rubinstein, 2000; Schneidman et al., 1998).

Bu çalışmada nöronun kendi iç yapısından kaynaklanan kanal gürültüsünün membran gerilimi üzerindeki etkileri incelenmektedir. Bölüm 2’de elde edilen stokastik Hodgkin–Huxley modeli kullanılarak harici uyartımsız, eşik altı ve eşik üstü uyartımların uygulandığı durumlarda, farklı membran alanları için membran gerilimlerinde oluşan değişimler incelenmektedir.

3.2 STOKASTİK HODGKİN-HUXLEY MODELİ

Hodgkin-Huxley tarafından ortaya atılan 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.

Kanal gürültüsünün membran gerilimi üzerindeki etkileri, membran eşik civarında lineerleştirilerek incelenmiştir (Lecar and Nosal, 1971). Hodgkin-Huxley modelinin stokastik versiyonu DeFelice ve arkadaşları (1993) tarafından ortaya konulmuştur. Bu çalışmaların sonucunda kanal gürültüsünün nöronların dinamiklerini önemli ölçüde etkilediği gösterilmiştir. Ancak bu teorik modeller oldukça karmaşık ve uzun nümerik simülasyonlar gerektirmektedir. Bu nedenle bu çalışmada işlemleri basitleştirmek amacı ile bölüm 2’de elde edilen kapı parçacıklarının Langevin eşlenikleri kullanılmaktadır (Fox and Lu, 1994; Hanggi et al., 2002; Schmid et al, 2003a; Schmid et al, 2003b; Schmid et al, 2004; Ozer and Ekmekci, 2005).

Sodyum ve potasyum kanal sayıları membran alanına bağlıdır. İyon kanallarının membran üzerinde homojen dağıldığı kabul edilmesi durumunda mürekkep balığı dev aksonu için kanal sayıları aşağıdaki şekilde ifade edilmektedir:

$$N_{Na} = \rho_{Na} S, \quad N_K = \rho_K S \quad (3.1)$$

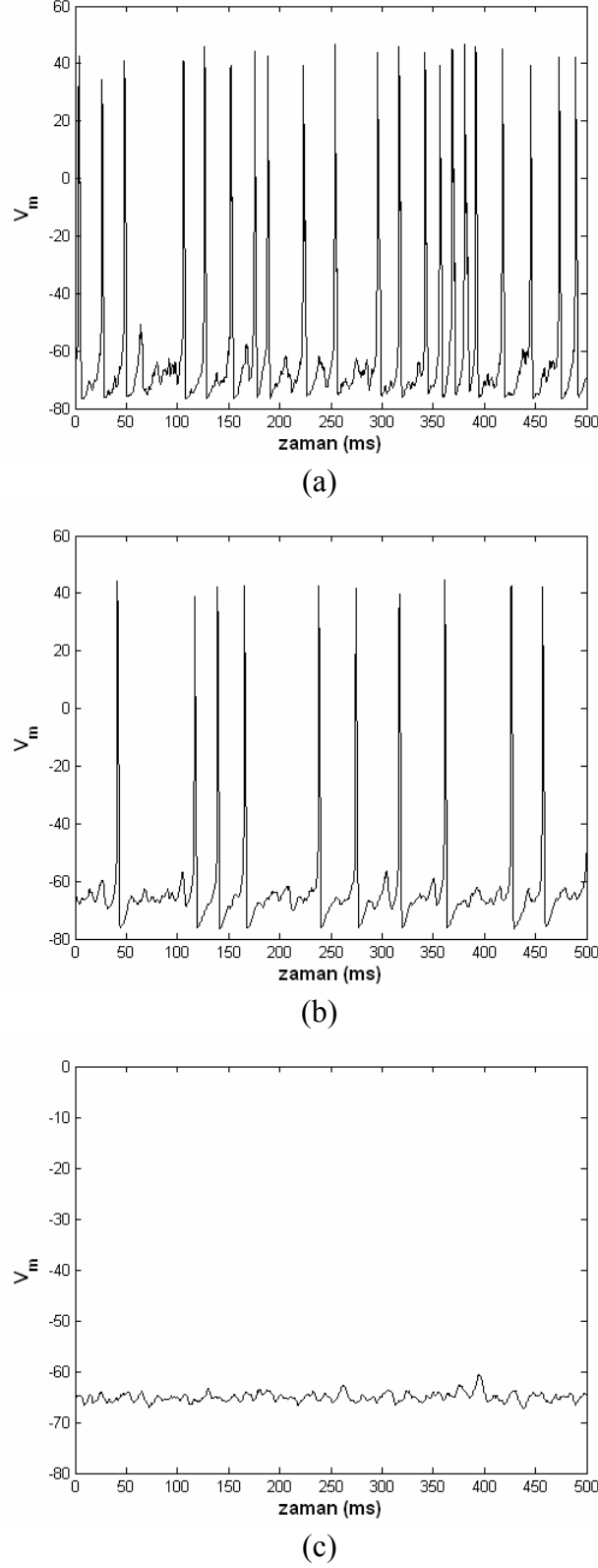
Burada ρ_{Na} ve ρ_K sırasıyla birim membran alanında bulunan sodyum ve potasyum kanal sayısı olup mürekkep balığı dev aksonu için değerleri sırasıyla 60 kanal/ μm^2 ve 18 kanal/ μm^2 ’dir (Chow and White, 1996). Burada S toplam membran alanını, N_{Na} ve N_K membrandaki toplam sodyum ve potasyum kanal sayısını göstermektedir.

3.3 KANAL GÜRÜLTÜSÜNÜN NÖRON DİNAMİKLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

3.3.1 Uyartımsız Durum

Bu kısımda dışarıdan bir uyartım uygulanmadığı durumda kanal gürültüsünün meydana getirdiği değişimler araştırılmaktadır. Bu amaçla (2.42)-(2.49) stokastik denklem sistemi uyartımsız durum, ($I_{inj}(t) = 0$) için 1000 saniyelik simülasyon ileri yönlü Euler yöntemi kullanılarak çözülmekte ve basamak büyüklüğü 10 μs olarak alınmaktadır. İlk olarak, çeşitli membran alanlarının membran gerilimine etkileri incelenmektedir. Stokastik Hodgkin-Huxley denklem sisteminin 0.1 μm^2 ile 64 μm^2 arasında değişen 10 farklı membran alanı için nümerik çözümleri elde edilmiştir. Denklem sisteminin çözümü için

yazılan programın akış şeması Ek’de verilmiştir. 1, 12 ve $100\mu\text{m}^2$ alan için elde edilen membran geriliminin zamana bağlı değişimi Şekil 3.1’de gösterilmiştir.



Şekil 3.1 Stokastik Hodgkin-Huxley Denklemlerinin değişik membran alanları için çözümü. (a) $S=1\mu\text{m}^2$, (b) $S=12\mu\text{m}^2$, (c) $S=100\mu\text{m}^2$

Şekil 3.1’de elde edilen grafiklerden membran alanı büyüdükçe gürültünün membran gerilimi üzerindeki etkisinin gittikçe azaldığı görülmektedir. Düşük membran alanlarında, birkaç μm^2 seviyelerinde, kanalda meydana gelen dalgalanmalar kendiliğinden aksiyon potansiyeli oluşmasına neden olmaktadır. Fakat yüksek membran alanı söz konusu olduğunda bu dalgalanmaların gücü aksiyon potansiyeli üretmeye yetmemekte ve membran geriliminde eşik altı dalgalanmalara neden olmaktadır. (2.47), (2.48) ve (2.49) denklemlerinden kanal sayısı yani membran alanı arttıkça kanal gürültü gücünün azaldığı görülmektedir.

İkinci aşamada kanal gürültüsünün kendiliğinden ateşleme örüntüsünün düzenliliğine etkisi araştırılmaktadır. $0.1-64\mu\text{m}^2$ arasında seçilen 10 farklı alan için yapılan simülasyonlar sonucu elde edilen stokastik gerilim sinyali $V(t)$ ’den aksiyon potansiyelinin oluşum zamanları belirlenerek aşağıdaki dizi tanımlanmıştır:

$$u(t) = \sum_{i=1}^N \delta(t - t_i) \quad (3.2)$$

Burada t_i aksiyon potansiyelinin meydana geldiği zamanı, N ise oluşan toplam aksiyon potansiyeli sayısını göstermektedir. Aksiyon potansiyelinin oluştuğu an membran geriliminin önceden belirlenmiş olan bir eşik değerini aştığı zaman olarak alınmıştır. Simülasyonda bu eşik değeri 25 mV olarak alınmıştır. Bu dizi, varyasyon katsayısı (coefficient of variation, CV) nı hesaplamak için kullanılmaktadır. CV, elde edilen aksiyon potansiyelinin düzenliliği hakkında bilgi vermekte olup matematiksel ifadesi aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır (Hanggi et al., 2002):

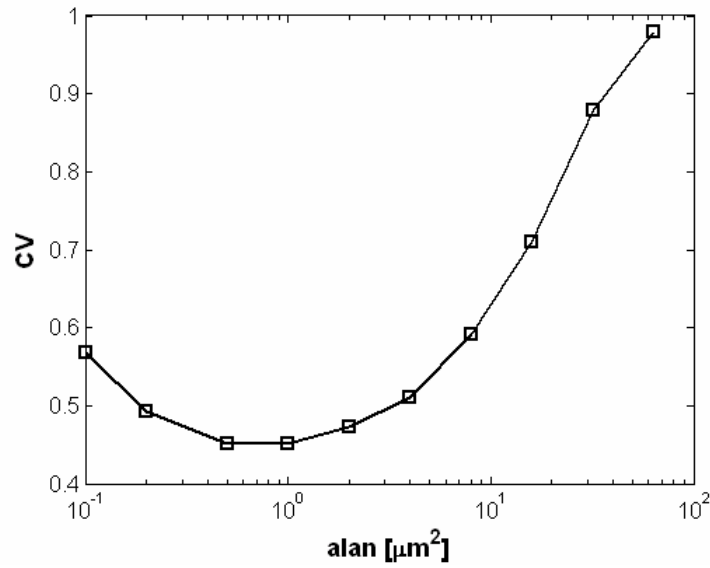
$$CV := \frac{\sqrt{\langle T^2 \rangle - \langle T \rangle^2}}{\langle T \rangle} \quad (3.3)$$

$$\langle T \rangle := \lim_{N \rightarrow \infty} \sum_{i=1}^{N-1} \frac{(t_{i+1} - t_i)}{N}$$

$$\langle T^2 \rangle := \lim_{N \rightarrow \infty} \sum_{i=1}^{N-1} \frac{(t_{i+1} - t_i)^2}{N}$$

CV 0 ile 1 arasında değişen bir değere sahip olup 0 değerine yaklaştıkça oluşan aksiyon potansiyellerinin düzenli bir yapıya sahip olduğunu göstermektedir. Tamamen düzensiz dizinin CV değeri 1'dir (Hanggi et al., 2002).

Simülasyonlar sonucu harici uyartım olmadığı durum için elde edilen CV grafiği membran alanlarına karşı Şekil 3.2'de verilmiştir.

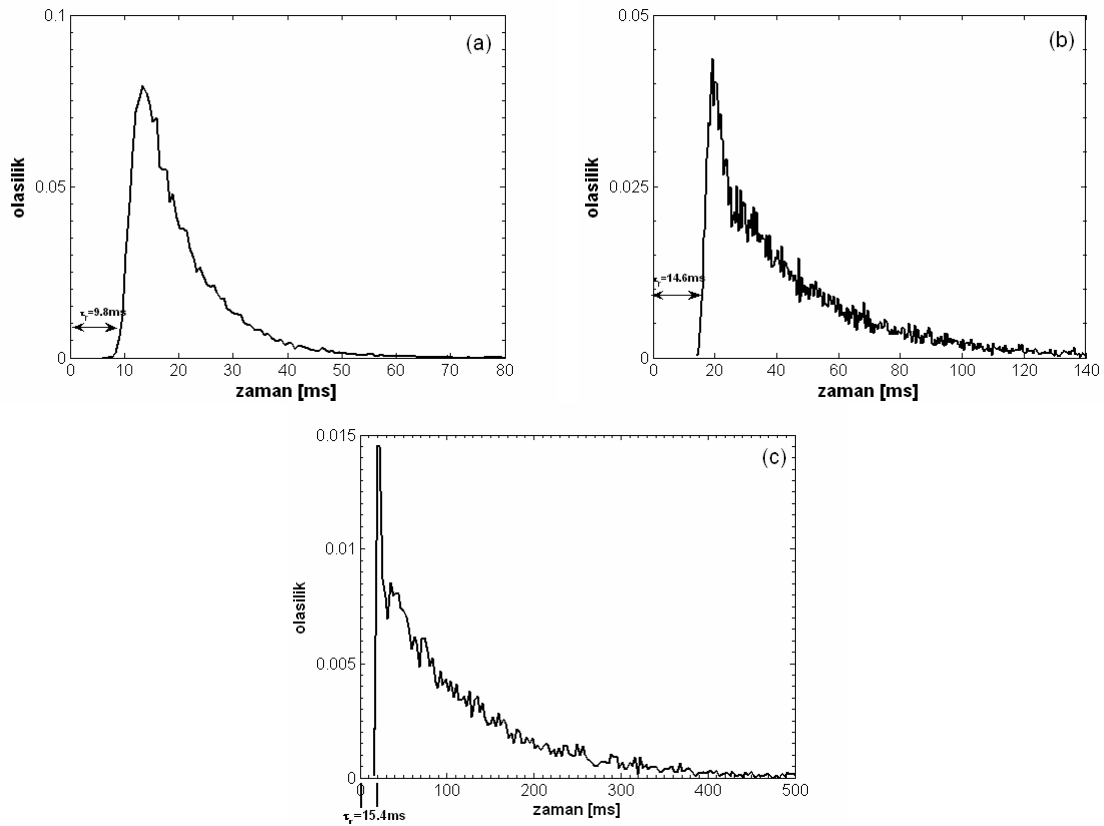


Şekil 3.2 Harici Uyartım Olmadığında Alana ile CV değerlerinin Değişimi

Uyartımsız durum için elde edilen düzenlilik rezonans özelliği göstermektedir. Şekil 3.2'den görüldüğü gibi CV değerleri $1\mu\text{m}^2$ membran alanı civarında minimum bir değer olmaktadır ($CV \approx 0.45$) (Hanggi et al., 2002; Jung and Shuai, 2001). Hanggi ve arkadaşları (2002) tarafından yapılan çalışmada aynı yöntem kullanılmış olup CV'nin değişimi benzer şekilde bulunmuştur. Ancak Hanggi (2002) düzenliliğin $1\mu\text{m}^2$ deki minimum değerini yaklaşık 0.44 olarak bulmuştur. Bu farklılığın nedeni bu çalışmada nümerik integrasyonda zaman aralığının daha düşük seçilmesinden kaynaklanmaktadır. Jung ve Shuai (2001) tarafından yapılan çalışmada ise farklı bir stokastik metot kullanılarak CV değişimi incelenmiş yine benzer değişim görülmüştür. Aradaki farkın nedeni Fox algoritmasının yaklaşık bir metot olmasından kaynaklanmaktadır (Zeng and Jung, 2004). Elde ettiğimiz sonuçlar alanın $1\mu\text{m}^2$ 'den büyük veya küçük olması durumunda CV katsayısı arttığını yani düzenliliğin azaldığını göstermektedir. Sonuç olarak membranın kendi iç gürültüsü nedeniyle kendiliğinden ateşlenen aksiyon potansiyeli dizisinin birkaç μm^2 düzeyinde

düzenliye yakın bir yapıya sahip olduğu ve bu düzenliliğin membran alanı arttıkça ortadan kalktığı görülmektedir (Hanggi et al, 2002).

Üçüncü aşamada düzenliliğin daha ayrıntılı olarak araştırılması için spike'lar arası zaman aralığı histogramı ikinci aşamada üretilen datalardan elde edilmiştir. Çeşitli membran alanları için spike'lar arası zaman aralığı histogramı Şekil 3.3'de verilmiştir. Histogram elde etmek için 1000 saniye süreli simülasyon sonucu meydana gelen spikelerin oluşum zamanları bulunmuş ve birbirini takip eden spikeler arasındaki zaman aralığının histogramı (zaman eksenini küçük sabit aralıklarla bölüp, bu zaman aralığına kaç spike denk geldiğinin hesaplanması) elde edilip normalizasyon (toplam spike sayısına bölünmesi) yapılmıştır. Böylece spike'lar arası zaman aralığının olasılık yoğunluk fonksiyonu elde edilmiştir.



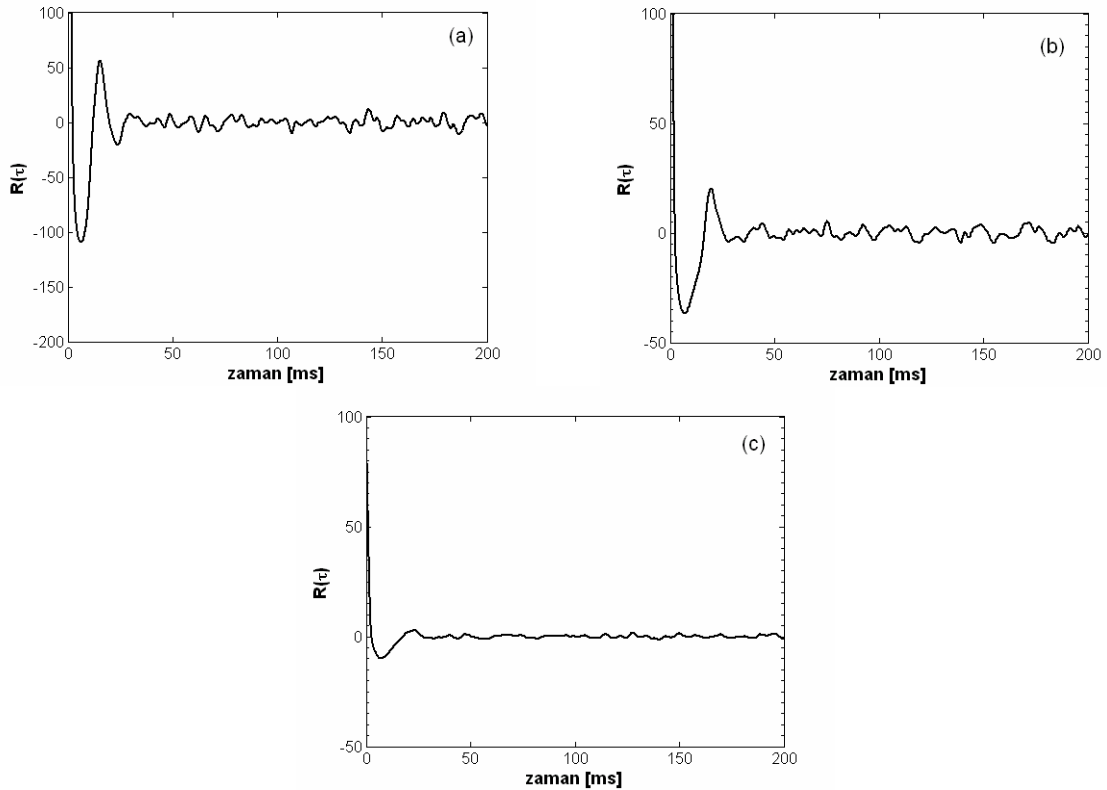
Şekil 3.3 Farklı Membran Alanları İçin Spike'lar Arası Zaman Aralığı Histogramı($I_{inj}=0$)
(a) $S=1\mu m^2$, (b) $S=12\mu m^2$ ve (c) $S=32\mu m^2$

Histogramlardan görülebileceği gibi alan arttıkça hem oluşan toplam spike sayısı azalmakta, hem de birbirini takip eden spikeler arasındaki zaman aralığı da artmaktadır. Refrakter dönem birbirine takip eden aksiyon potansiyeli arasındaki süre olarak tanımlanmaktadır. Bu bağlamda deterministik Hodgkin-Huxley modelinde oluşan refrakter

dönemin, kanal gürültüsü göz önüne alındığında, membran alanının azalması ile kısaldığı Şekil 3.3’de görülmektedir. Bu süre deterministik Hodgkin-Huxley modelinde yaklaşık 15ms olmasına rağmen kanal gürültüsünün göz önüne alındığı stokastik modelin simülasyonu sonucunda $S=1\mu\text{m}^2$ alana sahip bir membran için refrakter dönem 10ms’den daha az olduğu saptanmıştır (Schmid et al., 2003a; Schmid et al., 2004). Bu durum stokastik modelde sodyum kanalı inaktivasyondan iyileşme (recovery from inactivation) süresinin kısaldığını göstermektedir. $S=12\mu\text{m}^2$ lik membran için ise bu değer 15ms’ye ulaşmaktadır. Refrakter dönemin membran alanı arttıkça arttığı ve daha büyük alanlar için deterministik modelinkini aştığı görülmektedir.

Uyartımsız durum için gerilimin özilişki fonksiyonu farklı alanlar için elde edilmiş ve Şekil 3.4 ile verilmiştir. Özilişki fonksiyonlarını elde etmek için aşağıdaki formülizasyon kullanılmıştır (Takahata et al., 2002):

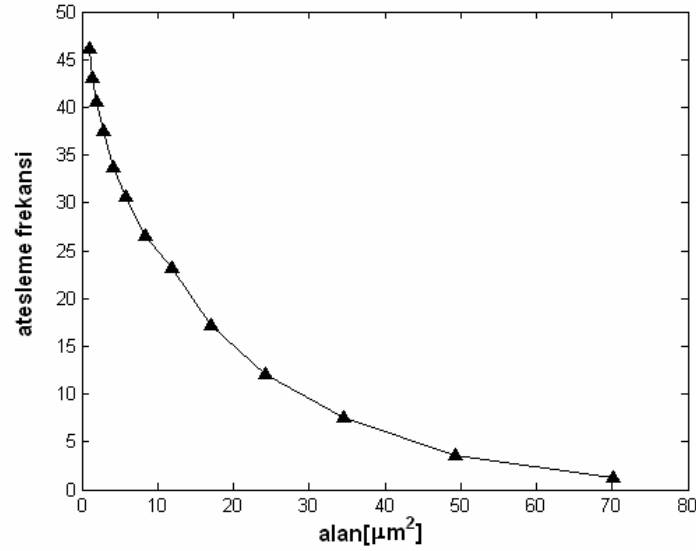
$$R(\tau) = \langle V(t)V(t+\tau) \rangle = \int_{-\infty}^{\infty} V(t)V(t+\tau)dt = \frac{1}{N-r} \sum_{n=1}^{N-r} V(t)V(t+r\Delta t) \quad (3.4)$$



Şekil 3.4 Farklı Membran Alanları İçin Gerilim Özilişki Fonksiyonu ($I_{inj}=0$)(a) $S=1\mu\text{m}^2$, (b) $S=12\mu\text{m}^2$ ve (c) $S=32\mu\text{m}^2$

Özilişki fonksiyonlarından görüldüğü gibi membranda kanal gürültüsünden dolayı oluşan aksiyon potansiyeli dizisi periyodik özellik göstermemektedir. Düşük alanlarda elde edilen aksiyon potansiyeli dizisinin varyasyon katsayısı, CV, değerinin yüksek alanlara göre daha düşük olması (yani daha düzenli olması) özilişki fonksiyonunun 20ms civarında göreceli yüksek bir değer alması ile açıklanabilir. Alan arttıkça başlangıçta oluşan bu tepecik değeri azalmaktadır. Bu da oluşan aksiyon potansiyeli dizisinin daha düzensiz bir yapıya sahip olduğunu göstermektedir.

Dördüncü aşamada harici bir uyartım olmadığı durumda kendiliğinden oluşan aksiyon potansiyellerinin ortalama ateşleme frekansının alana bağlı değişimi elde edilmiş ve Şekil 3.5’de gösterilmiştir.



Şekil 3.5 Alana Karşılık Ateşleme Frekansının Değişimi

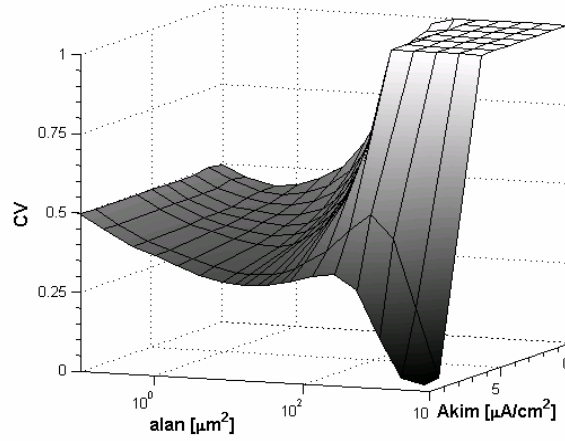
Membran alanının artması ile kanalların yapmış oldukları dalgalanmaların gücü azalmakta ve kendiliğinden ateşlenen spike sayısının azalmasına neden olmaktadır. Ateşleme frekansı membran alanı ile ters orantılı olduğu ve ateşleme frekansının üssel olarak değiştiği Şekil 3.5’den görülmektedir (Chow and White, 1996; Schmid et al., 2004).

Uyartımsız durum için elde edilen bulgulardan, harici bir uyartım olmadığında düşük alanlı nöron membranlarında kanal gürültüsünün aksiyon potansiyeli oluşturduğu ve bu aksiyon potansiyellerinin birkaç μm^2 seviyelerinde düzenli bir yapıya sahip olduğu görülmektedir. Membran alanının artması ile kanalların açılıp kapanmasında meydana gelen dalgalanma

miktarı azalma eğilimi göstermekte ve stokastik model deterministik Hodgkin-Huxley modeline yakınsamaktadır. Spike'lar arası zaman aralığı histogramı, alan arttıkça daha uniform bir dağılım izlemekte ve birbirini takip eden spikelar arasındaki zaman uzamaktadır. Sonuç olarak alanın artması ile ateşleme frekansı ve oluşan spikelerin düzenliliği azalmaktadır.

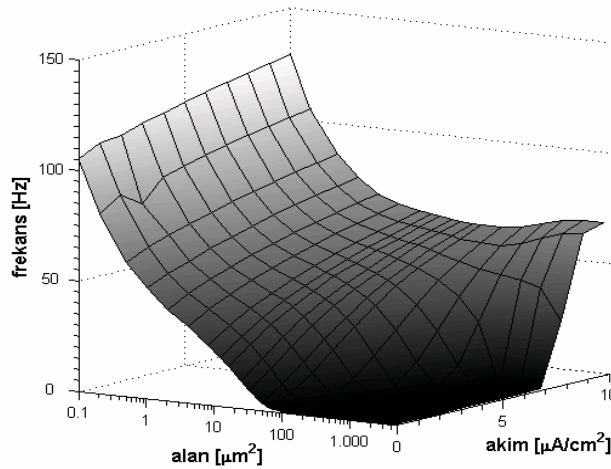
3.3.2 DC Uyarım Durumu

Membrana harici DC uyarım uygulanması durumunda CV değişimi membran alanına ve uyarım şiddetine karşı elde edilmiş ve Şekil 3.6'da gösterilmiştir. Simülasyonlar toplam 1000 saniye süre boyunca, 0.1 ile 4096 μm^2 arasında değişen 19 farklı alan için gerçekleştirilmiştir. Deterministik Hodgkin-Huxley modelinde membrana uygulanan uyarım şiddeti I_{inj} 6.26 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ değerinden büyük olması durumunda düzenli aksiyon potansiyel dizisi elde edilmektedir (Schmid et al. 2003a). Şekil 3.6'da gösterilen sonuçlar membrana bu değerin altında bir uyarımın uygulanması durumunda elde edilen aksiyon potansiyel dizisinin CV değerinin alanın artması ile 1'e yakınsadığını yani düzensiz ateşlendiklerini göstermektedir. Düşük membran alanlarında ise kanal gürültüsünden dolayı daha düzenli spike dizileri elde edilmektedir. Akım şiddeti bu değerin üzerinde olması halinde alanın artması ile oluşan spike dizisinin düzenliliğinin gittikçe artmakta yani CV 0'a yakınsamaktadır. Kanal gürültüsünün gücünün artması yani membran alanın azalması, süper eşik üstü uyarım sonucu oluşan dizinin düzenliliğini azaltıcı etki göstermektedir. Bu alan seviyelerinde kanal gürültüsü harici uyarımın etkisini bastırarak düzenliliği önemli derecede azaltmaktadır. Uyarımsız durum için düzenlilikte gözlenen rezonans etkisi tüm akım şiddeti için görülmektedir. Ancak akım şiddetinin artması ile rezonans bölgesi genişlemektedir. Ayrıca 0.1-1 μm^2 alana sahip membranlarda meydana gelen kanal dalgalanması harici uyarımın etkisini bastırarak oluşan aksiyon potansiyelleri gürültüden kaynaklanmakta ve CV değerleri uyarım şiddetinden bağımsız olmaktadır.



Şekil 3.6 Harici Uyarım Uygulanması Durumunda CV Değişimi

Ortalama ateşleme frekansının DC uyarım için elde edilen değişimi Şekil 3.7 ile verilmektedir. Düşük DC uyarım şiddeti için membranda ateşlenen aksiyon potansiyelinin frekansı alanın artması ile azalarak çok büyük membran alanları için sıfır değerine yakınsamaktadır. Bu durum uyarım şiddetinin artması ile daha yüksek alanlarda oluşmaktadır. Süper eşik üstü uyarım şiddetlerinde ise spike ateşleme frekansı rezonans özelliği göstermekte ve alanın çok büyük seçilmesi durumunda deterministik model için elde edilen ateşleme frekansına yakınsamaktadır. Süper eşik üstü uyarımlarda ateşlemenin rezonans özelliği göstermesinin nedeni kanal gürültüsünün bazı zamanlarda spike oluşumunu önleterek ateşleme frekansının deterministik duruma göre daha düşük olmasına neden olmaktadır (Schneidmann et al., 1998).



Şekil 3.7 Harici Uyarım Uygulanması Durumunda Ortalama Ateşleme Frekansının Değişimi

3.3.3 Eşik Altı Sinüzoidal Uyartım

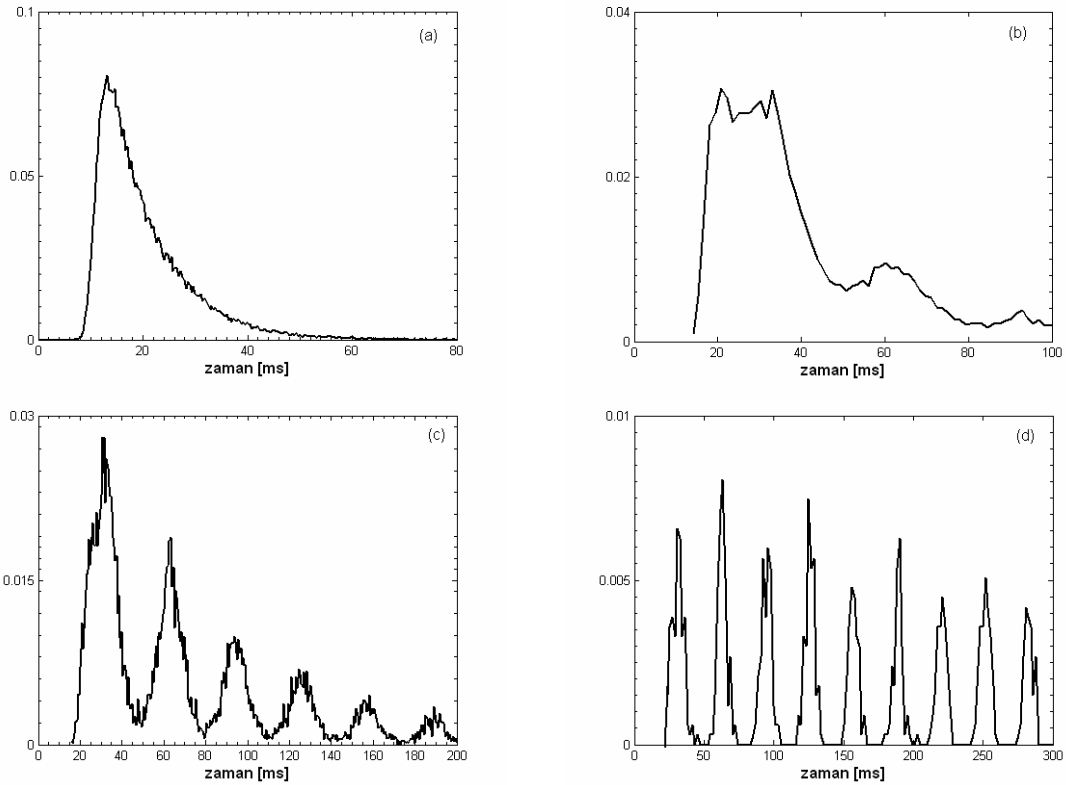
Bu kısımda eşik altı bir uyartım uygulandığında membran geriliminde gözlenen değişimler sunulmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda eşik altı uyartımlara gauss gürültüsü eklenmesi ile nöronların zayıf sinyalleri algılaması ve kodlamasının mümkün olduğu gösterilmiştir (Bezrukov and Vodyanov, 1995; Collins et al, 1996; Douglass et al, 1993; Levin and Miller, 1996). Bu bakımdan nöronun kanal gürültüsünün göz önüne alınması durumunda eşik altı uyartımlara karşı verdiği tepkinin belirlenmesi önem arz etmektedir. Bu amaçla nöron membranına çeşitli frekanslarda

$$I_{inj}(t) = A \sin(w.t) \quad (3.5)$$

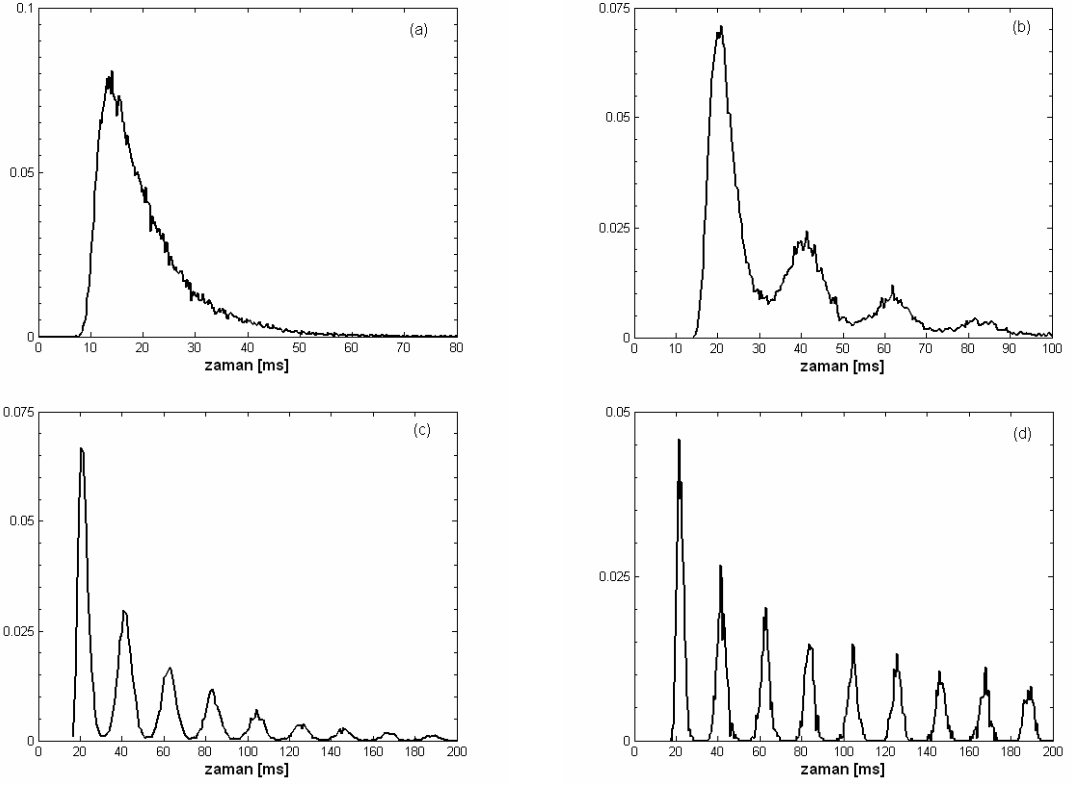
formuna sahip sinüzoidal akım uygulanmaktadır. Burada $A = 1 \mu A/cm^2$ olarak alınmıştır. 0.1 ile $128 \mu m^2$ arasında on dört farklı alan için 1000 saniye süreli simülasyon yapılmış ve spike'lar arası zaman aralığı histogramları elde edilmiştir. Stokastik denklem sistemi (2.41-2.48) ileri yönlü Euler yöntemi kullanılarak çözülmüş, basamak büyüklüğü $10 \mu s$ olarak alınmıştır. Bu frekans değerleri sinaptik bağlantıda gözlemlenen uyartımların frekans içeriği olduğundan seçilmiştir (Nowak et al., 1997). Simülasyonlarda $w = 0.1 ms^{-1}$ ile $0.7 ms^{-1}$ arasında değişen farklı uyartım frekans değerleri kullanılmıştır. Deterministik modele $1 \mu A/cm^2$ genlikli sinüzoidal akım uygulandığında aksiyon potansiyeli ürememektedir. Ancak stokastik modelde eşik altı uyartımın kodlanma biçimi spikelar arası zaman aralığı histogramından görülebilmektedir. Şekil 3.8-Şekil 3.13'de farklı frekans içeriğine sahip uyartılar için çeşitli membran alanlarında elde edilen Spikelar arası zaman aralığı histogramları gösterilmiştir. Düşük membran alanlarında histogram şekli uygulanan eşik altı uyartımdan etkilenmemektedir. Ayrıca histogram uyartım frekansından bağımsız olmaktadır. Membran alanı büyültüldüğünde spikeların uygulanan uyartımın harmoniklerinde yoğunlaştığı şekillerden görülmektedir.

Harmonikler de oluşan spike'ların sayısı eksponansiyel olarak zaman aralığı arttıkça azalmaktadır. Ancak membran alanının artması ile harmoniklerde oluşan spike sayıları yavaş yavaş sabit olmakta ve oluşan harmonik sayısı da artmaktadır. Uyartım frekansının artması halinde spikelar arası zaman aralıkları uyartım frekansının harmoniklerinde yoğunlaşması daha belirgin hale gelmektedir. Uyartım frekansının yüksek değer alması

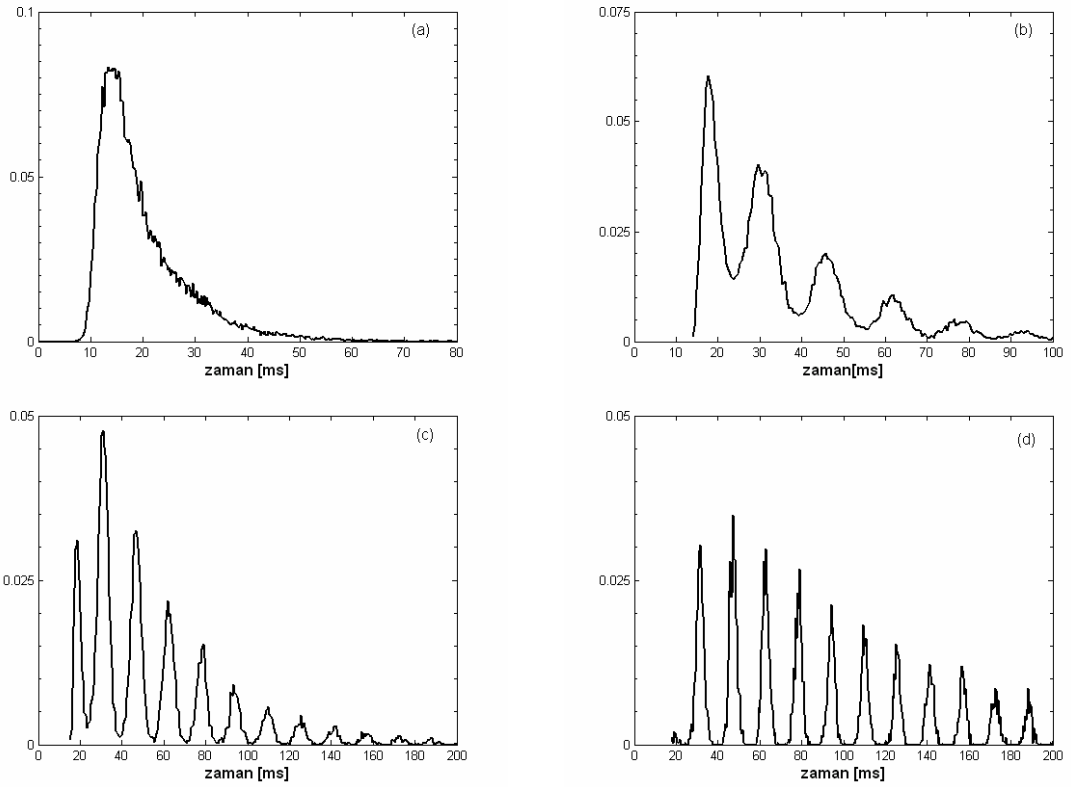
durumunda nöronda ateşlenen ardışık spikelerin zaman aralığı uyartım frekansının katlarında meydana gelmektedir. Bu durum $w=0.7\text{ms}^{-1}$ ($T=9\text{ms}$) için belirgin biçimde görülmektedir. Bu durum nöronun refrakter döneminden kaynaklanmaktadır. Deterministik modelde bu dönem 15ms olabilmekte iken gürültülü durum için 9.8ms civarına gelebilmektedir. Sonuçta nöron aksiyon potansiyeli ateşleyebilmek için en az bu süre kadar beklemek durumundadır. Refrakter dönem bu süreden daha uzun olduğundan nöron bir aksiyon potansiyeli ateşlediğinde ikinci aksiyon potansiyelini ateşlemek için uyartımın en az iki periyodu kadar beklemek durumunda kalacaktır. Bu durumda histogramlarda düşük uyartım frekansları için spikeler uyartım frekansı ve harmoniklerinde, yüksek frekanslar için ise uyartım frekansının tam katlarında yoğunlaşma göstermektedir. Aksiyon potansiyeli düşük frekanslar için her periyotta, yüksek frekanslar için ise tam katlarında oluşması gerekirken kanal gürültüsü bu durumun oluşmasını bazen engellemektedir. Böylece nöron aksiyon potansiyeli ateşlemek için bir periyot daha beklemek zorunda kalmakta ve spikeler daha yüksek harmoniklerde oluşmaktadır.



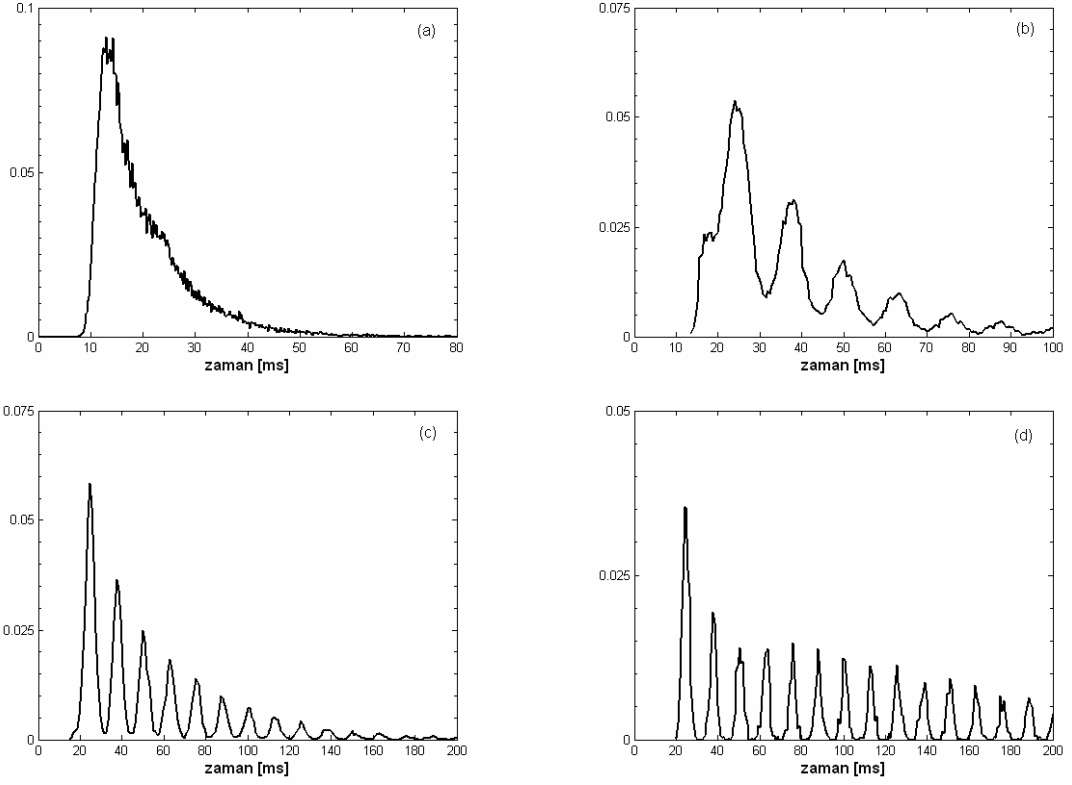
Şekil 3.8 Farklı Membran Alanları İçin Spike'lar Arası Zaman Aralığı Histogramı (uyartım frekansı $w=0.2 \text{ (ms)}^{-1}$)(a) $S=1\mu\text{m}^2$, (b) $S=12\mu\text{m}^2$, (c) $S=32\mu\text{m}^2$ ve (d) $S=128\mu\text{m}^2$



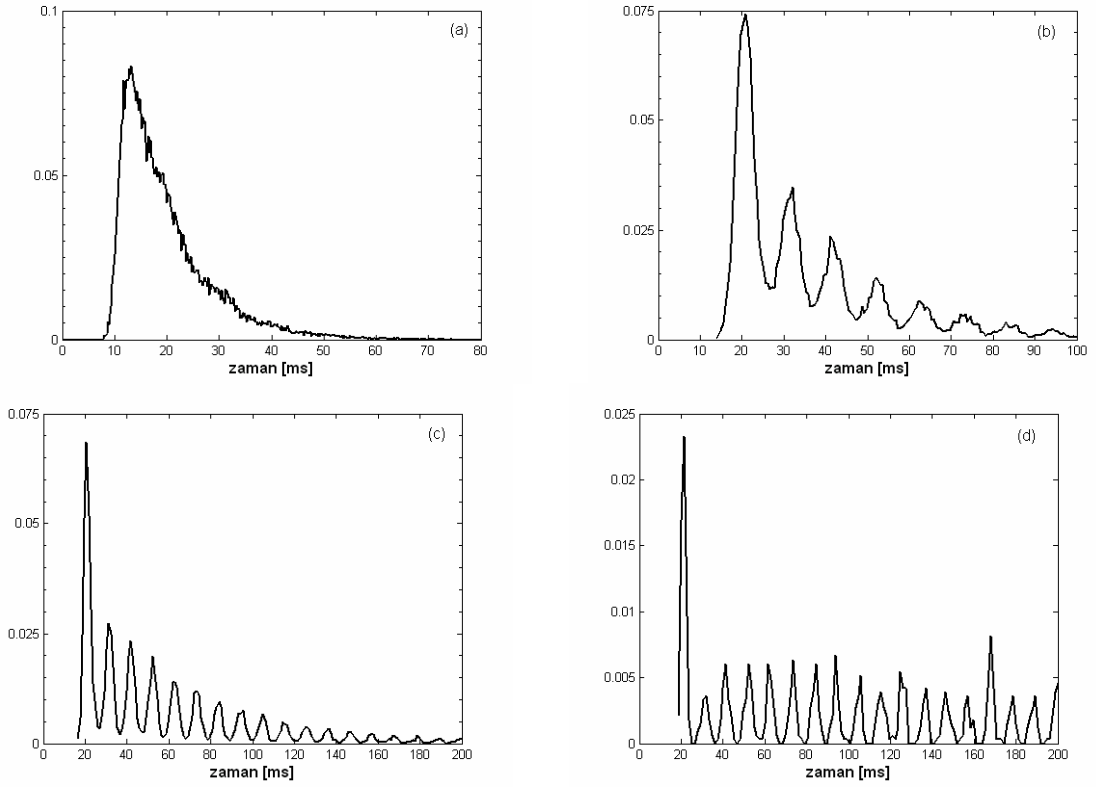
Şekil 3.9 Farklı Membran Alanları için spike'lar arası zaman histogramı (uyartım frekansı $w=0.3 \text{ (ms}^{-1}\text{)}$) (a) $S=1 \mu\text{m}^2$, (b) $S=12 \mu\text{m}^2$, (c) $S=32 \mu\text{m}^2$ ve (d) $S=128 \mu\text{m}^2$



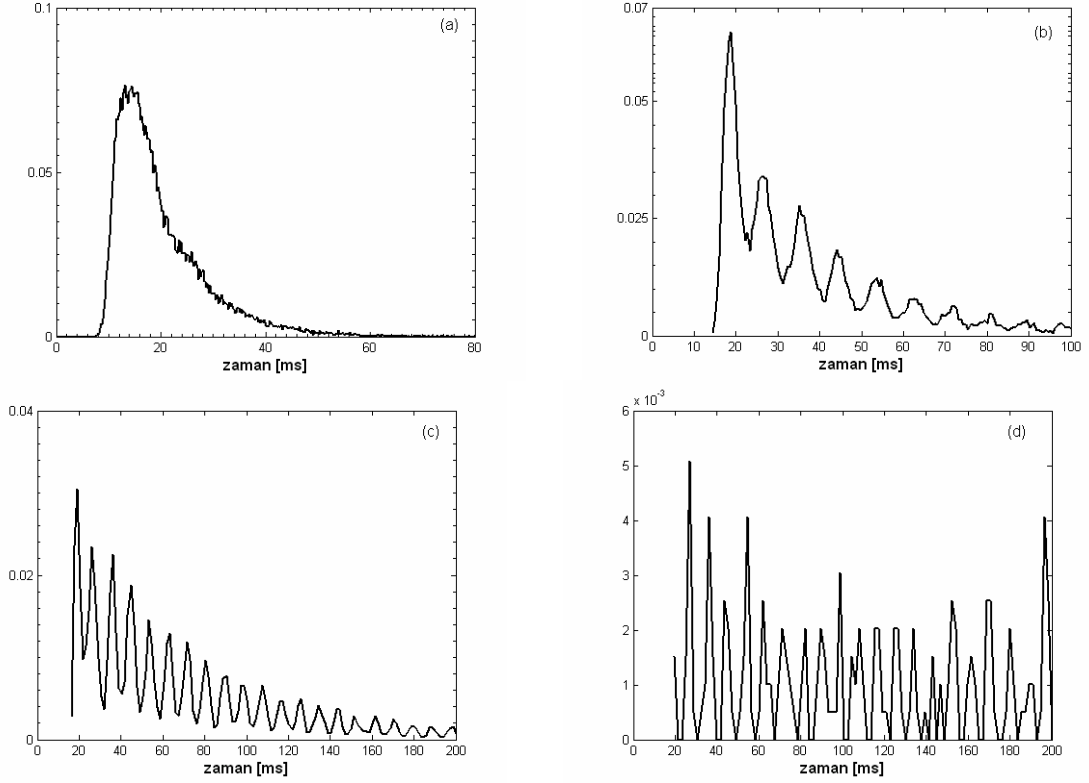
Şekil 3.10 Farklı membran alanları için spike'lar arası zaman histogramı (uyartım frekansı $w=0.4 \text{ (ms}^{-1}\text{)}$) (a) $S=1 \mu\text{m}^2$, (b) $S=12 \mu\text{m}^2$, (c) $S=32 \mu\text{m}^2$ ve (d) $S=128 \mu\text{m}^2$



Şekil 3.11 Farklı membran alanları için spike'lar arası zaman histogramı (uyartım frekansı $w=0.5 \text{ (ms}^{-1}\text{)}$) (a) $S=1 \mu\text{m}^2$, (b) $S=12 \mu\text{m}^2$, (c) $S=32 \mu\text{m}^2$ ve (d) $S=128 \mu\text{m}^2$



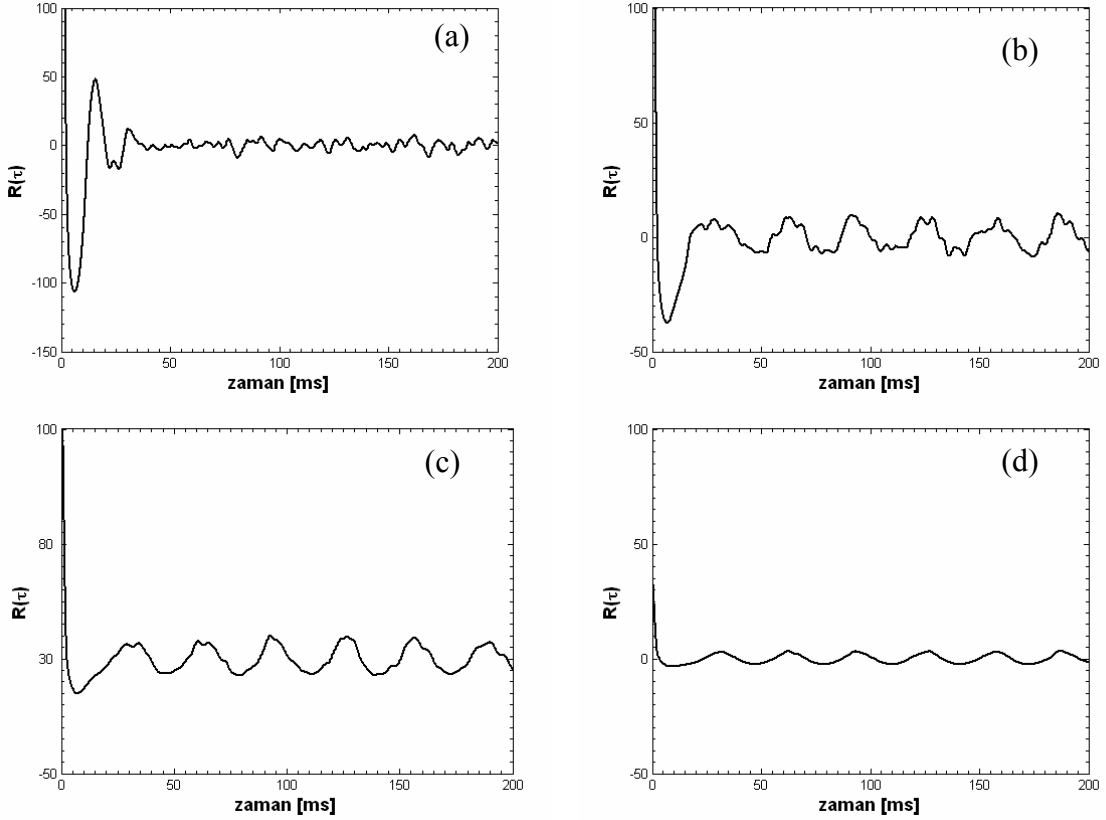
Şekil 3.12 Farklı membran alanları için spike'lar arası zaman histogramı (uyartım frekansı $w=0.6 \text{ (ms}^{-1}\text{)}$) (a) $S=1 \mu\text{m}^2$, (b) $S=12 \mu\text{m}^2$, (c) $S=32 \mu\text{m}^2$ ve (d) $S=128 \mu\text{m}^2$



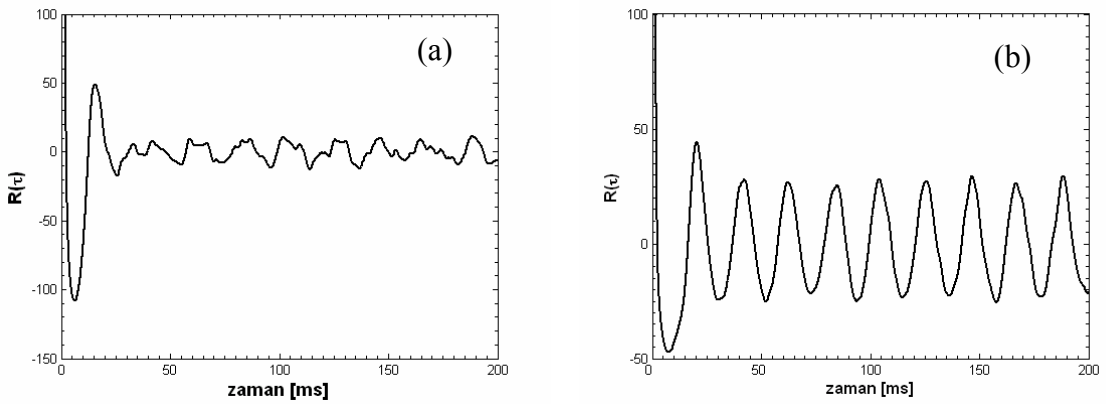
Şekil 3.13 Farklı membran alanları için spike'lar arası zaman histogramı (uyartım frekansı $w=0.7 \text{ (ms)}^{-1}$) (a) $S=1 \mu\text{m}^2$, (b) $S=12 \mu\text{m}^2$, (c) $S=32 \mu\text{m}^2$ ve (d) $S=128 \mu\text{m}^2$

İkinci adımda farklı membran alanları ve uyartım frekansları gerilim özilişki fonksiyonları elde edilmiş ve Şekil 3.14-Şekil 3.18'de gösterilmiştir. Özilişki fonksiyonlarından eşik altı uyartım frekansı ile meydana gelen aksiyon potansiyeli dizisi arasında bir ilişkinin varlığı fark edilmektedir. Aksiyon potansiyeli dizisi belirli frekans ve alan kombinasyonu için periyodik özellik göstermektedir. Çok düşük membran alanları için (birkaç μm^2) düşük frekanslarda özilişki fonksiyonu herhangi bir periyodik özellik göstermemektedir. Ancak uyartım frekansının arttırılması ile oluşan aksiyon potansiyeli dizisi periyodik olmaya başlamaktadır. Frekans $w=0.5 \text{ ms}^{-1}$ değerinden daha büyük olduğunda bu özellik kaybolmaktadır. Yüksek alanlar için ise uyartım sonucu aksiyon potansiyellerinin oldukça periyodik şekilde oluştuğu histogram şekillerinden açıkça görülmektedir. Düşük alanlarda kanal dalgalanma şiddeti uyartımı bastırmakta ve aksiyon potansiyelleri tamamen kanal gürültüsü sonucu oluşmaktadır. Alan arttırıldıkça kanal gürültü gücü azalarak oluşan aksiyon potansiyellerinin uyartım frekansı ile senkronize olmaya başlamaktadır. Kanal gürültüsü bu alanlar için uyartımın aksiyon potansiyeli üretmesini sağlamaktadır. Böylece gürültü seviyesinin optimum olduğu noktada eşik altı uyartımın spike dizisi şeklinde kodlanması mümkün olmaktadır. Ancak özilişki fonksiyonlarından görüldüğü gibi uyartım

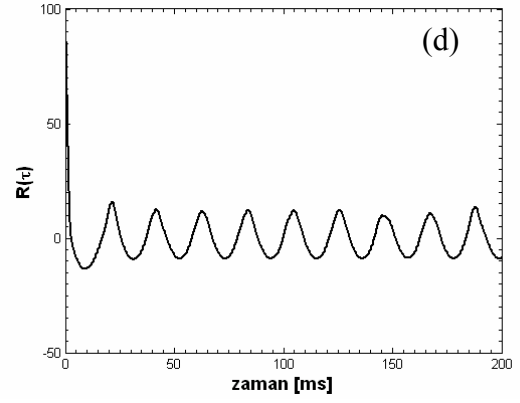
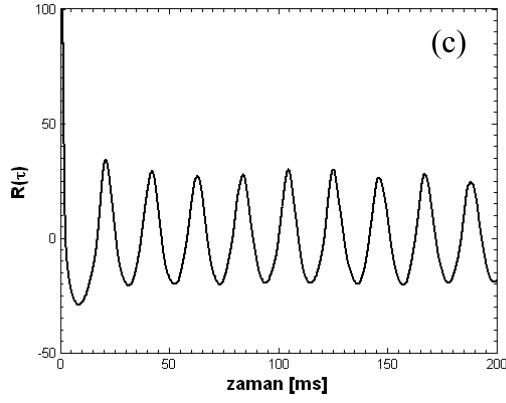
frekansı arttığında gerilimin özilişki seviyesi azalmakta ve oluşan dizinin uyartım ile senkronizasyonu bozulmaktadır. Sonuç olarak eşik altı uyartıların kodlanması ve algılanmasının mümkün olduğu bir frekans ve alan aralığı var olduğu elde edilen sonuçlardan anlaşılmaktadır.



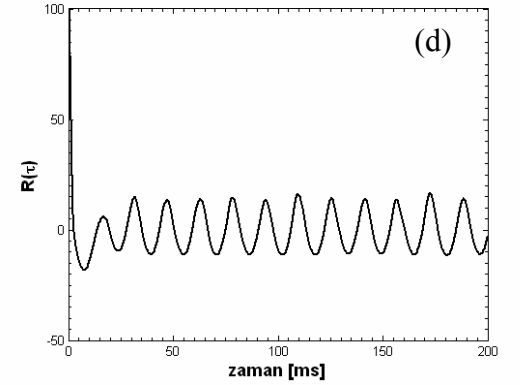
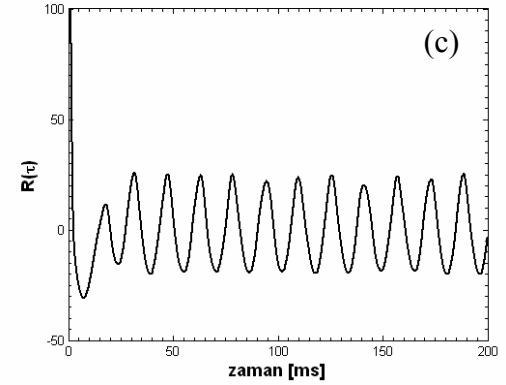
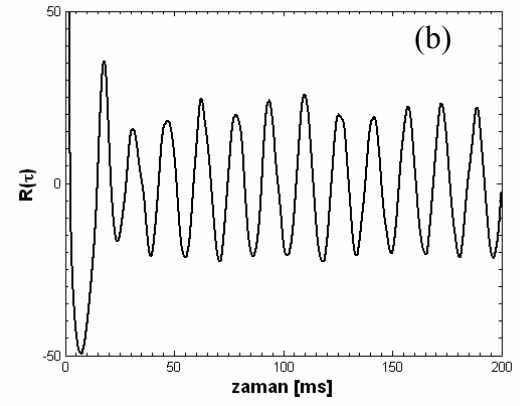
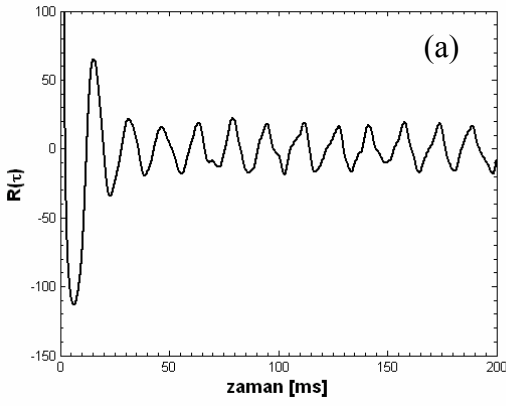
Şekil 3.14 Farklı membran alanları için gerilim özilişki fonksiyonu (uyartım frekansı $w=0.2 \text{ (ms)}^{-1}$) (a) $S=1 \mu\text{m}^2$, (b) $S=12 \mu\text{m}^2$, (c) $S=34 \mu\text{m}^2$ ve (d) $S=100 \mu\text{m}^2$



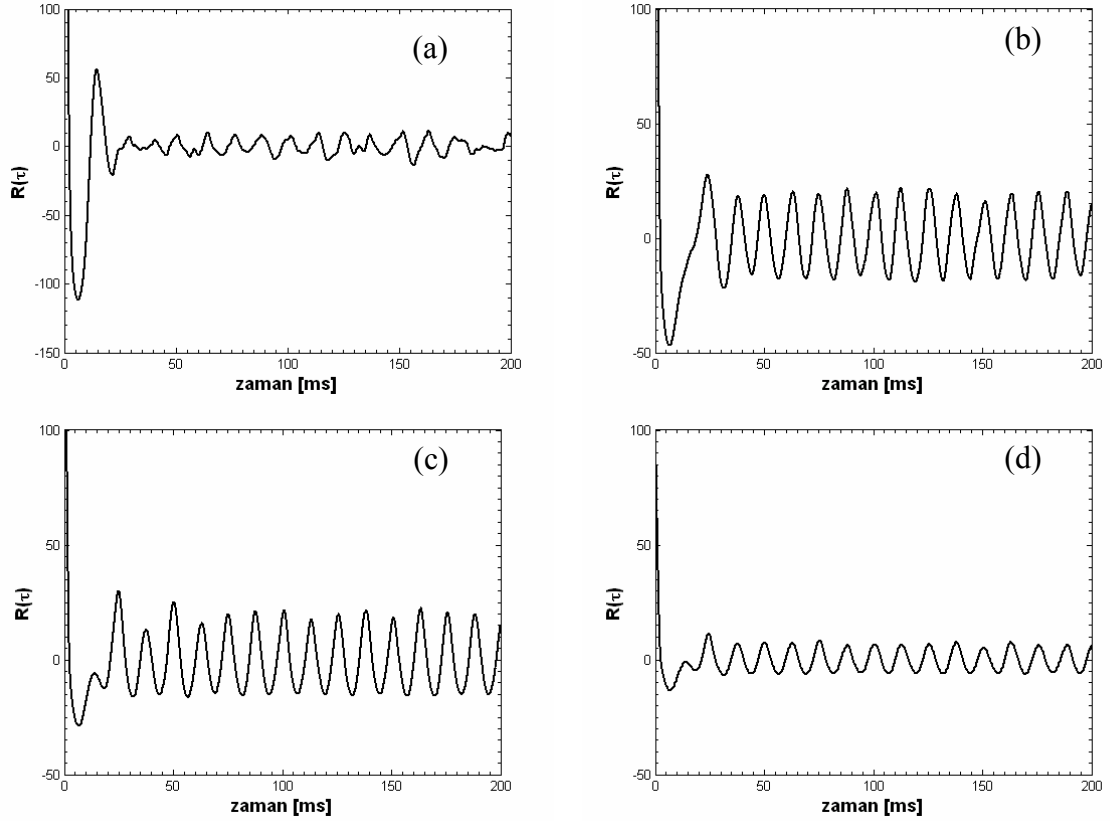
Şekil 3.15 Farklı membran alanları için gerilim özilişki fonksiyonu (uyartım frekansı $w=0.3 \text{ (ms)}^{-1}$) (a) $S=1 \mu\text{m}^2$, (b) $S=12 \mu\text{m}^2$, (c) $S=34 \mu\text{m}^2$ ve (d) $S=100 \mu\text{m}^2$



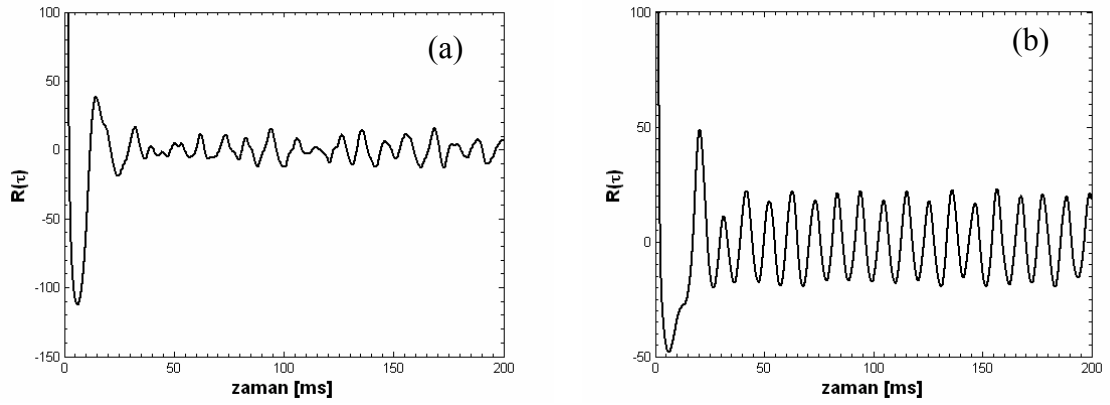
Şekil 3.15 (devam ediyor)



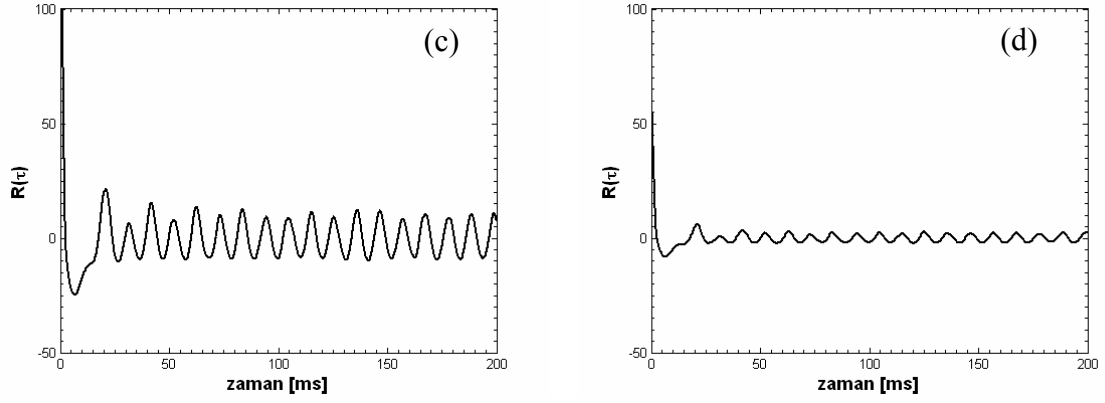
Şekil 3.16 Farklı membran alanları için gerilim özilişki fonksiyonu (uyartım frekansı $w=0.4 \text{ (ms)}^{-1}$) (a) $S=1 \mu\text{m}^2$, (b) $S=12 \mu\text{m}^2$, (c) $S=34 \mu\text{m}^2$ ve (d) $S=100 \mu\text{m}^2$



Şekil 3.17 Farklı membran alanları için gerilim özilişki fonksiyonu (uyartım frekansı $w=0.5 \text{ (ms)}^{-1}$) (a) $S=1 \mu\text{m}^2$, (b) $S=12 \mu\text{m}^2$, (c) $S=34 \mu\text{m}^2$ ve (d) $S=100 \mu\text{m}^2$

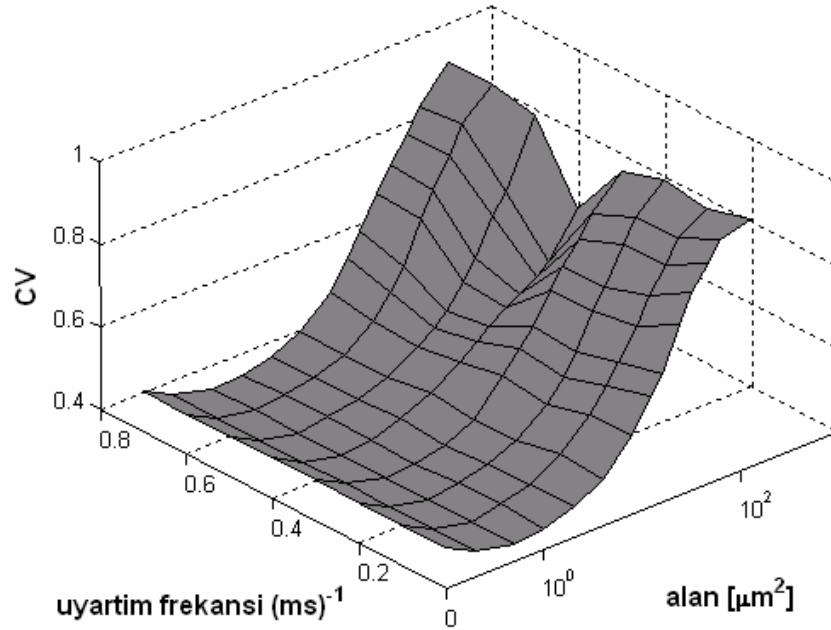


Şekil 3.18 Farklı membran alanları için gerilim özilişki fonksiyonu (uyartım frekansı $w=0.6 \text{ (ms)}^{-1}$) (a) $S=1 \mu\text{m}^2$, (b) $S=12 \mu\text{m}^2$, (c) $S=34 \mu\text{m}^2$ ve (d) $S=100 \mu\text{m}^2$



Şekil 3.18 (devam ediyor)

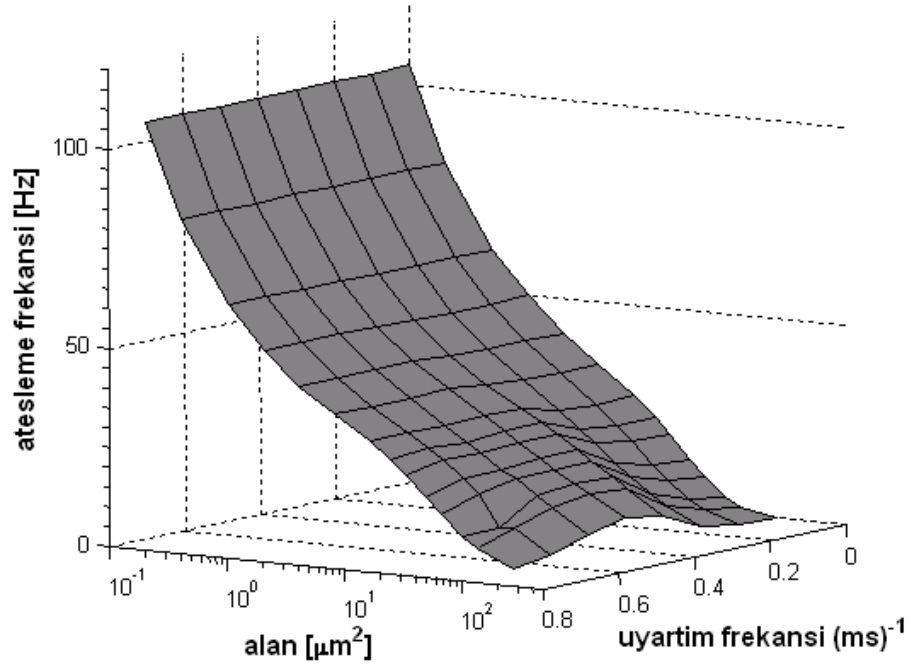
Üçüncü adımda eşik altı uyartım için CV'nin membran alanına karşı değişimi farklı frekanslar için elde edilmiş ve Şekil 3.19'da gösterilmiştir. Şekil 3.19'da görüldüğü gibi uygulanan eşik altı uyartımın frekansı arttırıldıkça elde edilen aksiyon potansiyeli dizisinin CV değeri orta frekans değerlerinde azalma eğilimi göstermekte, yani oluşan dizinin düzenliliği artmaktadır. Düşük membran alanlarında CV değerinin uyartım frekansından bağımsız olduğu görülmektedir. Burada uyartımın nöronun çalışma dinamiklerine herhangi bir etkisi söz konusu değildir. Oluşan aksiyon potansiyeli dizisi tamamen kanal gürültüsünden kaynaklanmaktadır. Ayrıca çok düşük membran alanlarında gözlemlenen düzenliliğin rezonans özelliği uyartım frekansından bağımsız olarak görülmektedir.



Şekil 3.19 Alana karşılık CV'nin çeşitli eşikaltı uyartım frekansları için değişimi

Dördüncü adımda ateşleme frekansının $A=1\mu\text{A}/\text{cm}^2$ sabit genlikli $w=0.2, 0.3$ ve 0.4ms^{-1} frekansında eşik altı uyartım için elde edilen spike dizisinin ateşleme frekansının membran alanı ile değişimi elde edilmiş ve Şekil 3.20’de gösterilmiştir. Tüm uyartım frekanslarında elde edilen aksiyon potansiyeli ateşleme frekansları, membran alanına karşı benzer değişim göstermektedir. Ayrıca spike dizisinin ateşleme frekansı uygulanan akımın frekansı ile rezonans özelliği göstermektedir. Düşük alanlarda rezonans özelliği belirgin değildir. Kanal gürültüsü tüm uyartım frekansları için benzer değerler elde edilmesini sağlamaktadır. Kanal gürültüsünün etkisi bastırıldıkça yani alan büyüdükçe ateşleme frekansındaki rezonans özelliği belirginleşmektedir.

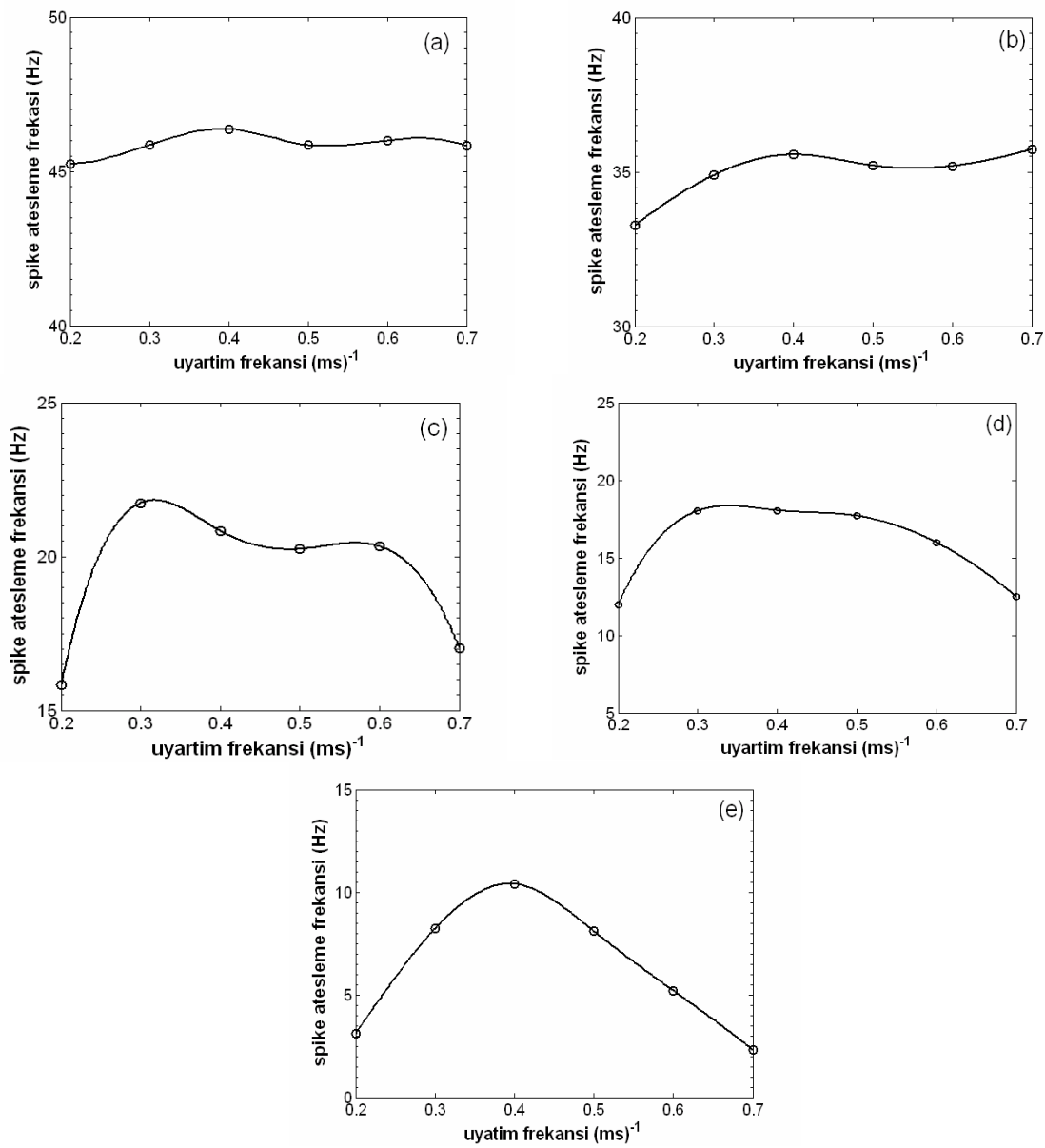
Yüksek alanlarda ateşleme frekansının rezonans özelliğini daha iyi göstermek amacı ile membran alanı sabit tutulup uyartım frekansı değiştirildiğinde oluşan aksiyon potansiyeli dizisinin ortalama ateşleme frekansının değişimi çeşitli alanlar için elde edilmiş ve Şekil 3.21’de verilmiştir.



Şekil 3.20 Alana karşılık ateşleme frekansının eşik altı uyartım durumundaki değişimi

Şekil 3.21 nöronların eşik altı uyartımları kodlayabildiği tipik bir frekans band aralığını göstermektedir. Düşük alanlı membranlarda eşik altı uyartımın ateşleme frekansına herhangi bir etkisinin olmadığı görülmektedir. Ayrıca uyartım frekansının bu alanlar için

ateşleme frekansına bir etkisi olmadığı söylenebilir. Daha yüksek alanlar için ise; düşük uyartım frekanslarında, spike dizisinin frekansı uyartım frekansının artması ile artmaktadır. Oluşan spike dizisinin ortalama frekansı rezonans etkisi göstererek uyartım frekansı ile beraber düşük frekanslarda artmakta, ancak uyartım frekansının büyük değerleri için azalmaktadır. Eşik altı uyartımların kodlanmasında uyartım frekansının önemli bir parametre olduğu görülmektedir. Sonuç olarak düşük alana sahip membranların eşik altı uyartımlara karşı duyarsız olduğu ve bu membranlar için meydana gelen tüm olayların tamamen kanal gürültüsünden kaynaklandığı söylenebilir.

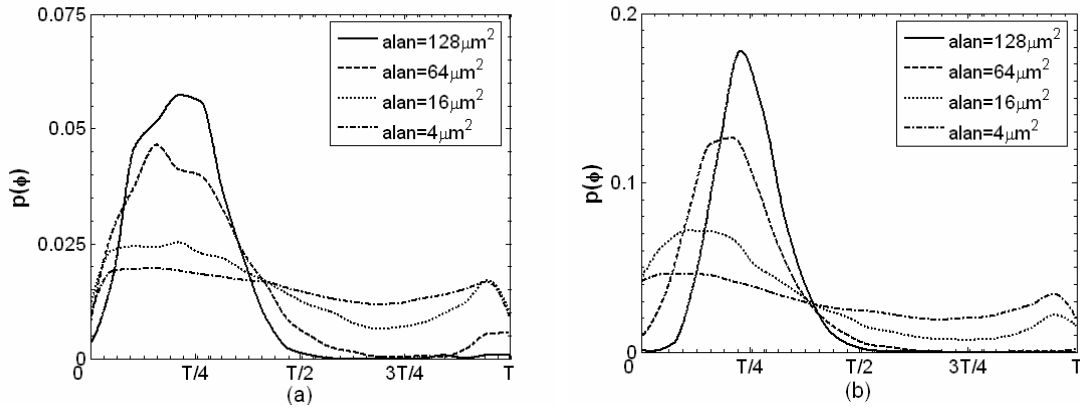


Şekil 3.21 Uyartım frekansına karşılık ortalama ateşleme frekansının eşik altı uyartım durumundaki değişimi ($I_{inj}=1\mu A/cm^2$), (a) $S=1\mu m^2$, (b) $S=24\mu m^2$, (c) $S=34\mu m^2$, (d) $S=100\mu m^2$,

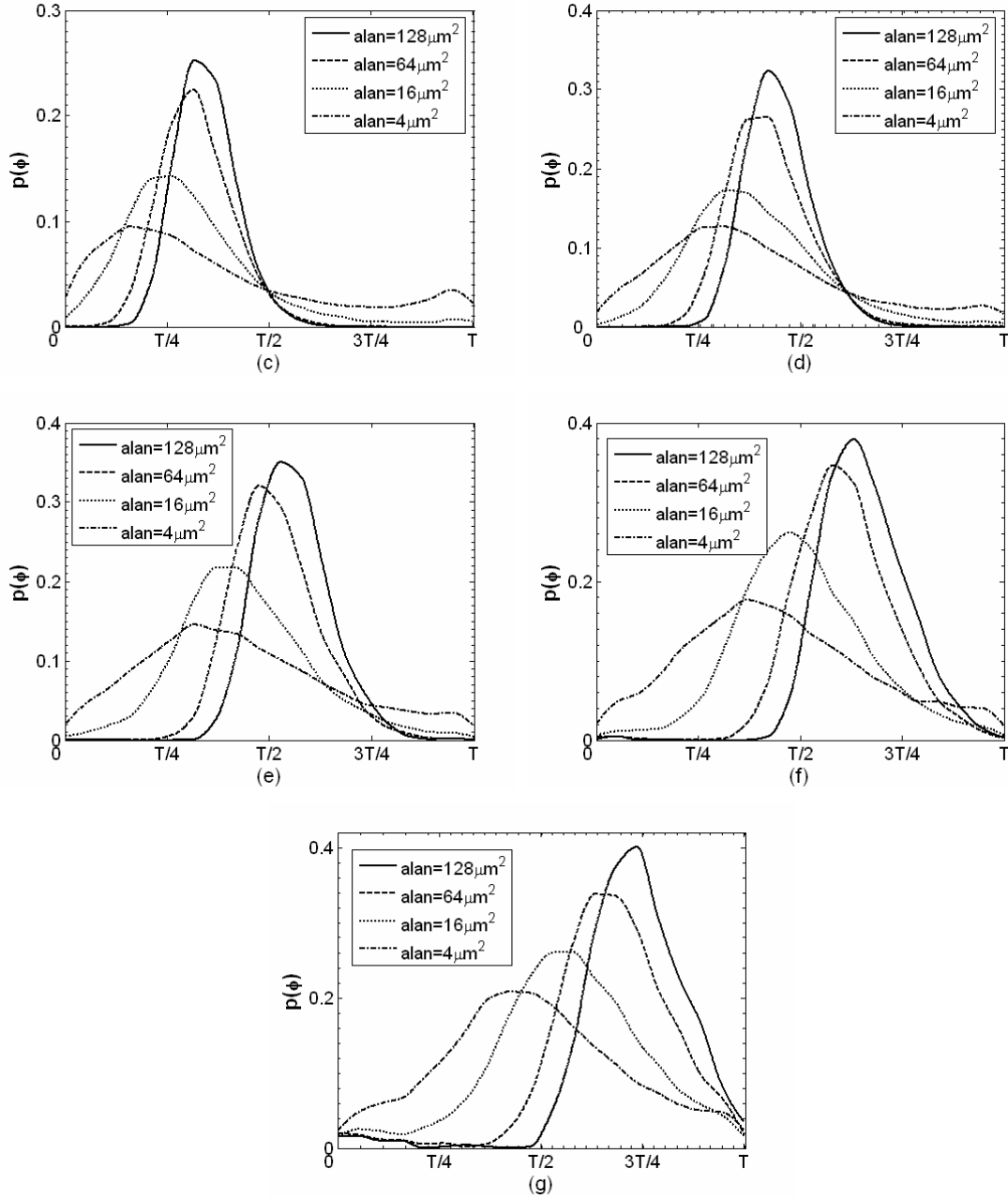
3.3.4 Kanal Gürültüsünün Senkronizasyon Üzerindeki Etkisi

Biyolojik sistemlerde periyodik uyartım sonucu elde edilen çıkışın girişe senkronizasyonu gittikçe ilgi çeken bir konudur (Pivorsky et al., 2001). Teorik modelleme bağlamında, beyaz gauss gürültüsü ile uyarılan topla ve ateşle nöron modelinde frekans ve faz senkronizasyonu oluşmaktadır (Rosenblum et al., 1996; Neiman et al., 1999). Bu çalışmaların sonucunda nöronun optimum gürültü seviyesinde uyartım fazına senkronize olduğu gösterilmiştir. Bu bölümde kanal gürültüsünün periyodik uyartım sonucu meydana gelen aksiyon potansiyellerinin senkronizasyon ilişkisi araştırılmaktadır.

Şekil 3.22 ile nöron membranına uygulanan eşik altı sinüzoidal uyartım sonucu oluşan aksiyon potansiyellerinin faz olasılık yoğunluk fonksiyonları verilmiştir. Faz olasılık yoğunluk fonksiyonunu simülasyon sonuçlarından elde etmek için 1000 saniyelik simülasyon uyartım periyoduna bölünmüş ve her periyot içerisinde oluşan aksiyon potansiyellerinin uyartımın hangi fazına geldiği bulunmuştur. Bulunan faz değerlerinin histogramları normalize edilerek faz olasılık yoğunluk fonksiyonları elde edilmiştir.



Şekil 3.22 Ateşlemenin faz olasılık yoğunluk fonksiyonu ($A=1\mu A/cm^2$, $p(\phi) \rightarrow$ faz olasılık yoğunluk fonksiyonu, $T \rightarrow$ giriş sinyalinin periyodu) (a) $w=0.1ms^{-1}$, (b) $w=0.2ms^{-1}$, (c) $w=0.3ms^{-1}$, (d) $w=0.4ms^{-1}$, (e) $w=0.5ms^{-1}$, (f) $w=0.6ms^{-1}$, (g) $w=0.7ms^{-1}$



Şekil 3.22 (devam ediyor)

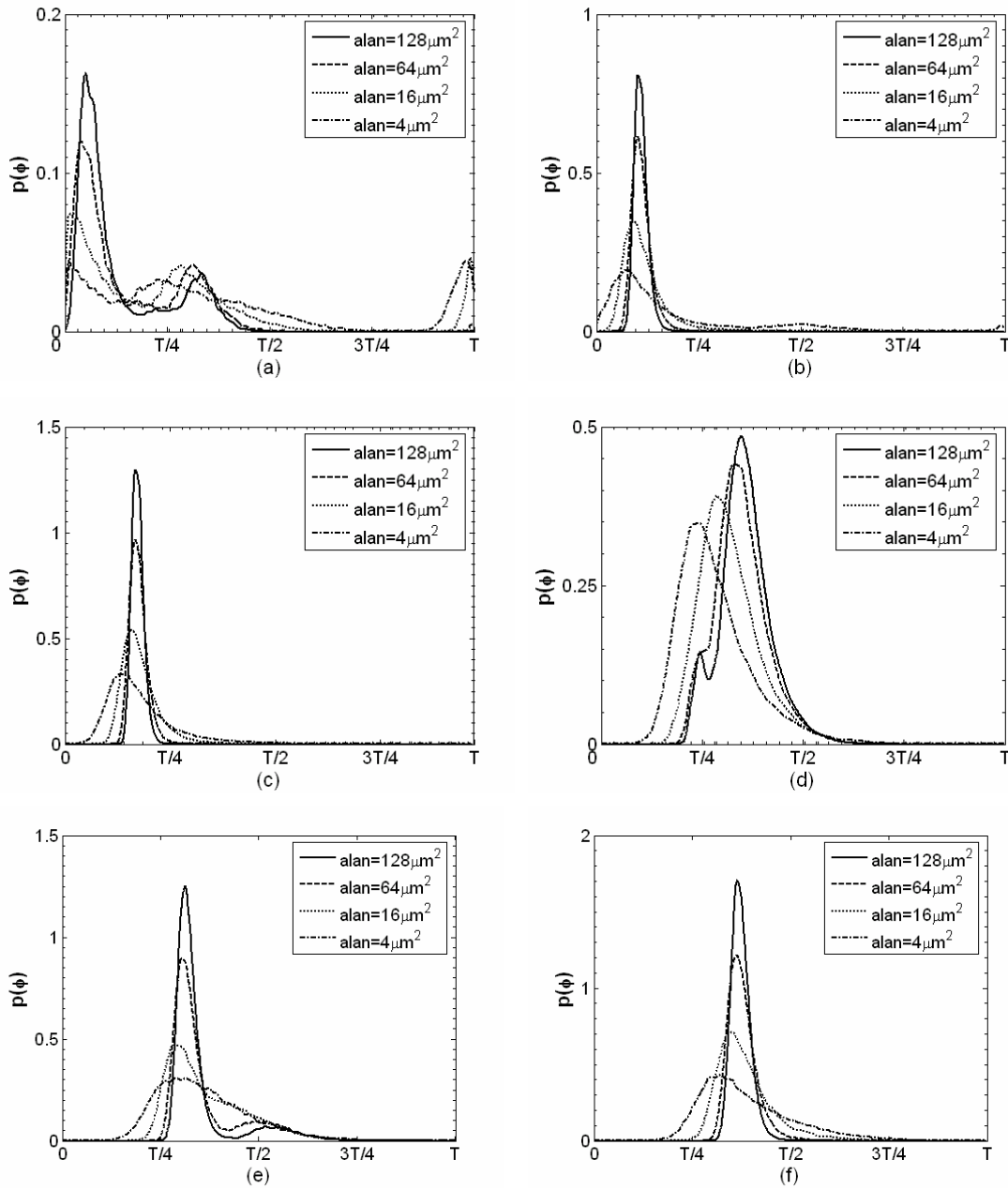
Kanal gürültüsü düşük alanlarda uyarıma göre çok daha baskın olduğundan girişe uygulanan düşük frekanslı periyodik uyarımın her fazında sabit olasılıkla aksiyon potansiyeli oluşmaktadır. Bunun sonucunda küçük membran alanları ve düşük uyarım frekanslarında faz olasılık yoğunluk fonksiyonu büyük alanlara nazaran düzgün dağılıma sahip olmaktadır. Uyarım frekansının artması ile düşük membran alanlarında ateşlenen aksiyon potansiyeli sinyal fazına göre korelasyona sahip olmakta ve yoğunluk fonksiyonunda bir tepeliğin olduğu gözlemlenmektedir. Bu durumda kanal gürültüsünün baskın olduğu düşük alan seviyelerinde membran uyarım frekansına duyarlı olarak farklı

tepkiler vermektedir. Alanın artması, yani kanal gürültüsünün etkisinin azalması ile yoğunluk fonksiyonlarında oluşan tepecik daha belirgin olmaya başlamakta ve daha dar aralıkta değişim göstermektedir. Düşük uyartım frekanslarında ($w=0.1$ ve 0.2 ms^{-1}) aksiyon potansiyeli oluşumu uyartımın $\pi/2$ fazında yani sinüzoidal maksimum değerine doğru yoğunlaşmaktadır. Uyartım akımının değeri artış fazına geçtiğinde membran daha fazla depolarize olacak ve düşük frekanslarda spikeler uyartımın maksimum değerine yakın anlarda oluşacaktır. Ayrıca alanın azalması ile yoğunlaşma daha düşük fazlara doğru kaymakta yani membran uyartımın maksimum değerinin yakında oluşacağını kestirerek aksiyon potansiyeli ateşlemektedir. Alanın azalması yani kanal gürültü gücünün artması halinde oluşan bu durum şu şekilde açıklanabilir: Gürültü gücünün artması aksiyon potansiyelinin ateşlenebilmesi için gereken eşik değerinin aşılmasını kolaylaştırmakta, böylece membran uyartımın maksimum değerinden daha önce ateşleme yapmasını sağlamaktadır (Schmid et al., 2003b). Bu etki master-slave nöronlar arasında gözlemlenen sezgisel senkronizasyona benzerdir (Torral et al., 2003). Ancak gürültü şiddetinin artması ateşlemenin oluşum olasılığı sinyalin her fazı için arttıracığından faz olasılık yoğunluk fonksiyonu düzgünleşmektedir.

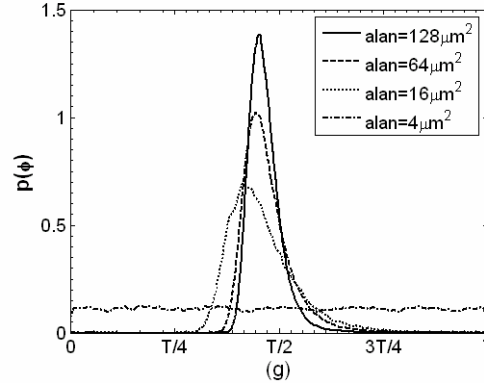
Yüksek frekanslı uyartımların uygulanması ile faz olasılık yoğunluk fonksiyonlarında gözlemlenen tepecik giriş sinyalinin $\pi/2$ fazının ötesine oluşmasına neden olmaktadır. $w=0.5\text{ms}^{-1}$ frekansından itibaren spikeler giriş sinyalinin $[\pi \ 2\pi]$ yani negatif alternansında yoğunlaşmaktadır. Bu frekans değerlerine sahip uyartımlar için hiperpolarize edici akım aksiyon potansiyeli oluşmasına yol açmaktadır. Giriş uyartım frekansının gittikçe artması ile yoğunlaşma girişin negatif maksimum değerine yakınsamaktadır. Uyartımın negatif yönde daha hızlı artması spike yoğunlaşmasını negatif alternansdaki maksimum değere yakınsamana neden olduğu Şekil 3.22'den görülmektedir.

Deterministik modelde membrana eşik üstü düşük frekanslı periyodik uyartım uygulandığında her zaman aynı fazda ve her periyotta spike elde edilir. Seçilen uyartımın tam katı olarak ayarlanan periyodik uyartımda ise spike oluşum zamanı her iki uyartım içinde aynı olmakta ve spikeler uyartım periyodunun tam katlarında oluşmaktadır. Uyartım sonucu aksiyon potansiyeli oluşuktan sonra membran hiperpolarize olarak refrakter döneme girmektedir. Eğer uyartım frekansı bu döneme göre daha hızlı değişim gösteriyor ise uyartımın ikinci pozitif değeri refrakter döneme karşılık gelmekte ve aksiyon

potansiyeli oluşması engellenmektedir. Bu durumda ikinci aksiyon potansiyeli girişin bir sonraki pozitif alternansını beklemek zorunda kalmaktadır (Wilson, 1999).



Şekil 3.23 Ateşlemenin faz olasılık yoğunluk fonksiyonu ($A=4\mu\text{A}/\text{cm}^2$, $p(\phi) \rightarrow$ faz olasılık yoğunluk fonksiyonu) (a) $w=0.1\text{ms}^{-1}$, (b) $w=0.2\text{ms}^{-1}$, (c) $w=0.3\text{ms}^{-1}$, (d) $w=0.4\text{ms}^{-1}$, (e) $w=0.5\text{ms}^{-1}$, (f) $w=0.6\text{ms}^{-1}$, (g) $w=0.7\text{ms}^{-1}$



Şekil 3.23 (devam ediyor)

Son olarak eşik üstü ($A=1\mu A/cm^2$) sinüzoidal uyartım uygulandığı dört farklı alan için elde edilen faz olasılık yoğunluk fonksiyonları Şekil 3.23’de gösterilmiştir. Eşik üstü sinüzoidalın uygulanması durumunda meydana gelen aksiyon potansiyellerinin faz olasılık yoğunlukları eşik altı uyartım için elde edilen fonksiyonların aksine her zaman için giriş sinyalinin pozitif alternansında yoğunlaşmaktadır. Aksiyon potansiyellerinin yoğunlaşması membran alanı arttıkça daha keskin şekilde oluşmaktadır. Deterministik model ile yapılan simülasyon sonuçları inceleme yapılan uyartım frekans aralığında elde edilen aksiyon potansiyeli dizisinin her zaman için giriş işaretinin (uyartımın) pozitif alternansında oluştuğunu ve bu oluşum fazının Şekil 3.23’de elde edilen yoğunluk fonksiyonlarının yüksek alanlarda yaptığı tepe değerinin oluştuğu fazın deterministik sonuca yakınsadığı görülmüştür. Ayrıca deterministik modelde incelenen frekans değerlerinin üzerinde ($w>0.7ms$) aksiyon potansiyellerinin sinüzoidal uyartımın negatif fazına doğru kaymaktadır (Wilson, 1999). Eşik altı uyartım için stokastik model kullanılarak elde edilen sonuçlarda alan arttıkça oluşan aksiyon potansiyelleri giriş uyartımının harmoniklerinde daha fazla yoğunlaşmaya başladığı görülmektedir. Bu durum Şekil 3.8-Şekil 3.13 ile verilen histogram şekillerinden görülmektedir. Eşik altı sinüzoidal uyartımlara yüksek alanlı membranlar düşük frekanslı uyartımları yüksek frekanslı uyartım olarak algılama eğilimi göstermektedir. Sonuç olarak kanal gürültüsü eşik altı sinüzoidal uyartım sonucu oluşan aksiyon potansiyel dizisinin fazını negatif alternansa kaydırmakta yani gürültülü durumda membranın sinüzoidal uyartıma daha geç tepki vermesine yol açmaktadır.

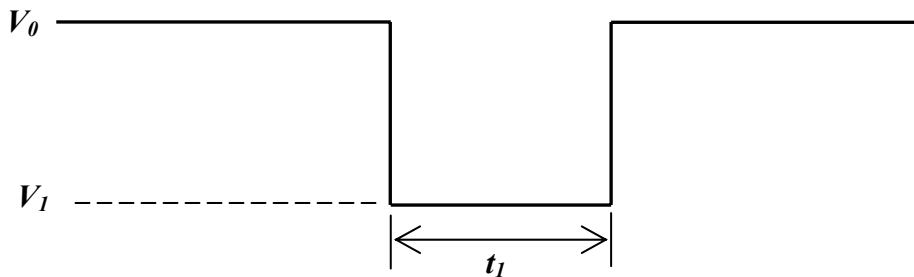
3.3.4 Kanal Gürültüsünün Refrakter Döneme Etkisi

Kanal gürültüsünün meydana getirdiği kendiliğinden ateşlenen spike dizisinin farklı alanlar için elde edilen histogramları Şekil 3.3 ile verilmişti. Histogram şekillerinden görüldüğü

gibi alan arttıkça hem spikelar arası zaman aralığı artmakta hem de spikelar arası minimum zaman aralığı yani refrakter dönem artmaktadır. Örnek olarak bu dönem $1\mu\text{m}^2$ alan için 9.8 ms olmaktadır. Deterministik modelde bu dönem harici bir uyartım ile en düşük 15 ms değerini alabilmektedir. Kanal gürültüsünün göz önüne alınması durumunda bu dönem gürültü seviyesine bağlı olarak değişmektedir.

White et al (1998) kanal gürültüsünün spikelar arası zaman aralığı istatistiklerine ve zayıf fizyolojik uyartımlara nöronun verdiği tepkiyi önemli derecede etkilediğini göstermişlerdir. Kanal sayısının sadece güvenilirlik ve eşik değerini belirlemediğini aynı zamanda nöronun göstermiş olduğu dinamikleri etkilediğini belirtmişlerdir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada Rowat et al (2004) bir nöron modeli üzerinde yapmış oldukları çalışma sonucu stokastik sodyum kanallarının spike ateşleme dinamikleri üzerinde oldukça farklı etkiler bırakabileceğini göstermişlerdir.

Aksiyon potansiyeli oluşumunu başlatan iyonik akım sodyum akımı olduğundan refrakter dönemdeki bu dinamik değişim stokastik sodyum kanalları için inaktivasyondan iyileşme zaman aralığına dayalı olarak incelenebilmektedir. İyileşmenin detaylı deneysel prosedürü Toth ve Crunelli tarafından verilmiştir (Toth and Crunelli, 1996). Toth ve Crunelli (1996) aynı zamanda deneysel prosedürün matematiksel eşleniğini elde etmişler ve iyileşme iletkenliğinin tepe değerinin analitik fonksiyonunu elde etmişlerdir. Bu iletkenlik fonksiyonunu inaktivasyon kapı sayısını içerecek şekilde genelleştirilmiş ifadesi Özer (2002) tarafından da bulunmuştur.



Şekil 3.24 Çift darbe gerilim kenetleme protokolü. V_0 ve V_1 sırasıyla depolarize ve hiperpolarize kenetleme gerilimlerini göstermektedir. (t_1) darbeler arası (değişken) zaman aralığını göstermektedir.

Prosedür Şekil 3.24’de gösterildiği gibi iki adımdan oluşmaktadır (çift darbe gerilim kenetleme protokolü). İlk adımda membran yeterince uzun bir süre V_0 geriliminde

depolarize edilerek sodyum kanallarının tamamen inaktif olması sağlanmaktadır. Daha sonra membran inaktivasyonun tamamen yok olması sağlanmak üzere seçilen bir V_1 gerilimini değişken t_1 zaman aralığında adımlanmakta, membran V_1 geriliminden tekrar V_1 gerilimine kenetlenmektedir. Hiperpolarize durumda t_1 zamanından sonra aktivasyon ve inaktivasyon değişkenlerinin değeri deterministik Hodgkin-Huxley modeline göre aşağıdaki şekilde ifade edilir (Toth and Crunelli, 1996; Ozer, 2002):

$$\begin{aligned} m_1(t_1) &= e^{-t_1 / \tau_m(V_1)} \\ h_1(t_1) &= 1 - e^{-t_1 / \tau_h(V_1)} \end{aligned} \quad (3.6)$$

burada τ_m ve τ_h sırasıyla aktivasyon ve inaktivasyon zaman sabitlerini göstermektedir. Bu değerler $\tau = (\alpha + \beta)^{-1}$ ilişkisinden hesaplanabilir. İkinci adımda membran $t=t_1$ anında V_0 gerilimine yeniden kenetlenmekte ve elde edilen maksimum iletkenlik t_1 zamanına karşılık ölçülmektedir. Depolarize durumda, aktivasyon ve inaktivasyon değişkenlerinin değerleri $t \geq t_1$ için aşağıdaki şekilde elde edilmektedir (Toth and Crunelli, 1996; Ozer, 2002):

$$\begin{aligned} m_2(t; t_1) &= 1 - (1 - m_1(t_1))e^{-(t-t_1) / \tau_m(V_0)} \\ h_2(t; t_1) &= h_1(t_1)e^{-(t-t_1) / \tau_h(V_0)} \end{aligned} \quad (3.7)$$

Sodyum kanalının depolarizasyona verdiği iletkenlik tepkisi aşağıdaki gibi elde edilmektedir:

$$G_{Na}(t; t_1) = g_{Na}^{\max} m_2^3(t; t_1) h_2(t; t_1) \quad (3.8)$$

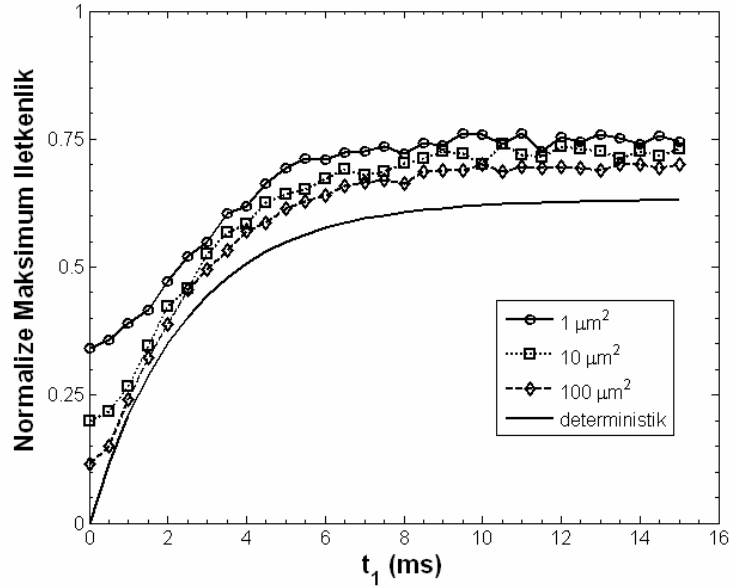
iyileşme iletkenliğinin t_1 cinsinden tepe değer fonksiyonu yukarıdaki denklemin t 'ye göre türevi alınması ile bulunmaktadır (Ozer, 2002):

$$G_{Natepe}(t_1) = g_{Na}^{\max} \left[1 - \frac{1}{1 + 3\tau_h(V_0)/\tau_m(V_0)} \right]^3 h_1(t_1) \times \left[\left(1 + \frac{3\tau_h(V_0)}{\tau_m(V_0)} \right) (1 - m_1(t_1)) \right]^{-\tau_m(V_0)/\tau_h(V_0)} \quad (3.9)$$

Simulasyonlarda V_0 ve V_1 değerleri sırasıyla 55mV ve -100mV olarak alınmıştır. t_1 süresi 15 ms boyunca 0.5 ms'lik artırımlarla değiştirilmiştir. Nümerik integrasyonda basamak büyüklüğü olarak 2μs alınmıştır. Üç farklı membran alanı, 1μm², 10μm² ve 100μm², için maksimum sodyum iletkenliği elde edilmiştir. Simülasyonlar her bir alan için 100 defa tekrarlanmış olup, ortalama iyileşmiş sodyum iletkenliği bu verilerden elde edilmiştir. Elde edilen maksimum iletkenlikler maksimum kanal iletkenliğine normalize edilmiş ve deterministik sonuç ile beraber Şekil 3.25'de verilmiştir. Bu şekilden görüldüğü üzere iki darbe arasındaki süre attığında, kanallar inaktivasyondan kurtulmakta ve ikinci darbeden dolayı oluşan sodyum akımı kademeli olarak iyileşmektedir. Daha düşük boyuttaki membran parçası için iyileşme zamanı azalmaktadır. Şekil 3.25'den görüldüğü gibi elde edilen maksimum sodyum iletkenlik değeri membran boyutu ile ters orantılıdır ve çok büyük boyutlar için deterministik çözüme yakınsamaktadır. White ve arkadaşları (2000) kanal gürültü etkilerinin açık olma olasılığının düşük olduğu hiperpolarize gerilim seviyelerinde meydana geldiğini belirtmişlerdir Mainen ve Sejnowski (1995) sodyum kanalı inaktivasyonundaki azalmayla beraber düzgün zamanlanmış hiperpolarize edici olayların spike ateşleme olasılığını arttırabileceğini söylemişlerdir.

Elde ettiğimiz bulgulara bu gerilim seviyelerindeki kanal gürültüsünün iyileşme zamanında kısalma ile beraber daha kısa refrakter döneme sebebiyet verdiğini göstermektedir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada Faisal ve Laughlin (2002) kendiliğinden aktive olan bir kanalın eğer membran kapasitansını şarz edebilecek kadar uzun bir süre açık kalabilirse membran gerilimini eşik değerine kadar depolarize edebileceğini göstermişlerdir . Bu bağlamda Zeng ve Jung (2004) tarafından yapılan çalışmada küçük kanal kümelerinde aksiyon potansiyel ateşlenmesini tek kanal kinetiklerinin belirlediğini göstermişlerdir. Şekil 3.25 ile verilen tepe iletkenlik değerlerinin değişiminden, kanal gürültüsünün oluşması durumunda membran yeterince uzun bir süre depolarize olmasına rağmen bir miktar inaktif olmamış sodyum kanalı bulunduğu ve bu kanalların membran boyutu azaldıkça artma eğiliminde olduğunu

görülmektedir. İnaktif olmayan kanal sayısındaki artış da membranın aksiyon potansiyeli üretmesi için gereken eşik değerine kadar depolarize olmasına neden olmaktadır. Sonuç olarak kanal gürültüsü hem bir miktar inaktif olmamış kanal hem de daha kısa inaktivasyondan iyileşme süresi sağlamaktadır. Bu sürenin kısılması da maksimum sodyum iletkenliğinin deterministik duruma göre yükselmesine neden olmaktadır (Ozer and Ekmekci, 2005, Ekmekci and Ozer, 2005).



Şekil 3.25 Farklı alanlar için çift darbe protokolünden elde edilen normalize maksimum sodyum iletkenlikleri (Ozer and Ekmekci, 2005)

3.3.5 Sinaptik Gürültü ve Kanal Bloklamanın Ateşleme Dinamiklerine Etkileri

Nöronlar sinaptik bağlantılar aracılığı ile birbirleri üzerinden bilgi akışını sağlamaktadırlar. Sinaptik bağlantı bölgesinde iletişimi sağlamak üzere özel iyon kanalları mevcuttur. Ayrıca bir nöron binlerce farklı sinaptik bağlantıya sahip olabilmektedir (Johnston and Wu, 1996). Bu bakımdan sinaptik bağlantının yapmış olduğu dalgalanmalar nöron üzerinde önemli değişimlere yol açabilmektedir (Stevens and Zador, 1998). Tek sinaptik bağlantının yaptığı dalgalanma oldukça düşük seviyededir. Ancak bir nöronun yaptığı sinaptik bağlantı sayısı 10^4 mertebelerinde olduğu düşünülürse küçük dalgalanmalar birleşip oldukça güçlü seviyeye çıkabilmektedir. Kanal gürültüsü ile sinaptik gürültü birbirine oldukça benzerdir. Ancak kanal gürültü şiddeti membran gerilimine ve alanına bağlıdır. Sinaptik gürültü şiddeti ise nöronun yapmış olduğu sinaptik bağlantı sayısına bağlıdır. Bu bakımdan sinaptik gürültü şiddeti membran geriliminden bağımsız olmaktadır. Kanal gürültüsü gibi

sinaptik gürültü de nöron dinamiklerini önemli ölçüde etkilemektedir. Bu bakımdan sinaptik gürültü de membranın uyartıma tepki olarak oluşturduğu spike dizisinin güvenilirliğini sınırlayan etmenlerin başında gelmektedir (Calvin and Stevens, 1968; Stevens and Zador, 1998)

Bu kısımda membranda bulunan iyon kanalları bloklanarak her bir iyon kanal türünün ürettiği gürültünün etkileri incelenecektir. Daha sonra membrana sinaptik gürültü eklenmesi ile meydana gelen değişimler sunulacaktır.

Kanalların seçici olarak bloklanması durumunda sodyum ve potasyum iletkenlikleri (Schmid et al., 2003b),

$$G_{Na} = g_{Na}^{maks} x_{Na} n^4 \quad G_K = g_K^{maks} x_K m^3 h \quad (3.10)$$

biçiminde olmaktadır. Burada x_{Na} ve x_K sırasıyla çalışan (bloklanmamış) sodyum ve potasyum kanal oranını belirten 0 ile 1 arası değer alan bir sabittir. Bu durum deneysel olarak membranın bulunduğu ortama istenilen miktarda kanal bloklayıcı toksinlerin (sodyum kanalını bloklamak için TTX, potasyum kanalını bloklamak için TEA) zerk edilmesi ile sağlanabilir (Hille, 2001).

Kanalların bloklanması durumunda gürültü bileşenlerinin özilişki fonksiyonları aşağıdaki biçimde modifiye edilmelidir (Schmid et al., 2003b):

$$\langle g_m(t)g_m(t') \rangle = \frac{2}{N_{Na}x_{Na}} \frac{\alpha_m\beta_m}{\alpha_m + \beta_m} \delta(t-t') \quad (3.11)$$

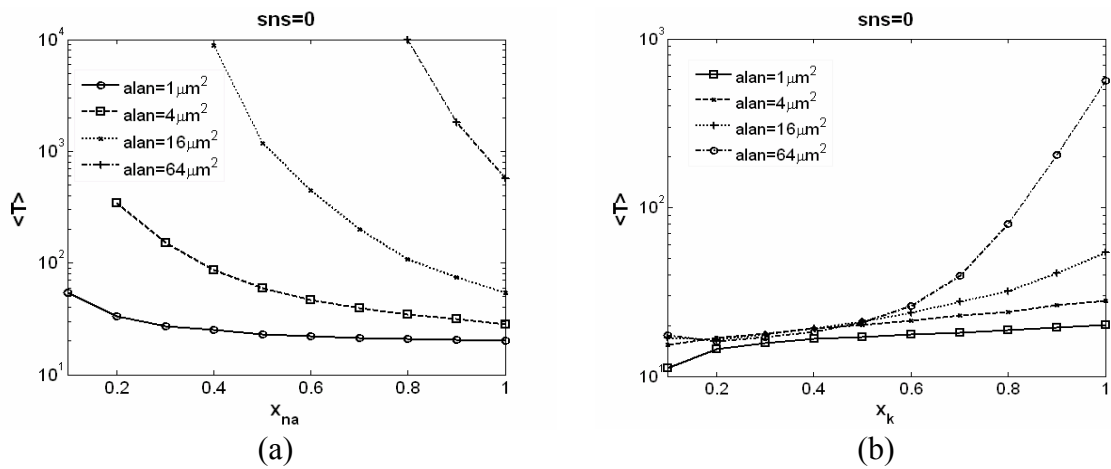
$$\langle g_n(t)g_n(t') \rangle = \frac{2}{N_Kx_k} \frac{\alpha_n\beta_n}{\alpha_n + \beta_n} \delta(t-t') \quad (3.12)$$

$$\langle g_h(t)g_h(t') \rangle = \frac{2}{N_{Na}x_{Na}} \frac{\alpha_h\beta_h}{\alpha_h + \beta_h} \delta(t-t') \quad (3.13)$$

İlk olarak kanalların seçici olarak bloklanması durumunda, kendiliğinden ateşlenen aksiyon potansiyelleri için ortalama spikelar arası zaman aralığının, $\langle T \rangle$, farklı alanlar için değişimi Şekil 3.26'da verilmiştir. Çalışan sodyum iyon kanallarındaki azalma, yani x_{Na}

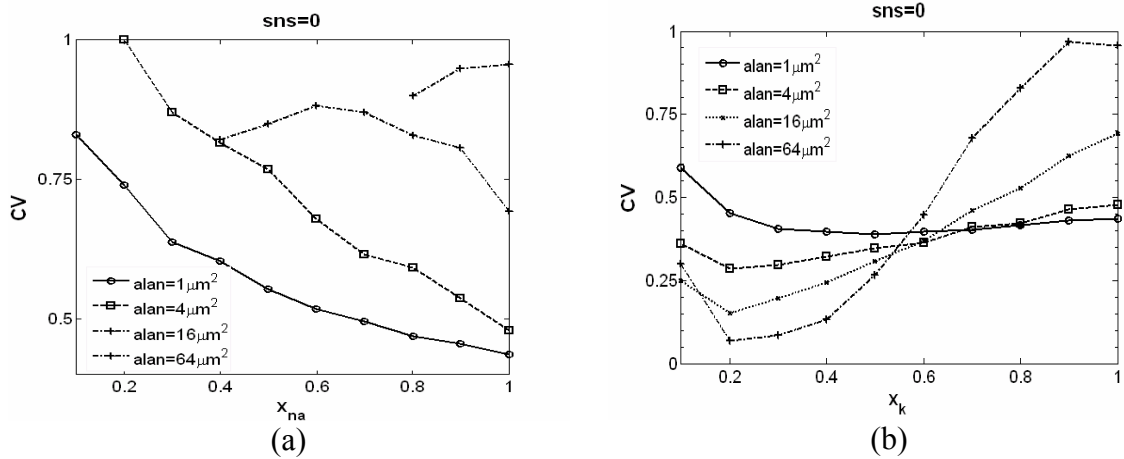
değerinin düşmesi, kendiliğinden ateşlenen aksiyon potansiyeli arasındaki ortalama zaman aralığını uzatmaktadır. Bu kanalların daha fazla bloklanması kanal gürültüsünün gücünü arttırsa da, toplam iletkenlik değeri G_{Na} azalmaktadır. Böylece hücrenin depolarize olması zorlaşmakta, bunun sonucunda daha az sayıda aksiyon potansiyeli oluşmaktadır. Ayrıca belirli bir bloklama değerinin ötesinde aksiyon potansiyeli üremediği ve alan büyütüldüğünde bu durumun daha düşük bloklama değerlerinde olduğu Şekil 3.26'dan anlaşılmaktadır. Sodyum kanalının bloklanması büyük alana sahip membranlar üzerindeki etkisi daha fazla olmaktadır. Şekil 3.26'dan görüldüğü gibi büyük alanlar için bloklanan sodyum kanal sayısı artırıldığında, ortalama zaman aralığı $\langle T \rangle$ eksponansiyel olarak düşük alanlara göre daha hızlı artmaktadır. Birkaç μm^2 alana sahip membranlarda bloklamanın etkisinin diğer alanlara göre çok daha düşük olmaktadır. Bu alan seviyesinde kanal gürültüsü tüm bloklama değerleri için aksiyon potansiyeli üretmekte ve ortalama spikelar arası zaman aralığı nispeten bloklama oranından bağımsız olmaktadır.

Potasyum kanallarının bloklama oranı artırıldığında kendiliğinden ateşlenen aksiyon potansiyelleri arasındaki zaman aralığı, birkaç μm^2 alana sahip membranlar dışında, hızlı bir şekilde düşmekte ve alandan bağımsız olmaya başlamaktadır. Potasyum kanalları membranda repolarizasyondan sorumlu kanallardır. Kanalların daha fazla oranda bloklanması hücrenin depolarize olmasını kolaylaştırmakta ve aksiyon potansiyeli üretmesi için gerekli olan eşik değerini düşürmektedir. Ayrıca bloklama katsayısı büyüdükçe, yani bloklanan potasyum kanal sayısı azaldıkça daha az spike olduğu, bu nedenle $\langle T \rangle$ 'nin arttığı Şekil 3.26b'den görülmektedir.



Şekil 3.26 Kanal Bloklama ile Ortalama Ateşleme Periyodu $\langle T \rangle$ Değişimi (a) Sodyum Kanalı Bloklama, (b) Potasyum Kanalı Bloklama

Bloklama durumu için hesaplanan varyasyon katsayısı, CV, değerleri Şekil 3.27 ile verilmiştir. Sodyum kanallarının bloklanması düzenliliğin azalmasına sebep olduğu bu şekilden anlaşılmaktadır. Potasyum kanalının bloklanması düzenliliği önemli ölçüde arttırmaktadır. Hanggi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada $1\mu m^2$ alan için kendiliğinden ateşleyen aksiyon potansiyeli dizisinin minimum CV değerinin, yani maksimum elde edilebilir düzenliliğin, $CV \approx 0.44$ olduğu gösterilmiştir (Hanggi et al, 2002). Ancak, yüksek alan ve potasyum kanal bloklama değerlerinde daha düşük CV değeri elde edilebildiği Şekil 3.27'den görülmektedir. Elde edilen bu sonuçlar, düzenliliğin potasyum kanalı tarafından bozulduğunu göstermektedir (Schneidman et al., 1998). Deterministik modelde $x_K = 0.5490$ bloklama değerinde membran düzenli aksiyon potansiyel dizisi ateşlemekte ve CV değeri sıfır olmaktadır (Schmid et al, 2003b).



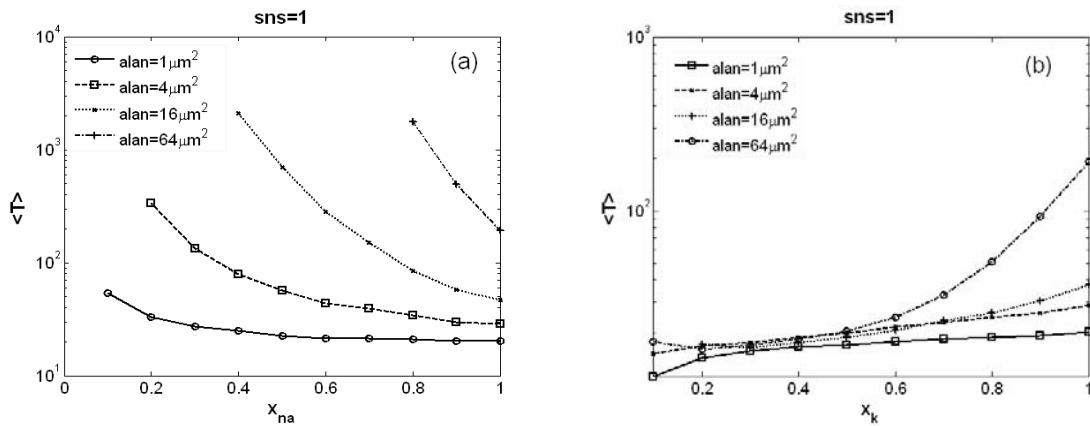
Şekil 3.27 Kanal Bloklama ile varyasyon katsayısı CV değişimi (a) Sodyum Kanalı Bloklama, (b) Potasyum Kanal Bloklama

İkinci aşamada membrana farklı seviyelerde sinaptik gürültü eklenerek meydana gelen değişimler incelenecektir. Nöronun diğer nöronlarla yaptığı sinaptik bağlantılarda meydana gelen dalgalanmalar birbirinden bağımsız olup bu dalgalanmaların toplamı somada Gauss dağılımına sahip olmaktadır (Mainen and Sejnowski, 1995). Bu amaçla membrana sıfır ortalama değerine sahip, farklı varyans değerlerinde beyaz gauss gürültüsü uygulanacaktır.

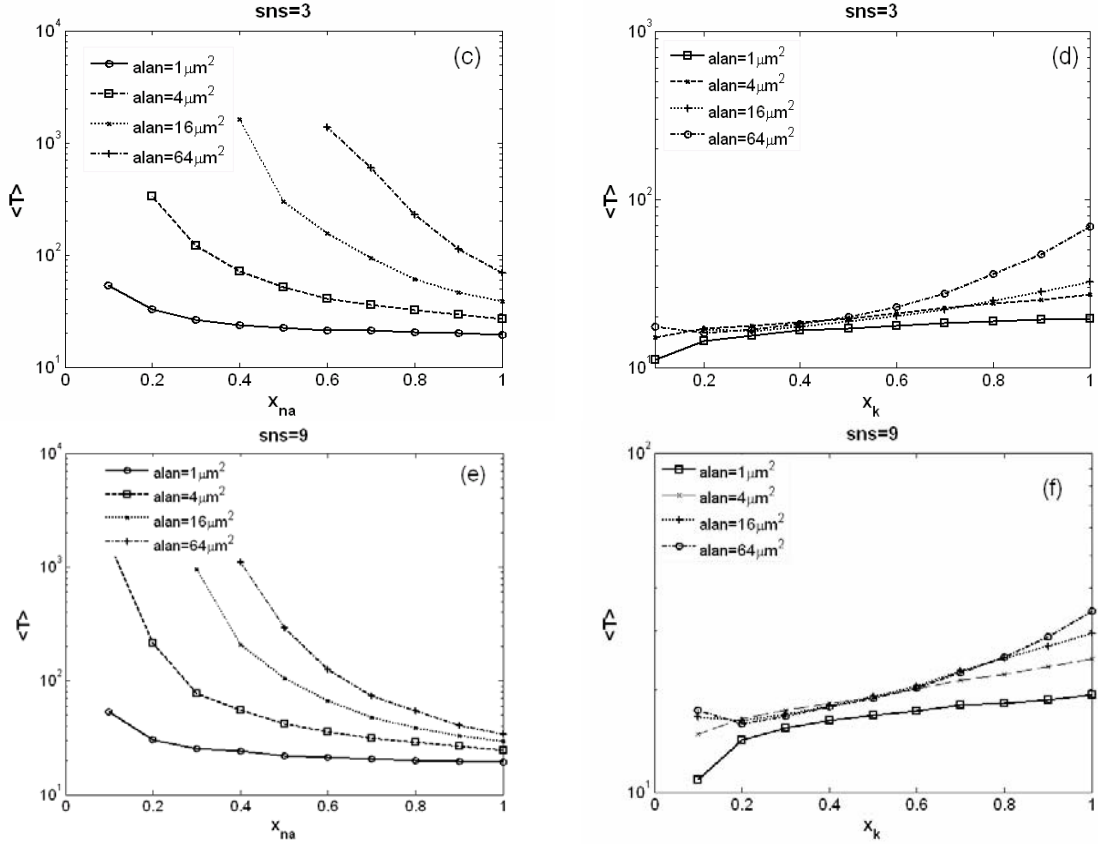
$$\langle I_{inj}(t) \rangle = 0; \quad \langle I_{inj}(t) I_{inj}(t') \rangle = \sigma^2 \delta(t - t') \quad (3.14)$$

Şekil 3.28 ile kanal bloklama ve sinaptik gürültünün göz önüne alınması durumunda oluşan aksiyon potansiyellerinin ortalama spikelar arası zaman aralığı, $\langle T \rangle$, grafikleri verilmiştir. Burada sadece $\sigma = 1$ varyansa sahip sinaptik gürültü eşik altı uyarımdır. Gürültünün uygulanması durumunda ortalama spikelar arası zaman aralığı varyansın artması ile azalmaktadır. Ayrıca düşük alanlar için sinaptik gürültünün uygulanması ile uyarımsız durum için elde edilen sonuçlar arasında fark bulunmamaktadır. Sodyum kanalının bloklanması durumunda sinaptik gürültünün varyans değerinin artırılması uyarımsız durumda aksiyon potansiyeli oluşmayan bloklama değerlerinde aksiyon potansiyeli oluşmasına sebep olmakta ve ortalama spikelar arası zaman aralığı değerleri tüm alanlar için birbirine yaklaşmaktadır. Potasyum kanalının bloklanması durumunda ise yine düşük alanlar için elde edilen ortalama spikelar arası zaman aralığı ile uyarımsız durum için elde edilen zaman aralığı arasında fark bulunmamaktadır. Sinaptik gürültünün varyansının artırılması ortalama spikelar arası zaman aralığını azaltmakta ve değişik alanlar için benzer değerler elde edilmektedir.

Sinaptik gürültü için elde edilen CV grafikleri Şekil 3.28 ile verilmiştir. Sinaptik gürültünün düzenlilik üzerinde düşük alanlar için etkili olmadığı bu grafiklerden anlaşılmaktadır. Sodyum kanalının bloklanması durumunda, sinaptik gürültünün varyansının artırılması oluşan aksiyon potansiyel dizisinin daha düzenli örüntü izlemesini sağlamaktadır.



Şekil 3.28 Kanal Bloklama ve Sinaptik Gürültü Uygulanması Durumunda Elde Edilen Ortalama Ateşleme Periyodu $\langle T \rangle$ Değişimi (a), (b) $\sigma = 1$ Sodyum ve Potasyum Kanal Bloklaması, (c), (d) $\sigma = 3$ için Sodyum ve Potasyum Kanal Bloklaması, (e), (f) $\sigma = 9$ Sodyum ve Potasyum Kanal Bloklaması



Şekil 3.28 (devam ediyor)

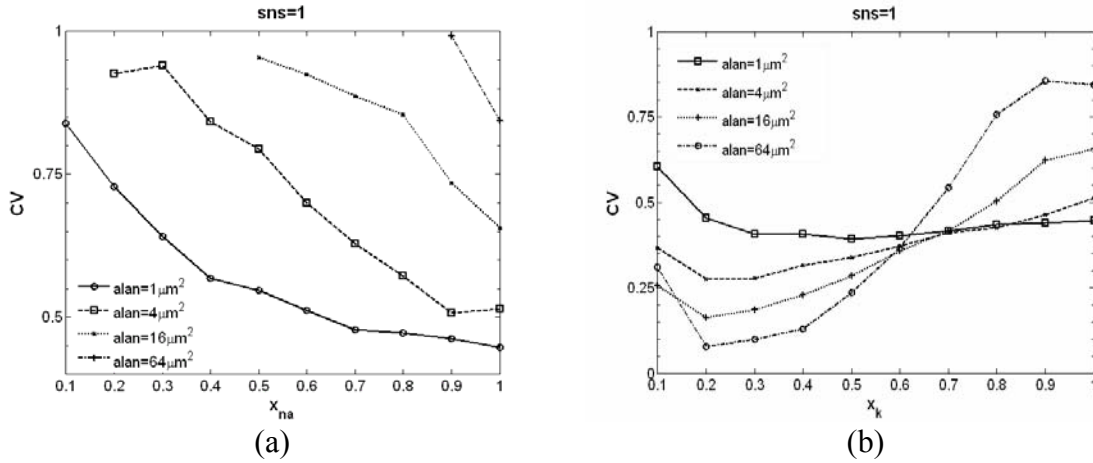
Elde edilen sonuçlar, sinaptik gürültünün potasyum kanal sayısı azaldıkça düzenliliği azaltıcı, potasyum kanal sayısı arttıkça düzenliliği artırıcı etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Örnek olarak $64\mu m^2$ alana sahip membranda kanalların %80'i bloklandığında ($x_k=0.2$), $\sigma^2 = 0$, $\sigma^2 = 1$, $\sigma^2 = 3$ ve $\sigma = 9(\mu A)^2 ms/cm^4$ için elde edilen CV değerleri sırasıyla 0.066, 0.079, 0.1 ve 0.13 olmaktadır. Aynı alana sahip membranda kanalların %20'si bloklandığında ($x_k=0.8$), $\sigma^2 = 0$, $\sigma^2 = 1$, $\sigma^2 = 3$ ve $\sigma = 9(\mu A)^2 ms/cm^4$ için elde edilen CV değerleri sırasıyla 0.83, 0.76, 0.58 ve 0.38 olmaktadır. Ancak sinaptik gürültünün etkisi membran alanı azaldıkça, yani küçük iyon kanal kümeleri için, azalmakta ve kanal gürültüsünün etkisi baskın olmaktadır (Zeng and Jung, 2004). Bu durum, düşük alanlarda sinaptik gürültünün uygulanması ile uyartımsız durum için elde edilen ortalama spikelar arası zaman aralıkları sonuçlarının gösterildiği Şekil 3.28 ve Şekil 3.26'dan da görülmektedir.

Sinaptik gürültünün potasyum kanalının bloklanması ile birlikte uygulanmasının, düzenlilik üzerinde iki farklı etki bölgesine sahip olduğu Şekil 3.28'den görülmektedir: düşük bloklama oranlarında (daha çok potasyum kanalı olması durumunda) pozitif; büyük

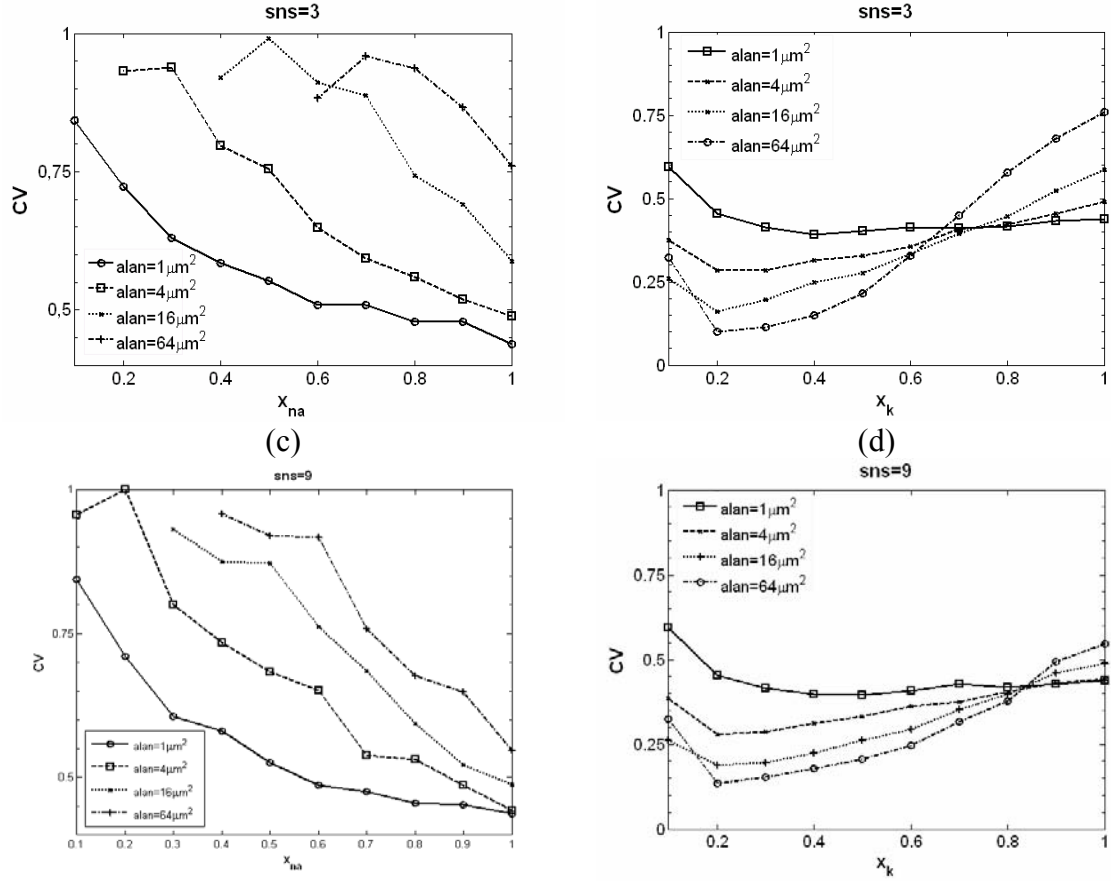
bloklama oranlarında (daha az potasyum kanalı olması durumunda) ise negatif etkiye sahip olduğu görülmektedir. Bu iki farklı etki bölgesinin kesişim noktası, sinaptik gürültünün şiddeti arttıkça daha düşük bloklama oranına doğru kaymaktadır. Potasyum iletkenliğinin azaltılması ile deterministik modelde $x_k=0.5490$ değerinde eşik-altı Hopf-bifurcation oluşmakta ve bu noktada kararlı spike dizisi oluşmaktadır (Schmid et al, 2004). Sinaptik gürültünün uygulanması hopf-bifurcation noktasını $\sigma^2 = 1$ için $x_k=0.62$, $\sigma^2 = 3$ için $x_k=0.72$ ve $\sigma^2 = 3$ için $x_k=0.84$ bloklama değerlerinde oluşmasına yol açmaktadır. Bu bağlamda sinaptik gürültü şiddetinin artırılması, bu noktanın daha yüksek x_k değerlerine kaymasına karşılık gelmektedir. Sodyum ve potasyum kanallarının bloklanması durumunda CV değerlerinin uyarımsız duruma göre bağlı değişimleri aşağıdaki gibi tanımlanmıştır.

$$Bagil\ CV = \frac{CV_{\sigma=0} - CV_{\sigma=1,3,9}}{CV_{\sigma=0}} \quad (3.15)$$

(3.15) bağıntısı ile elde edilen bağlı CV değişimleri Şekil 3.30 ile verilmektedir.

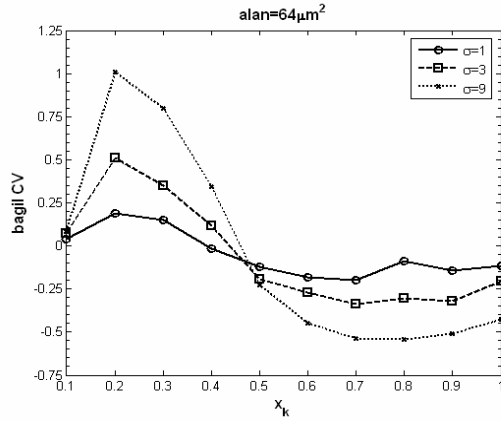


Şekil 3.29 Kanal Bloklama ve Sinaptik Gürültü Uygulanması Durumunda Elde Edilen $\langle CV \rangle$ Değişimi (a), (b) $\sigma = 1$ Sodyum ve Potasyum Kanal Bloklama, (c), (d) $\sigma = 3$ için Sodyum ve Potasyum Kanal Bloklama, (e), (f) $\sigma = 9$ Sodyum ve Potasyum Kanal Bloklama

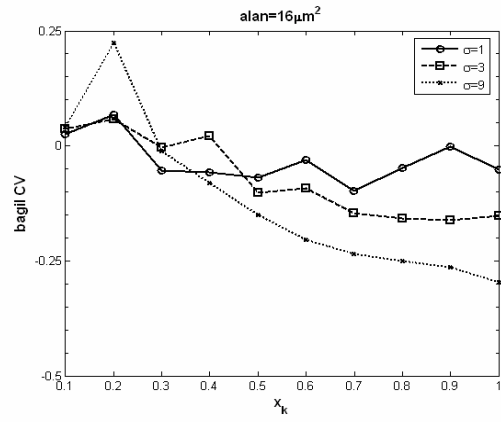


Şekil 3.29 (devam ediyor)

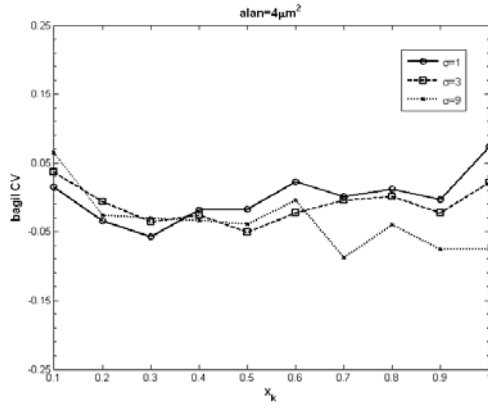
Potasyum bloklama için sinaptik gürültünün etkisi alan arttıkça azaldığı Şekil 3.30'dan görülmektedir. Ayrıca alanın artması ile beraber gürültünün etkisi iki farklı biçimde olduğu bu şekilden daha açık görülmektedir. Ancak bu durum büyük membran alanları için söz konusu olmaktadır. Alan azaldıkça sinaptik gürültünün düzenlilik üzerindeki etkisi giderek azalmaktadır. Yani bu alanlarda kanalların yapmış oldukları dalgalanmanın gücü harici uyartımları bastırmakta ve membran uyartıma karşı duyarsızlaşmaktadır. Yüksek alanlarda sinaptik gürültü gücünün artması ile iki etki bölgesinde değişimi farklılık göstermektedir. Düşük bloklama seviyelerinde sinaptik gürültü şiddetinin artması ile düzenlilik uyartımsız duruma göre önemli derecede artabilmektedir. İkinci etki bölgesinde ise durum tam ters yönde olmaktadır; bloklama oranı arttıkça düzenlilik bağıl olarak negatif yönde etkilenmektedir.



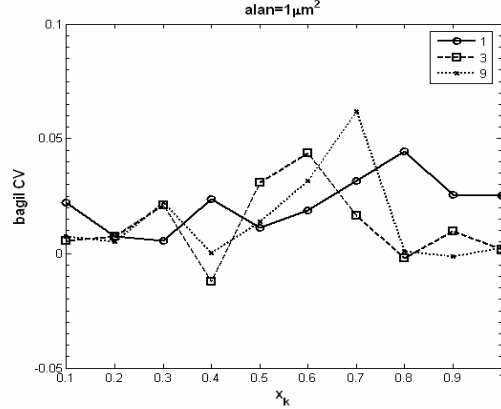
(a)



(b)



(c)



(d)

Şekil 3.30 Potasyum Bloklama İçin Uyarıtımsız Duruma Göre Bağıl CV'nin Çeşitli Alanlarda Değişimi (a) $64\mu\text{m}^2$, (b) $16\mu\text{m}^2$, (c) $4\mu\text{m}^2$, (d) $1\mu\text{m}^2$

BÖLÜM 4

SONUÇLAR VE İRDELEME

Uyarılabilir hücre membranlarında meydana gelen dalgalanma düzeyi membranda bulunan iyon kanal sayısına bağlıdır. Düşük alanlı membranlarda, yani az sayıdaki iyon kanallarının yaptıkları dalgalanma düzeyi oldukça yüksek seviyeye ulaşmakta ve membran geriliminin dinlenim değerinden daha fazla sapmasına sebebiyet vermektedir. Öyle ki küçük membran alanlarında oluşan kanal gürültüsü eşik değerini aşabilecek kadar güçlü olmakta ve tek başına aksiyon potansiyeli meydana getirmektedir. Şekil 3.1 ile verilen uyarımsız durumdaki gerilim profillerinden bu durum açıkça görülmektedir. Kanal sayısı, yani membran alanı arttıkça, aksiyon potansiyeli ürememekte ve membran gerilimi dinlenim değeri civarında dalgalanmaktadır. Yeterince küçük alanlarda kendiliğinden oluşan aksiyon potansiyel dizisi kanal sayısının azalması ile giderek daha düzenli atıştığı Şekil 3.2’de verilen CV parametre değişiminden görülmektedir. Membranda kendiliğinden aksiyon potansiyeli atışlanması alanın büyümesi ile durmakta ve eşik altı gerilim dalgalanması meydana gelmektedir. Bu dalgalanmanın uyarılabilir hücre membranının eşik düzeyini azaltıcı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Lecar and Nossal, 1971). Eşik altı uyarımın membrana uygulanması ile kendiliğinden ateşleme olayının görülmediği alanlarda aksiyon potansiyeli elde edilmektedir. Böylece kanal gürültüsü aksiyon potansiyeli oluşumu için gereken eşik değerinin düşmesine sebep olmaktadır. Eşik altı sinüzoidal uyarım sonucu meydana gelen aksiyon potansiyellerinin oluşum zamanlarının uyarım ile senkronize olmaya başladığı Şekil 3.8-13 ile verilen histogramlardan ve 3.14-18 ile verilen gerilim özilişki fonksiyonlarından görülmektedir. Gutfreund et al (1995), Hutcheon et al. (1994) ve Lampl and Yarom (1997) neokortikal nöronlarda gözlemlenen eşik altı gerilim dalgalanmalarının nöron tarafından senkronizasyon amaçlı kullanıldığını belirtmişlerdir. Elde edilen sonuçlar da bu durumu desteklemektedir. Nöron eşik altı gerilim dalgalanmasını kullanarak kanal gürültüsü eşik altı uyarımın kodlanmasını sağlamaktadır (Bezrukov and Vodyanov, 1995). Ancak kodlama uyarım frekans içeriğine ve iyon kanal sayısına bağlıdır. Çok düşük alanlarda yani az sayıda iyon kanalı bulunması durumunda kanal gürültü düzeyi uyarımı

bastırmakta ve kodlamayı engelleyici rol oynamaktadır. Membran uyartımın belli frekanslarına daha duyarlı olduğu Şekil 3.19 ile verilen ortalama ateşleme frekansının uyartım frekansına bağlı değişiminden ve Şekil 3.8-13 ile verilen histogram şekillerinden anlaşılmaktadır. Elde edilen bulgular nöronların frekans seçici olarak eşik altı uyartımları daha iyi kodlayabildiğini ve belirli düzeydeki kanal gürültüsü için bu durumun geçerli olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda Schneidman et al. (1998) tarafından yapılan çalışmada kanal gürültüsünün spike zamanlamasına etkisi incelenmiş ve uyartım frekans içeriğinin güvenilirlik üzerindeki etkileri incelenmiştir. Kanal gürültüsünün göz önüne alınması durumunda uyartım sonucu oluşan spike dizisinin deterministik duruma göre önemli değişimler meydana getirdiği gösterilmiş ve uyartımın frekans içeriğinin uygun seçilmesi durumunda kanal gürültüsünün etkisini azalttığı belirlenmiştir. Eşik altı sinüzoidal uyartım sonucu oluşan aksiyon potansiyelleri uyartımın frekans içeriğine bağlı olarak belli fazında yoğunlaşmaktadır. Böylece membran uyartımın fazına kitlenme özelliği göstermektedir. Ancak ateşlemenin uyartım fazına kitlenmesi yüksek eşik üstü uyartım frekanslarında eşik altı uyartıma göre farklılık göstermektedir. Kanal gürültüsü yüksek frekanslarda eşik altı uyartım için ateşleme fazının negatif alternansa kaydırmaktadır.

Non lineer sistemlerde eşik altı uyartımların iletilmesi ve algılanması uyartıma gürültü ilave edilmesi ile iyileşmektedir. İletilmede ve algılamada gürültü ilave edilmesi ile oluşan iyileşmeye stokastik rezonans denilmektedir (Moss, 1994, 2000; Moss et al., 1994; Wiesenfeld and Moss, 1995). Uyartıma eklenen gürültünün kaynağı sinaptik, iyonik konsantrasyon veya kanal gürültüsü olabilmektedir. Uyartıma eklenen gürültünün optimum seviyesinde maksimum iyileşme sağlanmaktadır. Gürültü seviyesinin optimum seviyenin üzerine çıkması durumunda algılama veya iletim kalitesi azalmaktadır (Moss et al., 2004). Stokastik rezonans non-lineer dinamik sistemlere özgü bir özelliktir. Lineer sistemlerde gürültü seviyesinin arttırılması sistemin performansını azaltıcı etkiye sahiptir. Çeşitli biyolojik sistemlerde stokastik rezonans incelenmiştir (Douglass et al., 1993; Levin and Miller, 1996; Collins et al., 1996; Simonotto et al., 1997). Örnek olarak stokastik rezonans özelliğın kılıç balığı pasif reseptörlerinde oluştuğu gösterilmiştir (Russel et al., 1999). Kılıç balığı pasif reseptörleri kullanarak avlandığı yerde bulunan planktonların yaymış olduğu elektriksel sinyalleri algılamaktadır. Russel ve arkadaşları (1999) tarafından gerçekleştirilen deneylerde kılıç balığının reseptörlerine optimum seviyede gürültü uygulanması ile balığın planktonları daha iyi avladığını göstermişlerdir. Ayrıca gürültü

seviyesinin gittikçe artması balığın avını yakalamasını engellediğini göstermişlerdir. Bu bakımdan nöronların stokastik rezonans özelliği bir çok hastalığın iyileştirilmesinde kullanılabilir. Örnek olarak sinir sisteminde oluşan bir çok hastalık eşik seviyesinin artması sonucu oluşmaktadır. Collins ve arkadaşları (1996) tarafından yapılan çalışmada elektriksel gürültü kullanılması ile insanların eşik altı mekanik uyarımları algılamasının iyileştiğini göstermişlerdir. Ayrıca insanların işitme duyusunda stokastik rezonansın oluştuğuna dair fizyolojik kanıtlar mevcuttur (Eguiluz et al., 2000). Koklear implantları tarafından kodlanan seslerin uyarıma gürültü eklendiği zaman iyileştiği ve iyileşmenin gürültü seviyesine göre rezonans özelliği gösterdiği bulunmuştur (Morse and Evans, 1996).

Elde edilen bulgular kanal gürültüsünün göz önüne alınması durumunda membranın duyarlı olduğu dış uyarım şiddetinin daha düşük şiddetlere doğru kaydığı, böylece eşik altı uyarımların kodlanması ve algılanmasının küçük nöron yapılarında mümkün olduğunu göstermektedir.

Kanal gürültüsünün nöronun bir diğer önemli parametresi olan refrakter dönem üzerinde de önemli değişimlere neden olduğu yapılan çalışma sonucu anlaşılmıştır. Deterministik model için elde edilen refrakter dönem kanal gürültüsü tarafından daha düşük seviyeye indirgenmektedir. Refrakter dönemdeki azalmanın sebebi sodyum kanalının inaktivasyondan kurtulma zamanına dayalı olarak incelenmiş ve membran boyutunun azalması ile sodyum kanallarının hem iyileşme zamanın azaldığı hem de inaktif olmayan kanal miktarını artması ile spike oluşumunun kolaylaştığı gösterilmiştir. Böylece kanal gürültüsü minimum refrakter dönemi azaltıcı etki göstermektedir (Ozer and Ekmekci, 2005; Ekmekci and Ozer, 2005).

Son aşama olarak iyon kanallarının seçici olarak bloklanması ile sodyum ve potasyum iyon kanallarının nöron dinamikleri üzerindeki etkisi incelenmiştir. Kanalların seçici bloklanması ile sodyum ve potasyum gürültü düzeylerinin düzenliliğe etkileri ayrı ayrı incelenmesi amaçlanmıştır. Membrana herhangi bir harici uyarım uygulanmadığı durumda sodyum kanalının bloklanması sonucu nöron hem daha az spike üretmekte hem de oluşan spike dizisinin düzenliliği azalmaktadır. Potasyum kanalının bloklanması ise tam ters etkiye sahiptir. Bloklama oranının artması ile nöron daha fazla sayıda ve daha düzenli spike dizisi atışlayabilmektedir (Schmid et al., 2003b). Bu durum spike oluşumunda her iyon türünün rolünün ayrı olmasından kaynaklanmaktadır. Sodyum iyonu membranı

depolarize edici görevi olduğundan bu kanalların bloklanması ile depolarizasyon zorlaşmakta ve membran daha az sayıda spike üretmektedir. Potasyum iyon kanalları ise membranda repolarizasyondan sorumludur ve bu kanalların bloklanması ile hücrenin depolarize olması kolaylaşmaktadır. $x_K = 0.5490$ değerinde eşik altı hopf bifurcation oluşmakta ve bu noktada kararlı spike dizisi oluşmaktadır (Schmid et al, 2004). Sonuç olarak potasyum kanalları düzenlilik üzerinde negatif etkiye sahiptir. Bu etki bloklama vasıtası ile düzeltilebilmektedir. Bloklama durumunda membrana harici uyartım olarak beyaz gauss gürültüsü şeklinde modellenmiş sinaptik gürültünün uygulanması ile düzenlilik ve ortalama spikeler arası zaman aralıklarında meydana gelen değişimler incelenmiştir. Sodyum kanalının bloklanması ve sinaptik gürültünün uygulanması ortalama spikeler arası zaman aralığını azaltmakta ve spike oluşmayan bloklama oranlarında spike oluşumunu sağlamaktadır. Ayrıca sinaptik gürültünün şiddetinin artması $\langle T \rangle$ değerinin farklı alanlar için birbirine yaklaşmasını sağlamaktadır. Potasyum kanalının bloklanması ile sinaptik gürültü $\langle T \rangle$ değerlerini azaltıcı etki göstermektedir.

Sodyum kanallarının düzenliliği sağlayan kanal türü olduğu elde edilen sonuçlardan anlaşılmaktadır. Bloklama oranının artırılması ile düzenlilik arasında ters ilişki bulunmaktadır. Sinaptik gürültü gücünün artması oluşan spike dizisinin düzenliliğini arttırmaktadır.

Potasyum kanalının bloklanması ve sinaptik gürültünün uygulanması uyartımsız durumda olduğu gibi düzenlilik üzerinde iki etki bölgesi oluşturmaktadır. Bloklama değerinin az olduğu bölgede sinaptik gürültü uyartımsız duruma göre düzenliliği arttırıcı etki göstermekte, bloklama oranı yüksek olduğu bölgede ise azaltıcı etki göstermektedir. Sinaptik gürültü şiddetinin artması ile etki bölgelerinin ayrışım noktası daha düşük bloklama oranına doğru kaymaktadır. Böylece düzenliliğin pozitif yönde olduğu bölgenin aralığı daralmaktadır. Düzenliliğin pozitif yönde etkilendiği bölgede alan arttıkça, yani potasyum kanal gürültü seviyesi azaldıkça, düzenlilik azalırken, diğer bölgede alanın artması düzenliliği sağlamaktadır. Ancak sinaptik gürültünün gücünün artması ile bu bölgedeki düzenlilik azalma eğilimi göstermektedir.

Elde edilen bulgular kanal gürültüsünün nöronun çalışmasında oldukça büyük öneme sahip olduğunu göstermektedir. Bu bakımdan kanal gürültüsü üzerinde daha ayrıntılı araştırmaların yapılması gereklidir. Yapılan çalışmanın ileri aşaması olarak kanal

gürültüsünün uyarılabilir hücrede uyartım sonucu oluşan spike dizisinin güvenilirlik ve bilgi iletimi üzerindeki etkilerinin incelenmesi düşünülebilir. Böylece kanal gürültüsünün kodlama dinamiği üzerindeki etkileri belirlenerek nöronların gerçeğe daha yakın modellenmesi yapılabilir.

KAYNAKLAR

- Bezrukov, S.M., and Vodyanov, I.**(1995) Noise Induced Enhancement of Signal Transduction Across Voltage-Dependent Ion Channels, *Nature*, Vol.378, pp. 362-364.
- Calvin, W.H. and Stevens, C.F.**(1968) Synaptic Noise and Other Sources of Randomness in Motoneuron Interspike Intervals, *J. Neurophysiol.*, Vol.31, pp. 574-587.
- Chow, C.C. and White, J.A.** (1996) Spontaneous Action Potentials Due To Channel Fluctuations, *Biophys. J.*, Vol.71, pp. 3013-3021.
- Collins, J.J., Imhoff, T.T. and Grigg, P.**(1995) Noise Enhanced information transmission in Rat SA1 Cutaneous Mechanoreceptors via Aperiodic Stochastic Resonance, *J. Neurophysiol.*, Vol.76, pp. 642-645.
- DeFelice, L.J., and Isaac A.** (1993) 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.
- Douglass, J.K., Wilens, L., Pantzelou, E., and Moss, F.** (1993) Noise Enhancement of Information Transfer in Crayfish Mechanoreceptors by Stochastic Resonance, *Nature*, Vol.365, pp. 337-340.
- Eguiluz, V.M., Ospeck, M., Choe, Y., Hudspeth, A.J. and Magnasco, M.O.** (2000) Essential Nonlinearities in Hearing, *Phys. Rev. Lett.*, Vol.84, pp. 5232-5235.
- Ekmekci, N.H. and Ozer, M.**(2005) Effect of Channel Noise on the Recovery from Inactivation of the Stochastic Sodium Channels, *Neuroanatomy*, Vol.4, pp. 25-25.
- Faisal, A.A., and Laughlin, S.B.**(2002) Channel Noise Limits the Minimum Diameter of Axons, *J. Physiol. London*, Vol.543, pp. 21P-21P.
- Fox, R.F** (1997) Stochastic Versions of the Hodgkin-Huxley Equations, *Biophys. J.*, Vol.72, No.4, pp. 2068-2074.
- Fox, R.F. and, Lu, Y.** (1994) Emergent Collective Behaviour in Globally Coupled Independently Stochastic Ion Channels, *Phy. Rev. E*, Vol.49, No.4, pp. 3421-3431.
- Gutfreund, Y., Yarom, Y. and Segev, I.**(1995) Subthreshold oscillations and Resonant Frequency in Genunia-Pig Cortical Neurons: Physiology Modelling, *J. Physiol.*, Vol.483, pp. 621-640.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Hagiwara, S., and Oomura P.** (1958) The Critical Depolarization for the Spike in the Squid Giant Axon, *Jap. J. Physiol.*, Vol.8, pp. 234-245.
- Hangi, P., Schmid, G., and Goycuk, I.,** (2002) Excitable Membranes: Channel Noise, Synchronisation, and Stochastic Resonance, *Adv. Sol. St. Phy.*, Vol.42, pp. 359-370.
- Hille, B.** (2001) *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 3rd Edition, Sinauer Associates, Sunderland,MA.
- Hodgkin, A. L., and Huxley A. F.,** (1952) A QuantativeDescription of Membrane Current and Its Application to Conduction and Excitation in Nerve, *J. Physiol*, Vol.117, pp. 500-544.
- Hutcheon, B., Miura, R. Yarom, Y. and Puil , E.**(1994) Low Threshold Calcium Current and Resonance in Thalamic Neurons: A Model of Frequency Preference, *J. Neurophysiol.*, Vol.71, pp. 583-594.
- Jung, P., and Shuai, W.** (2001) Optimal Sizes of Ion Channel Clusters, *Europhys. Lett.*, Vol.56, No.1, pp. 29-35.
- Johnston, D., and Wu S. M. .** (1997) *Foundations of Cellular Neurophysiology*, 3rd Edition, MIT Press, ppl.
- Lampl, I. and Yarom , Y.**(1997) Subthreshold Oscillations and Resonant Behaviour: Two Manifestations of the Same Mechanism, *Neuroscience*, Vol.78, No. 2, pp. 325-341.
- Lecar, H., and Nosal, R.** (1971) Theory of Threshold Fluctuations in Nerves: Relationships Between Electrical Noise and Fluctuations in Axon Firing, *Biophy. J.*, Vol.11, No.4, pp. 1048-1067.
- Levin, J.E., and Miller, J.P.**(1996) Broadband Neural Encoding in the Cricket Cercal Sensory System Enhanced by Stochastic Resonance, *Nature*, Vol.380, pp. 165-168.
- Lowen, S.B., Liebovitch, L.S. and White, J.A.**(1999) Fractal Ion-Channel Behavior Genrates Fractal Firing Patterns in Neural Models, *Phys. Rev. E*, Vol.50, No: 5, pp. 5970-5980.
- Mainen, Z.F., and Sejnowski, T.J.** (1995) Reliability of Spike Timing in Neocortical Neurons, *Science*, Vol.268, No: 5216, pp. 1503-1506.
- Mino, H., Rubinstein, T., and White, J.A.** (2002) Comparison of Algorithms of Action Potentials with Stochastic Sodium Channels, *Ann. Bio. Eng.*, Vol.30, pp. 578-587.
- Morse, R.P. and Evans, E.F.** (1996) Enhancement of Vowel Encoding for Cochlear Implants by Addition of Noise, *Nat. Med.*, Vol.2, pp. 928-932.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Moss, F., Ward, L.M. and Sannita, W.G.** (2004) Stochastic Resonance and Sensory Information Processing: a tutorial and review of application, *Clin. Neurophys.*, Vol.115, pp. 267-281.
- Moss, F.** (2000) *Stochastic Resonance: looking forward*. In: Walleczek J., editor. *Self Organized Biological Dynamics & Non-linear Control*, Cambridge University Press.
- Moss, F.** (1994) Stochastic Resonance: from the ice ages to the monkey's ear, *Int. J. Bifurc Chaos.*, Vol.6, pp. 205-253.
- Moss, F., Pierson, D., O'Gorman, D.** (1994) Stochastic Resonance: tutorial and update, *Contem. Prob. in Stat. Phys.*, Vol.6, pp. 1383-1397.
- Neher, E., and Sakmann, B.** (1976) Single-Channel Currents Recorded from Membrane of Denervated Frog Muscle Fibers, *J. Stat. Phys.*, Vol.60, pp. 799-802.
- Neiman, E., Schmansky-Geier, L., Moss F., Shulgin, B., and Collins, JJ.** (1999) Synchronisation of Noisy Systems by Stochastic Signals, *Phys. Rev. E*, Vol.60, pp. 284-292.
- Nowak, L.G., Sanchez-Vives, M.V., and McCormick, D.A.** (1997) Influence of Low and High Frequency Inputs on Spike Timing in Visual Cortical Neurons, *Cereb. Cort.*, Vol.7, pp. 487-501.
- Ozer, M.**(2002) Analysis of Time Course of the Recovery From Inactivation of Currents in Cerebellar Purkinje Cell, *Math. Comput. Appl.*, Vol.7, pp. 53-63.
- Ozer, M., and Ekmekci, N.H.**(2005) Effect of channel noise on the time-course of recovery from inactivation of sodium channels, *Physics Letters A*, Vol.338, pp. 150-154.
- Pecher, C.** (1939) La Fluctuation d'excitabilite de la Fibre Nerveuse, *Int. Physiol. Biochem.*, Vol.49, pp. 129-152.
- Pawula, R.F.** (1967) Approximation of the Linear Boltzmann Equation by the Fokker-Planck Equation, *Phys. Rev.*, Vol.162, pp. 186-188.
- Pivorsky, A., Rosenblum, M., Kurths, J.** (2001) *Synchronisation: A Universal Concept in Nonlinear Sciences*, Cambridge University Press, Cambridge.
- Rosenblum, M.G., Pivorsky, A.S., Kurths, J.** (1996) Phase Synchronization of Chaotic Oscillators, *Phys. Rev. Lett.* Vol.76, pp.1804-1807.
- Risken, H.** (1989) *The Fokker-Planck Equation*, 2nd Edition, Springer-Verlag
- Rowat, P.F., and Elson, R.C.**(1995) State Dependent Effects of Na Channel Noise on Neural Burst Generation, *J. Comp. Neuro.*, Vol.16, pp. 87-112.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

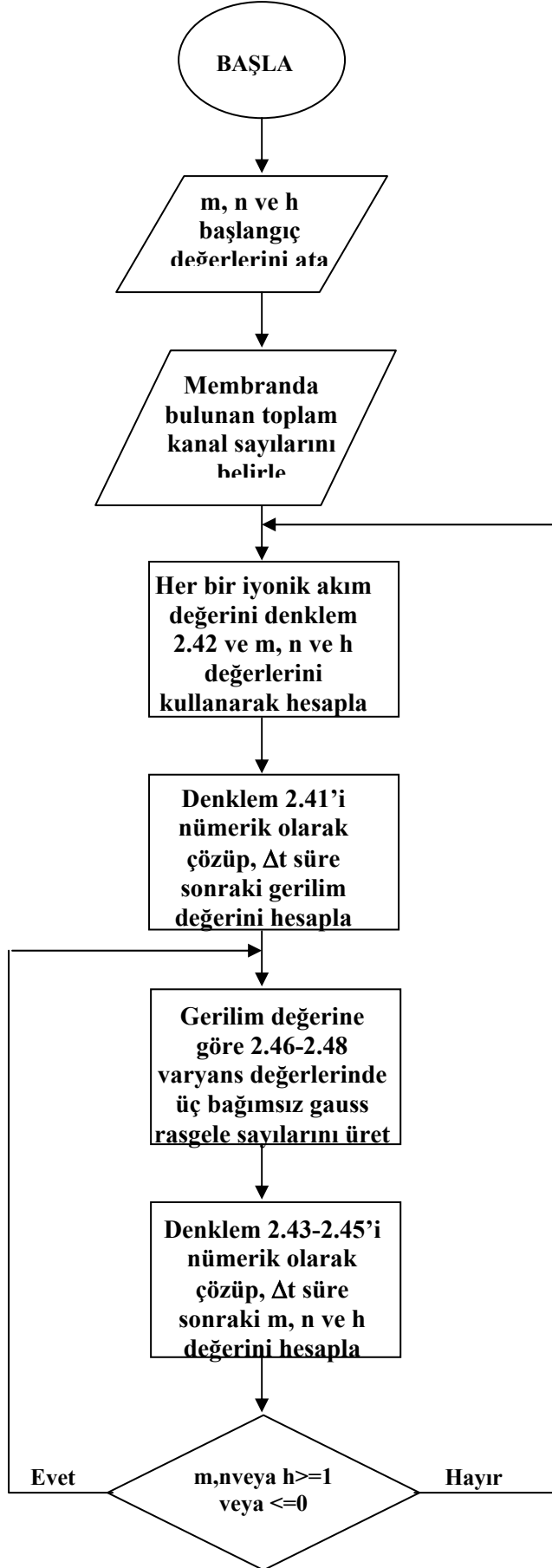
- Rubinstein, J. T.** (1995) Threshold Fluctuations in an N Sodium Channel Model of the Node of Ranvier, *Biophys. J.*, Vol.68, pp. 779-785.
- Russel, D.F., Wilkens, L. And Moss, F.** (1999) Use of Behavioral Stochastic Resonance by Paddlefish for Feeding, *Nature*, Vol.402, pp. 219-223.
- Schmid, G., Goycuk, I. and Hangi, P.**(2001) Stochastic Resonance as a Collective Property of Ion Channel Assemblies, *Europhys. Lett*, Vol.56, No. 1, pp. 22-28.
- Schmid, G., Goycuk, I., and Hangi, P.** (2003a) Membrane Clusters of Ion Channels: Size Effects for Stochastic Resonance, *Stat. Mech. Comp. Net.*, Vol.625, pp. 195-206.
- Schmid, G., Goycuk, I., Hangi, P.,** (2003b) Channel Noise and Synchronisation in Excitable Membranes, *Physica A*, Vol.325, pp. 165-176.
- Schmid, G., Goycuk, I., Hangi, P., Zeng S. and Jung P.** (2004) Stochastic Resonance and Optimal Clustering for Assemblies of Ion Channels, *Fluc. Noise Let.*, Vol.4, No.1, pp. L33-L42.
- Schneidman, E., Freedman, B., and Segev, I.** (1998) Ion Channel Stochasticity May Be Critical in Determining the Reliability and Precision of Spike Timing, *Neu. Comp.*, Vol.10, pp. 1679-1703.
- Sigworth, F. J.** (1980) The Variance of Sodium Current Fluctuations at the Node of Ranvier, *Physiol.*, Vol.307, pp. 97-129.
- Simonotto, E., Raini, M., Seife, C., Roberts, M., Twitty, J. And Moss, F.** (1997) Visual Perception of Stochastic Resonance, *Phys. Rev. Lett.*, Vol.78, pp. 1186-1195.
- Skaugen, E., and Walloe, L.** (1979) Firing Behaviour in a Stochastic Nerve Membrane model Based upon the Hodgkin-Huxley Equations, *L. Acta Physiol. Scand.*, Vol.107, pp. 343-363.
- Strassberg, A., and De Felice, L. J.** (1993) Limitations of the Hodgkin-Huxley Formalism: Effect of Single Channel Kinetics on Transmembrane Voltage Dynamics, *Neural Comput.*, Vol.5, pp. 843-855.
- Stevens, C. and Zador, A.**(1998) Input Synchrony and Irregular Firing of Cortical Neurons, *Nature Neurosci.*, Vol.1, pp. 210-217.
- Takahata, T., Tanabe, S., and Pakdaman, K.**(2002) White-noise Stimulation of the Hodgkin-Huxley Model, *Biol. Cyber.*, Vol.86, pp. 403-417.
- Toth, T.I., and Crunelli, V.**(1996) The Thoretical Basis for Non-exponential Time Course of the Recovery From Inactivation of Hodgkin-Huxley Type Ionic Currents, *Neurosci.*, Vol.71, pp. 367-369.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Toral, R., Masoller, C., Mirasso, C.R., Ciszak, M., and Calvo, O.**(2003) Characterization of the Anticipated Synchronization Regime in the Coupled FitzHugh-Nagumo Model for Neuron, *Physica A*, Vol.325, pp. 192-198.
- Weiss, T.F.** (1996) *Cellular Biophysics*, 3rd Edition, MIT Press, Vol:2, pp186.
- Wiesenfeld, K., and Moss, F.** (1995) Stochastic Resonance and the Benefits of Noise: from ice ages to crayfish and Squids, *Nature.*, Vol.373, pp. 33-36.
- White, J. A., Klink, R., Alaonso, A. and Kay, A.R.** (1998) Noise From Voltage Gated Ion Channels May Influence Neural Dynamics in the Entorhinal Cortex, *J. Neurophysiol.*, Vol.80, pp. 262-269.
- White, J. A., Rubinstein, J. T., and Kay, A. R.** (2000) Channel Noise in Neurons, *Tren. Neuro.*, Vol.23, No.3, pp. 131-137.
- Wilson, H.R.** (1999) *Spikes Decisions and Actions*, First Edition, Oxford University Press
- Zeng, S., and Jung P.** (2004) Mechanism for Neural Spike Generation by Small and Large Ion Channel Clusters, *Phy. Rev. E.*, Vol.70, pp. 011903-1, 011903-8

EK AÇIKLAMALAR

SİMÜLASYON PROGRAMININ AKIŞ ŞEMASI



ÖZGEÇMİŞ

N. Hakan Ekmekci 1978'de Ankara'da doğdu; ilk ve orta öğrenimini aynı şehirde tamamladı; Ankara Gazi Lisesi'nden mezun olduktan sonra 1995 yılında DEÜ Mühendislik Fakültesi Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü'ne girdi; 2000'de mezun olduktan sonra 2001 yılında ZKÜ Mühendislik Fakültesi Elektrik-Elektronik Mühendisliğinde Araştırma Görevlisi olarak göreve başladı. Halen bu görevine devam etmektedir

ADRES BİLGİLERİ

Adres: Zonguldak Karaelmas Üniversitesi
Elektrik-Elektronik Müh. Böl.
Zonguldak

Tel: (372) 2574010
Faks: (372) 2574023
E-posta: nhekmekci@yahoo.com