

Mekânsal Kısıtlar Altında Hodgkin–Huxley Nöron Modelinin İyon Bağımlı Davranışı

Ion-Dependent Behavior of the Hodgkin–Huxley Neuron Model under Spatial Constraints

Zübeyir Özcan

Department of Electrical and Electronics Engineering, Karadeniz Technical University, Trabzon, Türkiye

Emails: zubeyirozcan@ktu.edu.tr

Özetçe —Bu çalışmada, Hodgkin–Huxley nöron modelinin mekânsal varsayımları ve bu varsayımların model üzerindeki kısıtlayıcı etkileri incelenmiştir. Model, hücre içi ve dışı iyon derişimlerinin zamana bağlı olarak değişimini hesaba katacak şekilde yeniden yapılandırılmıştır. Farklı hücre yarıçaplarına sahip yapılarda gerçekleştirilen simülasyonlarla, klasik Hodgkin–Huxley modelinin geçerliliği sorgulanmış ve geometrik sınırlamaların zar potansiyeli üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Ayrıca, nörona uygulanan iyon bazlı dış akımların (Na^+ , K^+ , Cl^-) zar dinamiklerini nasıl etkilediği araştırılmıştır. Farklı iyon türlerine özgü akım kenetleme uygulamaları karşılaştırmalı olarak ele alınmış ve her birinin nöral dinamiklerde ayırt edici etkileri ortaya konmuştur. Elde edilen bulgular, küçük hacimli yapılar için Hodgkin–Huxley modelinin sınırlılıklarını ortaya koymakta ve iyon kaynaklı uyarımların biyofiziksel etkilerine dair önemli sonuçlar sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler—Hodgkin–Huxley modeli, biyofiziksel modelleme, iyon derişimi, zar potansiyeli

Abstract—In this study, the spatial assumptions of the Hodgkin–Huxley neuron model and their limiting effects on the model were examined. The model was reconstructed to incorporate temporal changes in intra- and extracellular ion concentrations. Through simulations conducted on structures with different cell radii, the validity of the classical Hodgkin–Huxley model was questioned, and the effects of spatial constraints on membrane potential were evaluated. Furthermore, the influence of ion-based external currents (Na^+ , K^+ , Cl^-) applied to the neuron on membrane dynamics was investigated. Current-clamp applications specific to different ion types were comparatively analyzed, and the distinctive effects of each on neural dynamics were identified. The findings highlight the limitations of the Hodgkin–Huxley model for small-volume structures and provide significant insights into the biophysical effects of ion-based stimulations.

Keywords—Hodgkin–Huxley model; biophysical modeling; ion concentration; membrane potential

I. GİRİŞ

Hodgkin–Huxley (HH) modeli, hesaplamalı sinirbilimde temel modellerden biri olmakla beraber birçok yapay ve biyolojik nöron modelinin referansı konumundadır [1]. Günümüzde hem tekil nöronlar hem de nöronal ağların modellenmesinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ancak modelin temel sınırlaması, hücre içi ve dışı iyon derişimlerinin

zamana bağlı olarak sabit kaldığı varsayımdır. Büyük hacimli hücrelerde bu kabul makul olsa da küçük hücreler veya sınırlı hacimli yapılarda zar akımları bu derişimleri anlamlı düzeyde değiştirme potansiyeline sahiptir. Bu durum, klasik HH modelinde biyofiziksel geçerliliğin sorgulanmasına neden olmaktadır [2].

Klasik HH modelinde, hücre içi ve dışı iyon derişimlerinin sabit olduğu kabulü, büyük hacimli hücreler veya açık sistemler için geçerli olsa da, küçük hacimli yapılar veya yüksek yüzey alanı/hacim oranına sahip sistemlerde geçerliliğini yitirmektedir [3]. Bu tür yapılarda zar üzerinden geçen iyon akımları, kısa sürede derişim derişimlerine yol açarak zar potansiyelinde geri beslemeli sapmalara neden olabilmektedir [4]. Ancak literatürde bu tür geometrik sınırlamalar altında HH modelinin geçerliliği nadiren sorgulanmış; iyon geri beslemesinin etkisi çoğu zaman ihmal edilmiştir. Bu nedenle, söz konusu varsayımın sınırlarının belirlenmesiyle literatürdeki bu boşluğun doldurulması mümkündür.

Öte yandan klasik HH modelinde, kullanılan akım kaynakları genelde idealize edilerek iyon türünden bağımsız “genel enjektör” gibi modellenmektedir. Ancak gerçek hayatta uygulanan akımın hangi iyon türü aracılığıyla taşındığı zar potansiyeli ve kanal dinamikleri üzerinde doğrudan belirleyicidir. Her iyon türünün denge potansiyeli, kanal dinamikleri ve zar tepkisi farklıdır. Bu doğrultuda, gerilime duyarlı iyon kanallarının iyon türüne özgü davranışlarının, nöronal ateşleme özelliklerini belirgin biçimde etkilediği literatürde gösterilmiştir [5]. Literatürde, iyon türüne özgü akım enjeksiyonlarının spesifik etkileri hâlâ yeterince detaylı şekilde analiz edilmemiştir. Bu boşluk, HH modelinin fiziksel olarak belirli koşullar altında yeniden değerlendirilmesi ve genişletilmesini gerektirmektedir.

Bu çalışma, klasik HH modelinin geçerlilik sınırlarını ortaya koyarak, özellikle mikro ölçekte iyon dinamiklerinin ihmal edilmesinin neden olabileceği model hatalarına dikkat çekmektedir. Literatürde genellikle sabit iyon derişimi varsayımı altında sürdürülen modellemelere karşılık, bu çalışmada derişimlerin zamanla değişebileceği ve bunun elektriksel aktiviteyi doğrudan etkileyebileceği gösterilmiştir. Özellikle hücre geometrisinin iyon akımları üzerindeki etkisi analiz edilmiştir. Ayrıca, uygulanan akımın taşıdığı iyon türüne bağlı olarak nöronal yanıtın farklılık göstermesi, klasik yaklaşımlardan ayrılan özgün bir bakış açısı sunmaktadır.

II. YÖNTEM

A. Hodgkin-Huxley Nöron Modeli

HH nöron modelinde, bir nöron zarındaki elektriksel dinamikler açıklanırken, zar potansiyelinin zamana bağlı değişimi ve iyon akımları göz önünde bulundurulmaktadır. Modelin çıkış noktası, zarın kapasitif davranışı ile iyon kanallarından geçen akımlar arasındaki dengedir. Bu ilişki Denklem (1)'de özetlenmiştir. Burada; C_{zar} zar kapasitansını, φ zar potansiyelini, I_{ext} dışarıdan uygulanan akımı ve I_i ise " i " iyonunun toplam kanal akımını temsil etmektedir.

$$C_{zar} \frac{d\varphi}{dt} = I_{ext} - \sum_i I_i \quad (1)$$

$$I_i = g_i(\varphi, t) (\varphi - E_i) \quad (2)$$

$$E_i = \frac{RT}{z_i F} \ln \left(\frac{[X]_{dış}}{[X]_{iç}} \right) \quad (3)$$

$$g_i(\varphi, t) = \bar{g}_i m^p(\varphi, t) n^q(\varphi, t) h^r(\varphi, t) \quad (4)$$

Her bir iyon için akım, ilgili kanalın iletkenliği ve potansiyel farkına bağlı olarak Denklem (2)'de ifade edilmektedir. Buradaki $g_i(\varphi, t)$, kanalın zaman ve gerilim bağımlı iletkenliğini; E_i ise iyonun denge potansiyelini göstermektedir. E_i , iyonun hücre içi ve dışı derişimlerinin göz önünde bulundurulduğu ve Denklem (3) ile verilen Nernst denklemiyle elde edilmektedir. Kanal iletkenliği ise Denklem (4)'te görüldüğü üzere gerilime duyarlı kapı değişkenleri ile tanımlanmaktadır. Burada $\bar{g}_i$, maksimum kanal iletkenliğini; m , n , h ise iyon kanalının açık/kapalı oranlarını temsil eden kapı değişkenleridir.

B. İyon Hareketleri

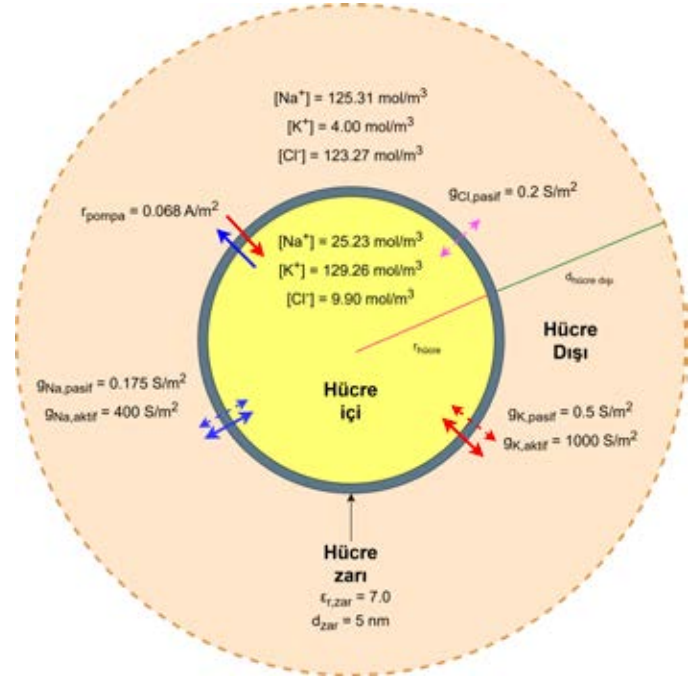
HH nöron modelinde temsil edilen iyon akımları üzerinden zar üzerinden akan iyon akısının belirlenmesi mümkündür. Buna göre, Denklem (5), birim zamanda birim alandan geçmesi beklenen iyon miktarının mol cinsinden hesabını göstermektedir.

$$J_i = \frac{I_i}{z_i F} \quad (5)$$

$$\frac{d[X]_{iç}}{dt} = -\frac{A_{zar}}{V_{iç}} J_i \quad (6)$$

$$\frac{d[X]_{dış}}{dt} = \frac{A_{zar}}{V_{dış}} J_i \quad (7)$$

Bu iyon akısı ile, hücre içi ve dışı hacimlerdeki derişim değişimleri belirlenmektedir. Hücre içi ve dışı derişimleri için zar akısının etkisi Denklem (6) ve Denklem (7)'de verildiği gibidir. Burada; A_{zar} , hücre zarı alanını; $V_{iç}$ ve $V_{dış}$ ise sırasıyla hücre içi ve dışı sıvı hacimlerini temsil etmektedir. Bu denklemler, iyon derişimi temelli geri besleme mekanizmalarının simülasyonunu mümkün kılmaktadır.



Şekil 1: Geometrik tasarım ve kullanılan model parametreleri

C. Model Varsayımları

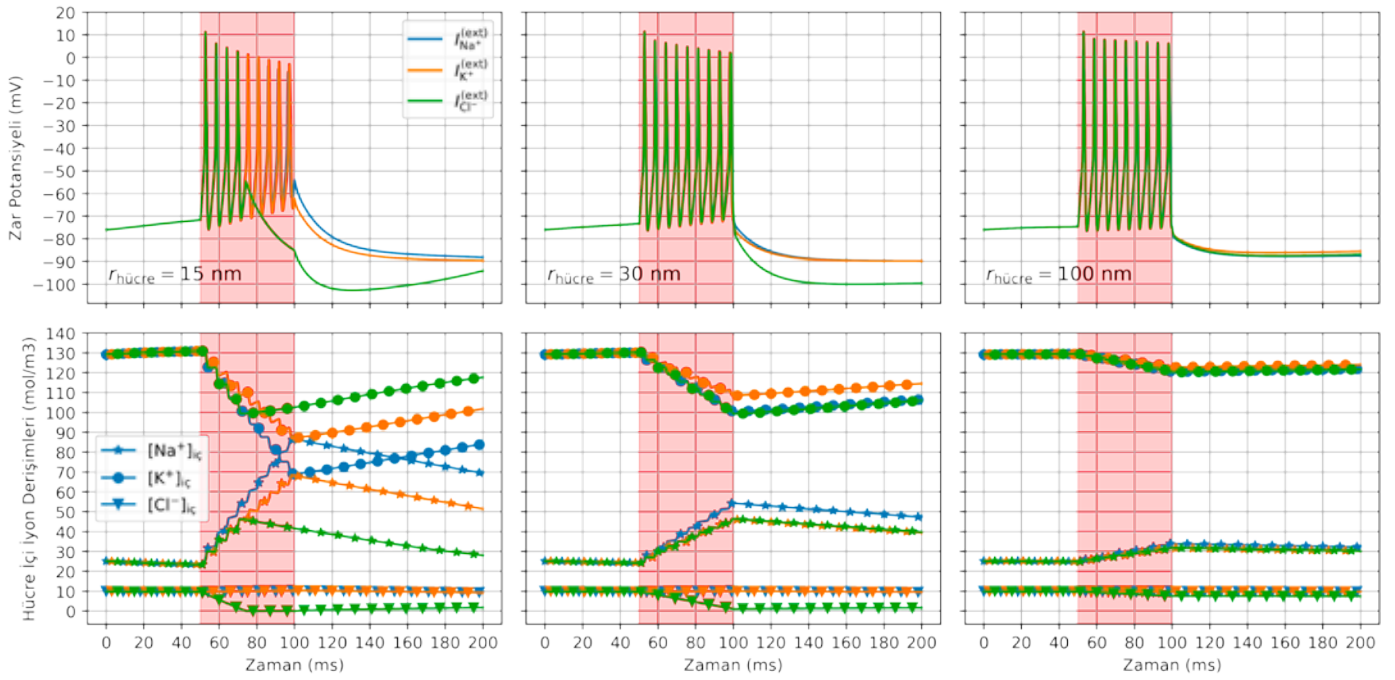
Klasik HH modelinde, iyon akışlarının hücre içi ve dışı iyon derişimlerinde herhangi bir değişime neden olmadığı varsayılmaktadır. Bu çerçevede, Nernst denklemi ile hesaplanması beklenen denge potansiyelleri sabit kabul edilmekte ve zamana bağlı olarak güncellenmemektedir. Benzer şekilde, zar üzerinden geçen iyon akılarının, hücre içi ve dışındaki iyon derişimlerini etkilemediği varsayılmaktadır. Bu yaklaşım, Denklem (6) ve Denklem (7)'den de anlaşılacağı üzere yalnızca yüzey alanı/hacim oranının çok düşük olduğu sistemler için geçerlidir.

Ancak, gerçek nöronların özellikle ince ve uzun dendritlerinde, yüzey alanı/hacim oranı bu varsayımları geçersiz kılacak kadar büyük olabilmektedir. Bu durumda, sabit derişim varsayımı modelin biyofiziksel doğruluğunu önemli ölçüde azaltmakta ve elde edilen sonuçların geçerliliğini sınırlandırmaktadır.

D. Çalışma Modeli

Bu çalışmada kullanılan model, klasik HH yaklaşımını genişleterek zamanla değişen iyon derişimlerini ve aktif/pasif iyon taşıyıcılarını dikkate almaktadır. Modelin geometrik ve biyofiziksel özellikleri Şekil 1'de sunulmuştur. Buna göre, küresel bir nöron yapısı ile onu çevreleyen küre kabuğu biçimindeki hücre dışı ortam arasında, Hübeler ve Dahlem'in [4] çalışmasında ayrıntılı olarak tanımlanan iyon mekanizmalarına dayalı bir hücre zarı modeli oluşturulmuştur. Bu doğrultuda, modelde hücre zarında Na^+ ve K^+ iyonları için hem aktif hem de pasif iyon kanalları; Cl^- iyonu için ise yalnızca pasif iyon kanalları yer almaktadır.

İyon kanallarına ek olarak, zar üzerinde homeostatik dengelyi sağlamak amacıyla sodyum-potasyum ATPaz pompası



Şekil 2: Hücre yarıçapı ve iyon akımlarına göre zar potansiyeli ve hücre içi derişim değışimi

da modellenmiştir. Bu pompa, hücre içi ve dışındaki Na^+ ve K^+ derişimlerini izleyerek gerektiğinde her üç Na^+ iyonunu dış ortama çıkarırken, iki K^+ iyonunu hücre içine almaktadır. Pompanın çalışması, modelde tanımlanan bir pompa parametresi aracılığıyla kontrol edilmektedir.

Modelde yer alan bu iyon kanalları ve ATPaz pompası aracılığıyla zar üzerinden geçen iyon akıları, her iyon türü için Denklem (8), Denklem (9) ve Denklem (10)'da gösterildiği üzere ayrı ayrı hesaplanmaktadır. Bu hesaplamalarda, toplam iyon akısı yalnızca pasif ve aktif kanal akımlarını değil, aynı zamanda ATPaz pompasının katkısını ve dışarıdan uygulanan iyon bazlı uyarımları da içermektedir.

$$J_{\text{Na}^+} = \frac{I_{\text{Na}^+}^{(\text{aktif})} + I_{\text{Na}^+}^{(\text{pasif})} + 3I_p - I_{\text{Na}^+}^{(\text{ext})}}{Fz_{\text{Na}^+}} \quad (8)$$

$$J_{\text{K}^+} = \frac{I_{\text{K}^+}^{(\text{aktif})} + I_{\text{K}^+}^{(\text{pasif})} - 2I_p - I_{\text{K}^+}^{(\text{ext})}}{Fz_{\text{K}^+}} \quad (9)$$

$$J_{\text{Cl}^-} = \frac{I_{\text{Cl}^-}^{(\text{pasif})} - I_{\text{Cl}^-}^{(\text{ext})}}{Fz_{\text{Cl}^-}} \quad (10)$$

Modelde, hesaplanan iyon akıları hücre içi derişimlerin güncellenmesinde doğrudan kullanılmaktadır. Ancak herhangi bir iyon türü için bu güncelleme sonucunda derişimin fiziksel olarak negatif bir değere düşmesi söz konusuysa, ilgili iyon akısı sınırlandırılarak bu durum önlenmiştir. Bu sayede modelin biyofiziksel tutarlılığı korunmuş ve simülasyonun gerçekçiliği artırılmıştır.

III. BULGULAR VE TARTIŞMA

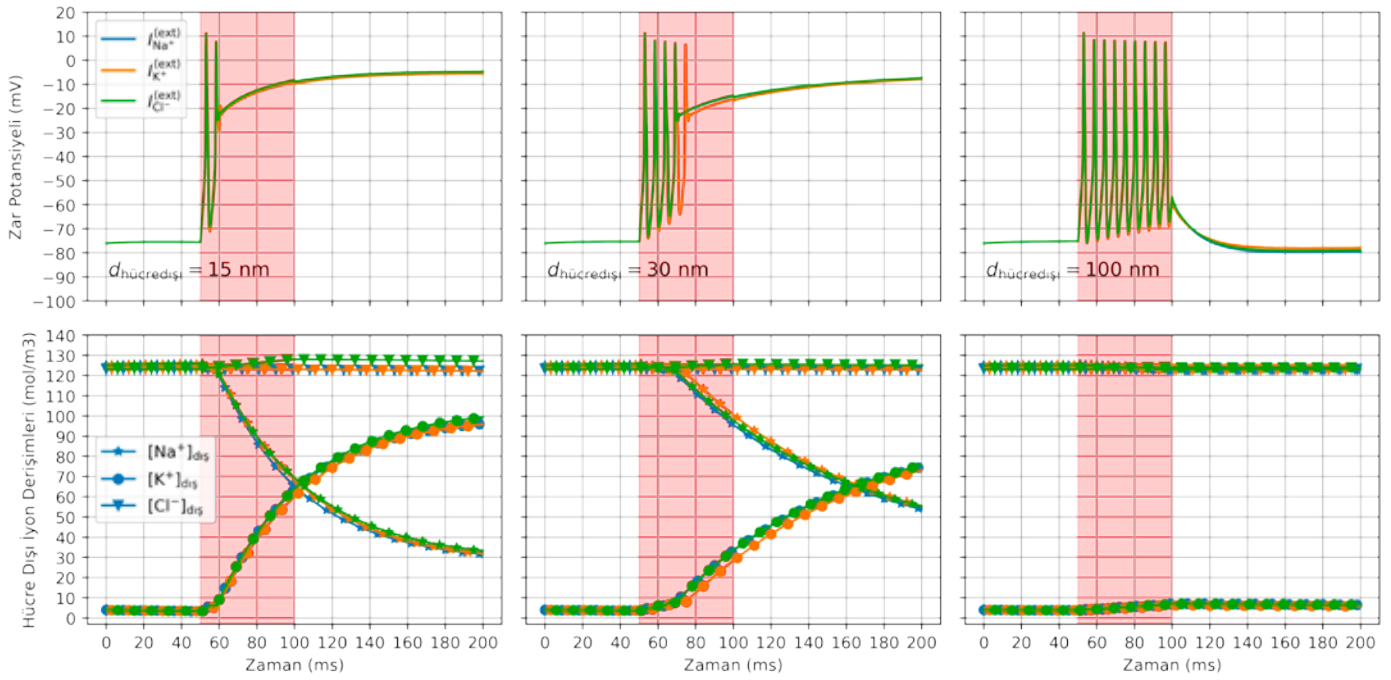
A. Hücre Boyutlarının Etkisi

Şekil 2'de, yarıçapları 15 nm, 30 nm ve 100 nm olan hücreler için zar potansiyeli ve hücre içi iyon derişimlerinin zamana bağlı değışimi gösterilmiştir. Hücre dışı derinlik 1 μm , akım uyarımları ise 50–100 ms aralığında her iyon için ayrı ayrı 150 A/m^2 olarak uygulanmıştır.

Şekil 2, hücre boyutu küçüldükçe iyon akımlarına karşı hücre içi derişimlerin duyarlılığının arttığını göstermektedir. Özellikle 15 nm yarıçaplı hücrede, uyarım anında iyon derişimleri büyük değışim göstermiş; Cl^- tabanlı akımlarda ise Cl^- derişimi tükenerek minimum seviyede kalmıştır. Daha büyük hücrelerde bu etki azalarak sürmüştür.

Hücre içi derişimlerdeki yarıçapa bağlı değışim, zar potansiyellerini de önemli ölçüde etkilemiştir. 100 nm yarıçaplı hücrede, iyon derişimleri büyük oranda sabit kaldığı için zar potansiyeli klasik HH modeline benzer bir seyir izlemiş ve akım uyarımının iyon bağımlılığına duyarlılığı azalmıştır. Buna karşılık, daha küçük yarıçaplarda iyon derişimlerindeki belirgin değışiklikler, denge potansiyellerinin kaymasına ve dolayısıyla zar potansiyelinde ciddi sapmalara yol açmıştır. Uyarımın başlangıcında tüm hücrelerde benzer zar potansiyelleri gözlenirken, zamanla iyon derişimlerinin farklılaşmasıyla zar potansiyelleri de birbirinden ayrılmıştır.

Akım uyarımının iyon türüne bağlı etkileri, öncelikle iyon derişimlerinde farklılık yaratmış, ardından bu fark zar potansiyelinin iyonlara özgü duyarlılığını artırmıştır. Örneğin, 15 nm yarıçaplı hücrede Cl^- derişimi minimuma indiğinde aksiyon potansiyeli üretimi durmuştur. Yarıçap büyüdükçe bu etkinin aksiyon potansiyeli üzerindeki etkisi zayıflasa da, zar potansiyelinde izlenebilir düzeyde kalmıştır. Tüm hücrelerde,



Şekil 3: Hücre dışı ortam derinliğinin, zar potansiyeli ve hücre dışı iyon derişimleri üzerindeki etkisi

akım uyarımı sona erdiğinde zar potansiyeli yeniden denge durumuna dönme eğilimi göstermiştir.

B. Dış Ortam Derinliğinin Etkisi

Şekil 3, yarıçapı 1 μm olan bir hücrenin bulunduğu ortamda farklı ortam derinliklerine ait sonuçları göstermektedir. Buna göre, ortam derinliğinin azalması hücre dışı iyon derişimlerinde belirgin sapmalara yol açmıştır. Ortam derinliği yeterince büyük olduğunda model, klasik HH modeliyle uyumlu sonuçlar vermektedir; ancak derinliğin azalmasıyla bu uyum giderek bozulmaktadır.

Hücre dışı derişimlerde gözlemlenen sapmalar, benzer şekilde zar potansiyelini de etkilemiştir. Özellikle düşük derinlik değerlerinde, hücre dışı Na^+ ve K^+ derişimleri akım uygulamaları sonucunda geri döndürülemez seviyelere ulaşmıştır. Yüksek derinlikte, uyarım sonrası hücre zar potansiyeli eski denge değerine dönebilirken, derinliğin azalması bu dengeye dönüşü engellemiş ve hücre başlangıç durumunu sürdürmez hâle gelmiştir. Bu durum, hücrenin homeostatik dengesini kaybetmesi şeklinde yorumlanabilmektedir.

Denge bozulmasının nedeni ATPaz pompasının çalışma dinamiklerinde saklıdır. Bu modelde, hücre hacminin yeterince büyük olması nedeniyle molar iyon akıları hücre içi derişimlerde belirgin değişikliklere yol açmamakta; dolayısıyla hücre içi Na^+ derişimi büyük ölçüde sabit kalmaktadır. Bu durum, ATPaz pompasının aktive olmasını gereksiz kılmaktadır. Ancak bu aynı zamanda, hücre dışındaki K^+ derişimindeki önemli değişimlere karşı da etkili bir yanıt üretilmemesi anlamına gelmektedir. Bu nedenle, özellikle hücre dışı ortam derinliğinin düşük olduğu durumlarda homeostatik dengenin kaybolması olası hâle gelmektedir.

IV. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, klasik Hodgkin-Huxley modeline, iyon derişimlerinin zamana bağlı değişimini ve iyon türüne özgü akım bileşenlerini içeren genişletilmiş bir yaklaşım sunulmuştur. Simülasyon sonuçları, özellikle küçük hacimli yapılarda klasik modelin yetersiz kaldığını göstermiştir. Ayrıca, akımın hangi iyon üzerinden uygulandığının zar dinamikleri üzerinde belirleyici olduğu ortaya konmuştur. Gelecek çalışmalarda, farklı taşıyıcı mekanizmaların da modele entegre edilmesi önerilmektedir.

KAYNAKÇA

- [1] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, "A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve," *The Journal of Physiology*, vol. 117, no. 4, p. 500, 1952.
- [2] L. Øyehaug, "Slow ion concentration oscillations and multiple states in neuron-glia interaction—insights gained from reduced mathematical models," *Frontiers in Network Physiology*, vol. 3, p. 1189118, 2023.
- [3] M. J. Sætra, G. T. Einevoll, and G. Hanes, "An electrodiffusive, ion conserving Pinsky-Rinzel model with homeostatic mechanisms," *PLOS Computational Biology*, vol. 16, no. 4, p. e1007661, 2020.
- [4] N. Hübel and M. A. Dahlem, "Dynamics from seconds to hours in Hodgkin-Huxley model with time-dependent ion concentrations and buffer reservoirs," *PLOS Computational Biology*, vol. 10, no. 12, p. e1003941, 2014.
- [5] W. Teka, D. Stockton, and F. Santamaria, "Power-law dynamics of membrane conductances increase spiking diversity in a Hodgkin-Huxley model," *PLOS Computational Biology*, vol. 12, no. 3, p. e1004776, 2016.