PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ MÜHENDİSLİK FAKÜLTESİ
PAMUKKALE UNIVERSITY ENGINEERING COLLEGE
MÜHENDİSLİK BİLİMLERİ DERGİSİ
JOURNAL OF ENGINEERING SCIENCES

YIL : 2003
CİLT : 9
SAYI : 3
SAYFA : 349-356

İYONİK KANAL AKTİVASYON VE İNAKTİVASYON KAPILARININ DİNAMİK DAVRANIŞI İÇİN ALTERNATİF DENKLEMLER

Mahmut ÖZER
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Elektrik-Elektronik Mühendisliği, 67100/Zonguldak

Geliş Tarihi : 08.08.2002

ÖZET

Bu makalede, iyonik kanal aktivasyon ve inaktivasyon kapılarının dinamik davranışı için yol ihtimaliyet yöntemine dayalı olarak elde edilen alternatif denklemler sunulmaktadır. Gerilim-kapılı iyonik kanalın dinamik davranışı, geleneksel Hodgkin-Huxley (H-H) matematiksel biçimciliği ile modellenmektedir. Bu modelde kanal iletkenliği, aktivasyon ve inaktivasyon kapılarına göre tanımlanmaktadır. Aktivasyon ve inaktivasyon kapılarının dinamiği, kapı değişkenine ve membran potansiyeline bağlı birinci dereceden diferansiyel denklemlerle modellenmektedir. Bu çalışmada sunulan yeni yaklaşımda, aktivasyon ve inaktivasyon kapısının dinamik davranışı, istatistik fizikte yaygın olarak kullanılan yol ihtimaliyet yöntemi kullanılarak iç enerji ve membran potansiyeline bağlı birinci dereceden diferansiyel denklemlerle modellenmektedir. Yeni model, H-H modelinde açıkça kullanılan zaman sabiti ve sürekli-hal değerlerini de gerektirmemektedir. Sayısal sonuçlar önerilen yöntemin geçerliliğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler : İyon kanalı, Aktivasyon, İnaktivasyon, Yol ihtimaliyet yöntemi

ALTERNATIVE EQUATIONS FOR DYNAMIC BEHAVIOR OF IONIC CHANNEL ACTIVATION AND INACTIVATION GATES

ABSTRACT

In this paper, alternative equations for dynamics of ionic channel activation and inactivation gates are proposed based on the path probability method. Dynamic behavior of a voltage-gated ionic channel is modeled by the conventional Hodgkin-Huxley (H-H) mathematical formalism. In that model, conductance of the channel is defined in terms of activation and inactivation gates. Dynamics of the activation and inactivation gates is modeled by first-order differential equations dependent on the gate variable and the membrane potential. In the new approach proposed in this study, dynamic behavior of activation and inactivation gates is modeled by a first-order differential equation dependent on internal energy and membrane potential by using the path probability method which is widely used in statistical physics. The new model doesn't require the time constant and steady-state values which are used explicitly in the H-H model. The numerical results show validity of the proposed method.

Key Words : Ionic channel, Activation, Inactivation, Path probability method

1. GİRİŞ

Gerçekçi bir nöronal yapının modellenmesi nöronal fonksiyonların anlaşılması için önemli bir araçtır. Bu bağlamda modern nörobiyolojinin yöntemleri Hodgkin ve Huxley tarafından önemli bir şekilde etkilenmiştir (Hodgkin and Huxley, 1952). Hodgkin-Huxley (H-H), mürekkep balığı dev aksonunda iki

çeşit gerilim-kapılı iyonik kanalı tanımlayan matematiksel denklemleri türetmişlerdir. Uzay-kenetlemeli (space-clamped) H-H denklemleri, mürekkep balığı dev aksonunun hücre membranı boyunca elektriksel potansiyel farkını, uygulanan akım uyartımına cevap olarak sodyum ve potasyum iyonlarına membranın geçirgenliği ile ilişkilendiren dört adet doğrusal olmayan adi diferansiyel denklemden oluşmaktadır (Guckenheimer and Labouriau, 1993). Araştırmacılar diğer nöronal yapıları modellemek için genellikle H-H modelini kullanmışlardır (Yamada et al., 1998). H-H matematiksel modeli özellikle sinir uyarımının zamana bağlı davranışını belirleme açısından kullanışlı olmuştur (Aihara and Matsumoto, 1982). Bu nedenle H-H modeli hala gerilim-kapılı iyon kanallarının dinamik davranışını modellemede kullanılmaktadır (De Schutter, 1986; De Schutter and Bower, 1994; Sacchi et al., 1998; Mandelblat et al., 2001). Clay (1998), mürekkep balığı dev aksonu için bekleme süresi açısından iyileştirilmiş bir model sunmasına rağmen, H-H modeli nöronların iletkenliğe dayalı modellenmesi için bir paradigma olmayı sürdürmektedir.

H-H modeli dinamiğinin çeşitli özellikleri, biyolojik içermeleri açısından geniş bir şekilde incelenmiştir. Holden and Yoda (1981a), H-H modelini kullanarak özgül kanal yoğunluğunun bir dallanma (bifurcation) parametresi olarak davranabildiğini ve uyarılabilir membranların uyarılabilirliklerini ve özritmini kontrol edebildiğini gösterdiler. Ayrıca başka bir çalışmada H-H denklemlerinin sayısal çözümlerini kullanarak kanal yoğunluğunun membran potansiyelinin kararlılığı ve uygulanan akımlara tepkisi üzerindeki etkisini araştırdılar (Holden and Yoda, 1981b). Aihara and Matsumoto (1983), H-H denklem sistemini faz-düzlem analizine dayalı olarak inceleyerek sistemin, kararlı sürekli-hallere ek olarak kararlı bir limit çevrim, iki kararsız denge noktası ve bir sonuşurda (asymptotically) kararlı denge noktasına sahip olduğunu gösterdiler. Kaplan et al., (1996), periyodik olarak uyarılan mürekkep balığı dev aksonunda eşik altı dinamiği incelemişler ve eşik altı cevapların, aksiyon potansiyellerinin karmaşık dönemsiz (aperiodic) ardışımlar (sequences) üretmede çok önemli rol oynadığını göstermişlerdir. Özer (2001), mürekkep balığı dev aksonunun sinuzoidal uyarmaya cevabını analiz ederek yüksek frekanslı uyartımın daha küçük membran potansiyel osilasyonlarına neden olduğunu gösterdi. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada Doi and Kumagai (2001), değiştirilmiş H-H modelinde kaotik çekenlerin varolduğunu gösterdi.

Bu makalede iyonik kanalların dinamiği için yeni bir model sunulmakta ve iyonik kanal aktivasyon ve inaktivasyon kapılarının dinamik davranışlarını tanımlayan denklemler türetilmektedir. İnceleme üç adımdan oluşmaktadır. Birinci adımda iyonik kanal kapısının sürekli-hal (denge) davranışını tanımlayan denklem, küme değişim yönteminin (cluster variation method) en düşük yaklaşıklığı kullanılarak türetilmektedir. İkinci adımda ise iyonik kanal kapısının dinamik davranışını tanımlayan denklem, yol ihtimaliyet yöntemine dayalı olarak elde edilmektedir. Üçüncü adımda ise iyonik kanal aktivasyon ve inaktivasyon kapılarının dinamik davranışını tanımlamak için elde edilen denklemler mürekkep balığı dev aksonunda bulunan sodyum iyon kanalı için uygulanmaktadır.

2. HODGKIN-HUXLEY MODELİ

H-H modelinde bir iyonik kanalın iki durumdan birisinde olabilen, yani açık ve kapalı durum, kapılara sahip olduğu varsayılmaktadır (Aidley and Stanfield, 1996). Bir iyonik kanalın iletkenliği aşağıda verilen denklemle tanımlanmaktadır.

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

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

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

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

$$\frac{dh}{dt} = \ddot{O}(T)\left[\acute{a}_h(v)(1-h) - \hat{a}_h(v)h\right] = \ddot{O}(T)\left[\frac{h_\infty(v) - h}{\hat{O}_h(v)}\right] \qquad (3)$$

Burada α ve β gerilime bağlı hız fonksiyonlarıdır. $\Phi(T)$, sıcaklığın (^{0}C) hız fonksiyonlarına etkisini içeren sıcaklık fonksiyonu olup $\Phi(T)=3^{(T-6.3)/10}$ olarak verilmektedir. m_∞ ve h_∞ sırasıyla sürekli-hal aktivasyon ve inaktivasyon değerlerini göstermektedir. Sürekli-hal eğrileri sigmoidal şekilli olup aktivasyon için 0'dan 1'e yükselmekte, inaktivasyon için 1'den 0'a düşmektedir. τ_m ve τ_h

sürekli-hal değerine ulaşmak için sırasıyla aktivasyon ve inaktivasyon zaman sabitleridir ve aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır:

$$m_\infty(v) = \frac{\alpha_m(v)}{\alpha_m(v)+\beta_m(v)} ; h_\infty(v) = \frac{\alpha_h(v)}{\alpha_h(v)+\beta_h(v)} \quad (4)$$

$$\tau_m(v) = \frac{1}{\alpha_m(v)+\beta_m(v)} ; \tau_h(v) = \frac{1}{\alpha_h(v)+\beta_h(v)} \quad (5)$$

3. İYONİK KANAL KAPISININ DİNAMİK DAVRANIŞ DENKLEMİNİN TÜRETİLMESİ

Bu kısımda iyonik kanal kapısının dinamik davranışını tanımlayan denklem türetilmektedir. Türetilme işlemi iki adımdan oluşmaktadır. Birinci adımda iyonik kanal kapısının sürekli-hal davranışını tanımlayan denklem, küme değişim yönteminin en düşük yaklaşıklığı kullanılarak türetilmektedir (Kikuchi, 1951). İkinci adımda ise iyonik kanal kapısının dinamik davranışını tanımlayan denklem, yol ihtimaliyet yöntemine dayalı olarak türetilmektedir. Yol ihtimaliyet yöntemi, küme değişim yönteminin zaman tanım bölgesinde genişletilmesi olup hız denklemlerini türetmemize imkan tanımaktadır (Kikuchi, 1966).

İki durumlu bir iyon kanalının davranışı, kanalın bir z yükünü taşıyan tek bir kapılama parçacığının hareketi ile açıldığı basit bir iki-durumlu sistem olarak gözönüne alınmaktadır. Burada kapılama (gating) sözcüğü, kapının açılması ve kapanması işlemini tanımlamak için kullanılmaktadır. Bir iyon kanalında n özdeş kapının bulunması durumunda, iç değişkenler x_1 ve x_2 ile gösterilecektir. x_1, 1 konumunda (kapalı) bulunan ε_1 enerjisine sahip kapılama parçacıklarının oranını, x_2 ise 2 konumunda (açık) bulunan ε_2 enerjisine sahip kapılama parçacıklarının oranını göstermektedir. Burada $x_1+x_2=1$ dir. Membran potansiyelinin bulunması durumunda böyle bir sistemin iç enerjisi aşağıda verilen denklemle ifade edilmektedir.

$$E = n\sum_{i=1}^{2} x_i \varepsilon_i + z e_0 n x_1 V \quad (6)$$

Burada e_0 elemanter elektronik yükünü, V ise membran potansiyelini göstermektedir. Entropi ve serbest enerji aşağıdaki denklemle tanımlanmaktadır:

$$S_E = k_B \ln \Omega \;\; ve \;\; F = E - TS_E \quad (7)$$

Burada k_B Boltzmann sabiti ve T mutlak sıcaklıktır. Ağırlık faktörü Ω iç değişkenlere göre aşağıda verilen denklemle tanımlanmaktadır.

$$\Omega = \frac{n!}{(x_1 n)!(x_2 n)!} \quad (8)$$

Kapılama parçacığı başına serbest enerji (ϕ) Stirling yaklaşıklığı kullanılarak aşağıdaki gibi yazılabilir:

$$\phi = -\frac{\beta F}{n} = -\sum_{i=1}^{2} \varepsilon_i x_i - x_1 z e_0 V - \sum_{i=1}^{2} x_i \ln x_i + \lambda\left(1 - \sum_{i=1}^{2} x_i\right) \quad (9)$$

Burada λ normalizasyon koşulunu elde etmek için kullanılmaktadır. Serbest enerji iç değişkenlere göre (x_i) minimum yapıldığında, yani

$$\frac{\partial \phi}{\partial x_i} = 0 \qquad (i = 1,2) \quad (10)$$

sağlandığında iç değişkenler aşağıda verilen denklemle tanımlanmaktadır:

$$x_i = \frac{e_{ij}}{Z} \quad (11)$$

Burada

$$e_{ij} = \exp\left[\frac{\beta}{2n}\left(\frac{\partial E}{\partial x_i} - \frac{\partial E}{\partial x_j}\right)\right] \quad (12a)$$

$$Z = \sum_{i \neq j} e_{ij} \quad (i,j = 1,2), \beta = 1/k_B T \quad (12b)$$

olup Z normalizasyon sabitidir ve sistemin üleşim(partition) işlevi olarak bilinmektedir. e_{12} ve e_{21}, (6) denklemi kullanılarak aşağıdaki gibi elde edilmektedir:

$$e_{12} = \exp\left\{\frac{\beta}{2}\left[(\varepsilon_1 - \varepsilon_2) + z e_0 V\right]\right\} = \exp\left[\frac{\beta}{2} z e_0 \left(V - V_{half}\right)\right] \quad (13a)$$

$$e_{21} = \exp\left\{\frac{\beta}{2}\left[(\varepsilon_2 - \varepsilon_1) + z e_0 V\right]\right\} = \exp\left[-\frac{\beta}{2} z e_0 \left(V - V_{half}\right)\right] \quad (13b)$$

Burada ($-(\varepsilon_1-\varepsilon_2)/ze_0$ ye eşit olan) V_{half} kapıların yarısının açık olduğu gerilimi göstermektedir.

Bu durumda iyonik kanal kapısının açık olma olasılığı aşağıda verilen denklemle tanımlanmaktadır:

$$x_2 = \frac{1}{1+\exp(-\beta(ze_0(V-V_{half})))} \quad (14)$$

(14) denklemi Boltzmann ilişkisi olarak da bilinmekte olup sigmoidal bir eğri vermektedir. x_2 değişkeni aktivasyonu (m) gösteriyorsa eğri 0'dan 1'e yükselmekte, inaktivasyonu (h) gösteriyorsa 1'den 0'a düşmektedir.

İkinci adımda iyonik kanal kapısının dinamik değişimini tanımlayan denklem yol ihtimaliyet yöntemine dayalı olarak üretilmektedir. Bu yöntemde bir durum değişkeninin değişim hızı aşağıda verilen denklemle tanımlanmaktadır:

$$\frac{dx_i}{dt} = \sum_{i \neq j} \left(X_{ji} - X_{ij} \right) \quad (15)$$

Burada X_{ij} , sistemin i. durumdan j. duruma gitme yol ihtimaliyet hızıdır. Ayrıntılı dengeleme aşağıda verilen koşulu gerektirmektedir:

$$X_{ij} = X_{ji} \quad (16)$$

Yol ihtimaliyet yöntemi tarafından aşağıda verilen iki seçenek sunulmaktadır:

$$X_{ij} = k_{ij} Z^{-1} x_i e^{\left(\frac{\hat{a}\, \partial E}{n \partial x_j} \right)}, \quad (17a)$$

$$X_{ij} = k_{ij} Z^{-1} x_i e^{\frac{\beta}{2n}\left(\frac{\partial E}{\partial x_i} - \frac{\partial E}{\partial x_j} \right)} = k_{ij} Z^{-1} x_i e_{ij} \quad (17b)$$

(17) denklemi ile verilen X_{ij} üç faktörün çarpımından oluşmaktadır: $k_{ij}=k_{ji}$ olmak üzere k_{ij} hız sabitleri, zamandan bağımsız durumun denge durumu olmasını sağlayan sıcaklığa bağlı bir faktör, $Z^{-1}e_{ij}$, ve i. durumda bulunan sistem oranını veren üçüncü faktör, x_i.

Modelimiz için (17b) denklemi ile verilen ikinci seçeneği kullanmaktayız:

$$X_{12} = k_{12} Z^{-1} x_1 e^{\frac{\beta}{2n}\left(\frac{\partial E}{\partial x_1} - \frac{\partial E}{\partial x_2} \right)} = k_{12} Z^{-1} x_1 e^{\frac{\beta}{2} ze_0 (V - V_{half})} \quad (18)$$

$$X_{21} = k_{21} Z^{-1} x_2 e^{\frac{\beta}{2n}\left(\frac{\partial E}{\partial x_2} - \frac{\partial E}{\partial x_1} \right)} = k_{21} Z^{-1} x_2 e^{-\frac{\beta}{2} ze_0 (V - V_{half})} \quad (19)$$

Bu durumda ikinci durum değişkeninin (x_2) değişim hızı aşağıda verilen denklemle tanımlanmaktadır:

$$\frac{dx_2}{dt} = X_{12} - X_{21} = k_{12} Z^{-1} x_1 e_{12} - k_{21} Z^{-1} x_2 e_{21} \quad (20)$$

veya

$$\frac{dx_2}{dt} = X_{12} - X_{21} = \frac{k}{Z} \left[x_1 e_{12} - x_2 e_{21} \right] \quad (21)$$

Dolayısıyla iyonik kanal aktivasyon ve inaktivasyon kapısının (m,h) açık durumda olma olasılıklarını veren dinamik denklem aşağıda verilmektedir:

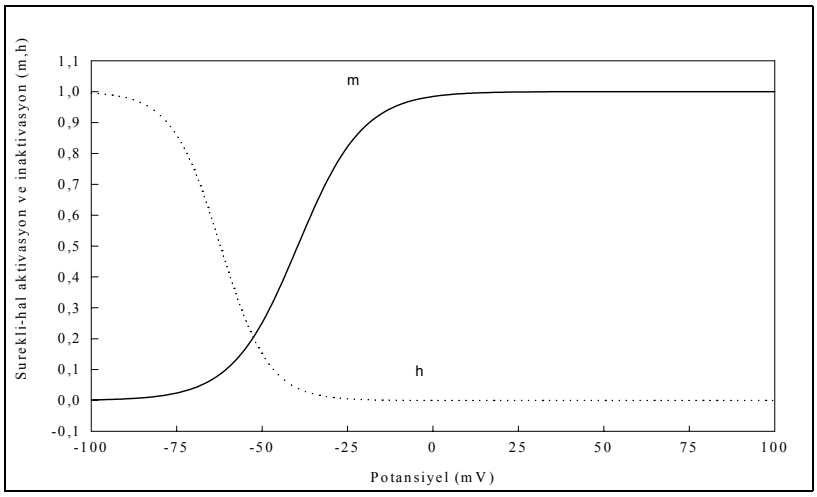
$$\frac{dy}{dt} = \frac{k}{Z} \left[(1-y) e_{12} - y e_{21} \right] \quad (y = m, h) \quad (22)$$

4. SAYISAL SONUÇLAR VE TARTIŞMA

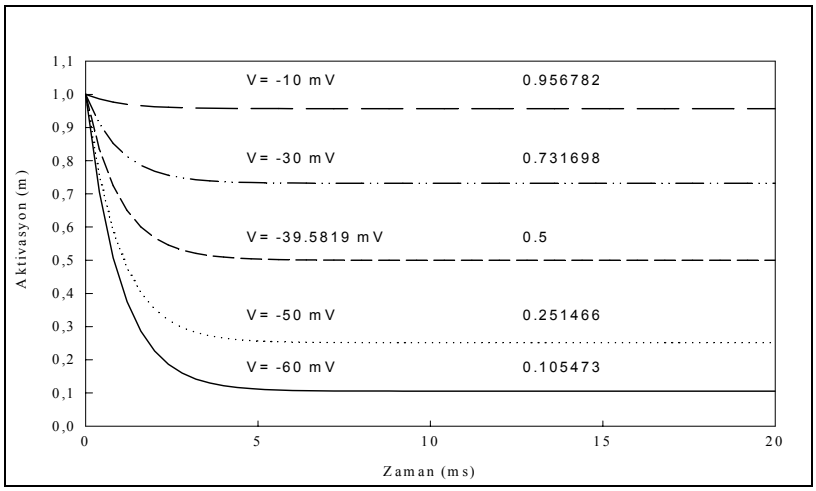
İyonik kanal aktivasyon ve inaktivasyon kapılarının dinamik davranışını tanımlamak için üretilen denklemler mürekkep balığı dev aksonunda bulunan sodyum iyon kanalı için uygulanmıştır. Sodyum iyon kanalına ait aktivasyon ve inaktivasyon hız fonksiyonları ekte verilmiştir. Hız fonksiyonları kullanılarak elde edilen sürekli-hal aktivasyon (m_∞) ve inaktivasyon (h_∞) datalarına sigmoidal eğriler uydurulmuş ve sırasıyla $[V_{half}, k_BT/ze_0]$=[-39.5819 mV, 9.5508 mV] ve [-62.1965 mV, -7.0669 mV] değerleri hesaplanmıştır. Bu değerler (14) denkleminde kullanıldığında elde edilen sodyum kanalı aktivasyon ve inaktivasyon eğrileri Şekil 1'de gösterilmektedir.

Dengeden uzak durumlar için oluşan gevşemeyi (relaxation) belirlemek için (22) denkleminin çözülmesi gerekmektedir. Bu dinamik denklemi dört-adımlı Runge-Kutta yöntemi ile çözmekteyiz.

Birinci adımda, farklı potansiyel seviyeleri için aktivasyon (m) eğrilerinin hangi değerlere gevşedikleri belirlenmektedir. -60, -50, -39.5819, -30 ve -10 mV luk membran potansiyelleri için k=1 ve m(0) = 1 alınarak aktivasyon eğrilerinin zamanla değişimleri elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlar Şekil 2'de gösterilmektedir. Aktivasyon eğrilerinin gevşedikleri değerler, Şekil 1'de verilen sürekli-hal aktivasyon değerleri ile aynı olup –60, -50, -39.5819, -30 ve -10 mV'luk membran potansiyelleri için sırasıyla 0.105473, 0.251466, 0.5, 0.731698 ve 0.956782 dir.



Şekil 1. Sodyum kanalı sürekli-hal aktivasyon (m) ve inaktivasyon (h) eğrileri

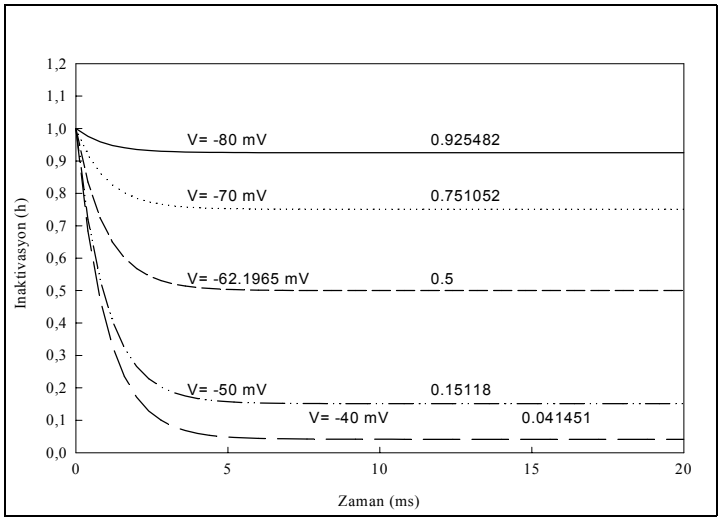


Şekil 2. Farklı potansiyel seviyeleri için sodyum kanalı aktivasyon eğrileri (k=1, m(0)=1)

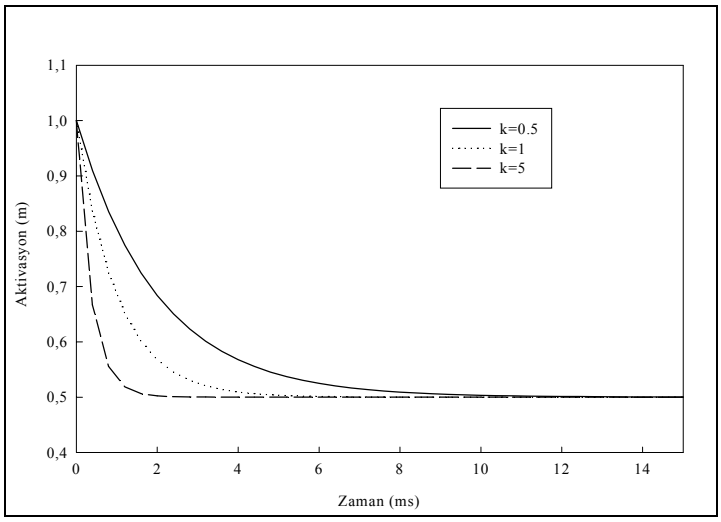
İkinci adımda farklı potansiyel seviyeleri için inaktivasyon (h) eğrilerinin hangi değerlere gevşedikleri belirlenmektedir. V= -80, -70, -62.1965, -50 ve -40 mV luk membran potansiyelleri için k=1 ve h(0)=1 alınarak inaktivasyon eğrilerinin zamanla değişimleri elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlar Şekil 3'de gösterilmektedir. İnaktivasyon eğrilerinin gevşedikleri değerler Şekil 1'de verilen sürekli-hal inaktivasyon değerleri ile aynı olup -80, -70, -62.1965, -50 ve -40 Mv'luk membran potansiyelleri için sırasıyla 0.925482, 0.751052, 0.5, 0.15118 ve 0.041451'dir.

Üçüncü adımda, hız parametresi k'nın gevşeme üzerine etkisi incelenmiştir. Bu amaç için potansiyel –39.5819 mV, aktivasyonun m(0) başlangıç değeri 1 olarak alınmıştır. Farklı hız parametreleri için elde edilen aktivasyon eğrileri Şekil 4'de gösterilmektedir. Aktivasyon eğrileri hız parametresi arttırıldığında, V =-39.5819 mV için sürekli-hal değeri 0.5'e daha küçük bir zaman sabiti ile gevşediği görülmektedir. Yani hız parametresinin arttırılması gevşeme işlemini hızlandırmaktadır.

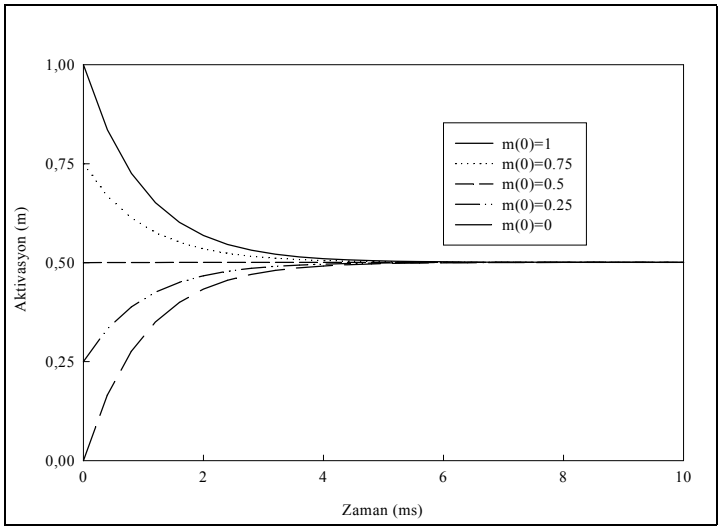
Son olarak, aktivasyon başlangıç değerinin, m(0), gevşeme üzerine etkisi incelenmiştir. Bu amaç için potansiyel –39. 5819 mV ve k hız parametresi 1 olarak alınmıştır. Farklı başlangıç değerleri için elde edilen aktivasyon eğrileri Şekil 5'de gösterilmektedir. Aktivasyon eğrileri başlangıç değeri sürekli-hal değerine yakın olduğunda, V=-39.5819 mV için sürekli-hal değeri 0.5'e daha hızlı bir şekilde gevşediği görülmektedir. Aynı sonuçlar inaktivasyon için de elde edilmiş, ancak sonuçlar burada verilmemiştir.



Şekil 3. Farklı potansiyel seviyeleri için sodyum kanalı inaktivasyon eğrileri (k = 1, m(0)=1)



Şekil 4. Farklı hız parametreleri için aktivasyon eğrileri (V=-39.5819 mV, m(0)=1)



Şekil 5. Farklı başlangıç koşulları m(0) için aktivasyon eğrileri (V=-39.5819 mV)

5. SONUÇ

Bu makalede, nöronlarda bulunan iyonik kanal aktivasyon ve inaktivasyon kapılarının dinamik davranışını tanımlamak için istatistik fizikte yaygın olarak kullanılan yol ihtimaliyet yöntemine dayalı yeni bir model sunulmaktadır. Elde edilen denklemlerin öz tutarlılığı için aktivasyon ve inaktivasyon kapılarının sürekli-hal davranışını tanımlayan denklem, küme değişim yönteminin en düşük yaklaşıklığı kullanılarak elde edilmektedir. Yeni model, H-H modelinde açıkça kullanılan zaman sabiti ve sürekli-hal değerlerini de gerektirmemektedir. Mürekkep balığı dev aksonunda bulunan sodyum kanalı aktivasyon ve inaktivasyon kapıları için yapılan sayısal sonuçlar, önerilen yaklaşımın geçerliliğini göstermektedir.

İyonik kanal aktivasyon ve inaktivasyon kapılarının denge değer denklemi (14) ve dinamik denklemi (22), V_{half} ve z parametrelerine göre tanımlanmıştır. Bu parametreler ayrıca deneysel dataya eğri uydurmak için de uygundur (Destexhe and Huguenard, 2001). Sürekli-hal aktivasyon ve inaktivasyon değerleri, gerilim-kenetleme deneylerinden doğrudan elde edilebilen büyüklüklerdir. Bu nedenle önerilen model, gerilim-kenetleme kayıtlarına sahip iyon kanal kapılarının dinamik davranışını modellemek için kullanılabilir. Ayrıca gerilim-kenetleme kayıtlarına dayalı olarak, önerilen modelin deneysel datayı ne kadar iyi açıklayabildiği Hodgkin-Huxley modeli ile karşılaştırılabilir.

6. EKLER

Sayısal sonuçların elde edilmesinde kullanılan mürekkep balığı dev aksonunda bulunan sodyum kanalı aktivasyon ve inaktivasyon hız fonksiyonları 6.3 ^{0}C'de aşağıda verilen denklemlerle tanımlanmaktadır (Brown, 2000):

$$\alpha_m(v) = \frac{0.1(40+v)}{1-e^{-(v+40)/10}} \; ; \beta_m(v) = 0.108e^{-v/18} \qquad (23)$$

$$\alpha_h(v) = 0.0027e^{-v/20} \; ; \; \beta_h(v) = \frac{1}{1+e^{-(v+35)/10}} \qquad (24)$$

7. KAYNAKLAR

Aidley, D. J., Stanfield, P. R. 1996. Ion Channels, Cambridge University Press.

Aihara, K., Matsumoto, G. 1982. Temporally Coherent Organization and Instabilities in Squid Axons, J. Theor. Biol. 95, 697-720.

Aihara, K., Matsumoto, G. 1983. Two Stable Steady States in the Hodgkin-Huxley axons, J. Biophysiol. 41, 87-89.

Brown, A. M. 2000. Simulation of Axonal Excitability Using a Spreadsheet Template Created in Microsoft Excel, Comput. Methods and Programs in Biomedicine 63, 47-54.

Clay, J. R. 1998. Excitability of the Squid Giant Axon revisited, J. Neurophysiol. 80, 903-913.

De Schutter, E. 1986. Alternative Equations for the Molluscan ion Currents Described by Connor and Stevens, Brain Research 382, 134-138.

De Schutter, E., Bower J. M. 1994. An Active Membrane Model of the Purkinje Cell: I. Simulation of Current Clamps in Slice, J. Neurophysiology 71, 375-400.

Destexhe, A., Huguenard, J. 2001. "Which Formalism to use for Modeling Voltage-Dependent Conductances," in: De Schutter, E. (Eds), Computational Neuroscience:Realistic Modeling for Experimentalists, CRC Press, New York.

Doi, S., Kumagai, S. 2001. "Nonlinear Dynamics of Small-scale Neural Biophysical Networks", in Biophysical Neural Networks, Mary Ann Liebert, Inc..

Guckenheimer, J., Labouriau, I. S. 1993. Bifurcation of the Hodgkin and Huxley Equations: A New Twist, Bulletin of Mathematical Biology 55 (5), 937-952.

Hodgkin, A. L., Huxley, A. F. 1952. A Quantitative Description of Membrane Current and its Application to Conduction and Excitation in Nerve, J. Physiol.(London) 117, 500-544.

Holden, A. V., Yoda, M. 1981a. Ionic Channel Density of Excitable Membranes Can act as a Bifurcation Parameter, Biol. Cybern. 42, 29-38.

Holden, A. V., Yoda, M. 1981b. The Effects of Ionic Channel Density on Neuronal Function, J. Theoret. Neurobiol. 1, 60-81.

Kaplan, D. T., Clay, J. R., Manning, T., Glass, L., Guevara, M. R., Shrier, A. 1996. Subthreshold Dynamics in Periodically Stimulated Squid Giant Axons, Phys. Rev. Lett. 76 (21), 4074-4077.

Kikuchi, R. 1951. A Theory of Cooperative Phenomena, Physical Rev. 81 (6), 988-1003.

Kikuchi, R. 1966. Path Probabilty Method, Suppl. Progr. Theo. Phys. 35, 1-17.

Mandelblat, Y., Etzion, Y., Grossman, Y., Golomb, D. 2001. Period doubling of Calcium Spike Firing in a Model of Purkinje Cell dendrite, J. Comput. Neurosci. 11, 43-62.

Özer, M. 2001. "Analysis of Axonal Response to Sinusoidal Stimulation Based on Squid Giant Axon", **Proceedings of ELECO'2001 International Conference on Electrical and Electronics Engineering**, 7-11 May 2001. Bursa, Vol.2, 342-344.

Sacchi, O., Belluzzi, O., Canella, R., Fesce, R. 1998. A Model of Signal Processing at a Mammalian Sympathetic Neurone, J. Neurosci. Methods 80, 171-180.

Yamada, W. M., Koch, C., Adams, P. R. 1998. "Multiple Channels and Calcium Dynamics," in: Koch, C., Segev, I. (Eds), Methods in Neuronal Modeling: From Ions to Networks, MIT Press, Cambridge, Mass.