

MATLAB İLE HODGKİN-HUXLEY NÖRON MODELİ TEMELLİ NÖRON DİNAMİĞİ BENZETİMİ

Ramazan Tekin^{1*}, Necmettin Sezgin², Ömer Faruk Ertuğrul²

¹Batman Üniversitesi, Mühendislik-Mimarlık Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği, Batman

²Batman Üniversitesi, Mühendislik-Mimarlık Fakültesi, Elektrik-Elektronik Mühendisliği,
Batman

* ramazan.tekin@batman.edu.tr

Özet: Bu çalışmada teorik sinirbilimde çok önemli bir yere sahip olan Hodgkin-Huxley (HH) nöron modeli esas alınarak Aksiyon Potansiyelinin (AP) MATLAB ile grafik arayüzlü (GUI) bir benzetimi yapılmıştır. Benzetimde, modele ait birçok parametre değiştirilerek bu değişikliklerin AP formu ve modele ait bir takım dinamik parametreler üzerindeki etkileri grafiksel olarak gösterilebilmektedir. Sıcaklık yada hücre içi ve hücre dışı iyonik konsantrasyon değerleri değiştirilebilmekte ve bu değişkenlere bağlı parametreler biyolojik gerçekliğe uygun bir biçimde güncellenmektedir. Bu tür benzetim çalışmalarıyla HH ve benzeri modellerin biyolojik uygunluğunun test edilebileceği veya laboratuvar çalışması gerektirebilecek birtakım deneysel çalışmaların daha kolay ve hızlı bir biçimde gerçekleştirilebileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hodgkin-Huxley Modeli, Aksiyon Potansiyeli, İyonik Kanal.

Simulation of Hodgkin-Huxley Neuron Model Based Neuron Dynamics with Matlab

Abstract: In this paper, the Graphical User Interface (GUI) simulation of Action Potential (AP) based on Hodgkin-Huxley (HH) neuron model, which has a prominent place in theoretical neuroscience, is studied by using MATLAB. In the simulation, as changing many model parameters, the effect of these changes on the form of AP and dynamic model parameters can be displayed graphically. Temperature or the intracellular and extracellular ionic concentrations variables can be changed and the parameters related to these variables can be updated in accordance with biological reality. The bio-availability of HH and similar model can be tested by this kind of simulation studies or laboratory work required some experimental studies can be realized easier and more quickly.

Key Words: Hodgkin-Huxley model, Action Potential, Ionic Channel.

1. GİRİŞ

Canlılarda sinir, kas ve duyu hücreleri uyarılabilir hücrelerdir ve bu hücreler uyarıldıklarında elektro-fizyolojik özellikleri sayesinde nöronal işaretler oluşturabilirler. Nöronal işaretler aksiyon potansiyeli (AP) ya da spike denilen kısa elektriksel gerilim darbelerinden oluşur. Bu işaretler hücre içi ve hücre dışı iyon konsantrasyonu ve birtakım iyon kanal ve kapı dinamikleriyle açıklanmaktadır[1]. Uyarılabilir hücrelerin membran zarı seçici geçirgendir ve AP bu kanalların geçirgenlik durumlarının değişmesi sayesinde oluşmaktadır[2,3]. Bu fizyolojik olaylar Alan Hodgkin ve Andrew Huxley tarafından modellenmiştir. Hodgkin-Huxley (HH) tarafından dev mürekkep balığı aksonu için ortaya atılan model teorik sinirbilim de ortaya atılan birçok nöron modelinin temelini oluşturmaktadır[4].

Yapılan birçok deneysel çalışmada uyarılabilir hücrelerde uyartı akımı, hücre içi ve hücre dışı iyon konsantrasyonları yada sıcaklık değişikliklerinin AP'nin oluşumu ve formu arasındaki ilişkiler ortaya konulmaya çalışılmış ve birçok nörolojik rahatsızlığın bu parametrelerle ilişkilendirilmiştir[5,6,7,8,9].

Canlı dışında yada özellikle canlı içinde bir sinir hücresinin yalıtılarak yada yalıtılmadan manipüle edilerek bu ve benzeri deneysel çalışmaları yapma imkanına her araştırmacı sahip değildir. Bu çalışmalarının yapılması için gerekli laboratuvar şartlarının hazırlanması ve uygulanması zaman alıcı ve oldukça zordur. Bu nedenle bilgisayar ortamında bu tür biyolojik modellerin benzetimi araştırmacılara birtakım uygulamaları yapabilmeye oldukça fayda sağlayan araçlardır. Bu amaçla bu çalışmada biyolojik uygunluğu yüksek olan Hodgkin-Huxley nöron modeli esas alınarak iyon konsantrasyonunun, farklı uyartı akımı şiddetinin yada sıcaklık değişiminin sinir hücresinin davranışı üzerindeki etkilerini görmemizi sağlayacak Matlab ortamında grafik arayüzlü bir uygulama geliştirilmiştir.

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Hodgkin-Huxley Nöron Modeli

Hücre içi ve hücre dışı iyon konsantrasyonuna bağlı olarak bir iyonun elektrokimyasal denge potansiyeli [10,11]:

$$E_i = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[C]_{out}}{[C]_{in}} \quad (1)$$

burada $R=8.31451 \text{ j/(mol-K)}$ ideal gaz sabiti, $T=273.16+^{\circ}\text{C}$ mutlak sıcaklık, $F=96485.3 \text{ C/mol}$ Faraday sabiti, z iyon valans'ı, $[C]_{out}$ iyonun hücre dışı konsantrasyonu ve $[C]_{in}$ iyonun hücre içi konsantrasyonudur. Diğer iyon konsantrasyonlarını da hesaba katan ve dinlenim potansiyeli hesabında kullanılan Goldman-Hodgkin-Katz eşitliği aşağıdaki gibi ifade edilmektedir [11,12].

$$V_{rest} = \frac{RT}{F} \ln \frac{p_K [K]_{out} + p_{Na} [Na]_{out} + p_{Cl} [Cl]_{in}}{p_K [K]_{in} + p_{Na} [Na]_{in} + p_{Cl} [Cl]_{out}} \quad (2)$$

burada $[K]_{in}$, $[Na]_{in}$ ve $[Cl]_{in}$ akson içindeki aktiviteler, $[K]_o$, $[Na]_o$ ve $[Cl]_o$ akson dışındaki aktiviteler, P_K , P_{Na} ve P_{Cl} her bir iyon için geçirgenlik sabitleridir. Geçirgenlik sabitleri aşağıdaki eşitlikteki gibi ifade edilmektedirler (x : K, Na, Cl)[3]:

$$p_x = \frac{RT}{Fa} u_x b_x \quad (3)$$

burada a membran kalınlığını, u_x iyonların membrandaki yer değişimini, b_x sulu solüsyon ile membran arasındaki bölüt katsayılarını ifade etmektedir. Dinlenim durumunda dev mürekkep balığı aksonunun iletkenlik değerleri $P_K/P_{Na}/P_{Cl} = 1/0.04/0.45$ olarak tespit edilmiştir [4]. Bu çalışmada sıcaklık normal değerde $6.3 \text{ }^{\circ}\text{C}$ düşünülerek membran dinlenim durumundayken iyon konsantrasyonları $[Na]_{in}=50 \text{ mM}$, $[Na]_{out}=440 \text{ mM}$, $[K]_{in}=400 \text{ mM}$, $[K]_{out}=20 \text{ mM}$ ve son olarak sızıntı akımını oluşturan $[Cl]_{in}=40 \text{ mM}$ ve $[Cl]_{out}=560 \text{ mM}$ olarak kabul edilmiştir [13].

$$I = C_M \frac{dV}{dt} + I_i, \quad I_i = I_{Na} + I_K + I_l \quad (4)$$

Membran boyunca akım, ya membran kapasitansı şarj edilerek yada kapasitansa paralel rezistanslar üzerindeki iyonik akımlar ile taşınır. İyonik akım sodyum, potasyum akımlarından ve klor ile diğer iyonların neden olduğu küçük "sızıntı akımı" bileşenlerinden oluşmaktadır. Sodyum akımı (I_{Na}), sodyum iletkenliğinin (g_{Na}) sodyum denge potansiyeli (E_{Na}) ile membran gerilimi (E) arasındaki farkla çarpılmasıyla elde edilir. Benzer işlemler potasyum ve sızıntı akımları için geçerlidir. Toplam membran akımı kapasitans akımı ve iyonik akımlar toplamına eşittir[4,14]:

$$I_{Na} = g_{Na} (E - E_{Na}), \quad I_K = g_K (E - E_K) \text{ ve } I_l = \bar{g}_l (E - E_l) \quad (5)$$

burada I toplam membran akımı, I_i iyonik akımlar, V membran gerilimi, C_M her birim alan için membran kapasitansı ve t zamandır. İyonik akım bileşenleri sodyum (I_{Na}), potasyum (I_K) ve diğer iyonlardan (I_l) oluşmaktadır. Böylece her bir iyonik akım[4,15]:

$$I_{Na} = g_{Na}(V - V_{Na}), I_K = g_K(V - V_K) \text{ ve } I_l = \bar{g}_l(V - V_l) \quad (6)$$

burada E_{Na} ve E_K sırasıyla sodyum ve potasyum iyonlarının denge potansiyelleridir. E_l chloride ve diğer iyonların neden olduğu sızıntı akımın sıfır olduğu potansiyeldir. Uygulamalarda pratik olması amacıyla bu denklemler aşağıdaki gibi yazabilir:

$$g_K = g_K^{\max} n^4 \quad (7)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1-n) - \beta_n \quad (8)$$

burada $V = E - E_r$, $V_{Na} = E_{Na} - E_r$, $V_K = E_K - E_r$ ve $V_l = E_l - E_r$ dir. E_r dinlenme potansiyelinin mutlak değeridir. V , V_{Na} , V_K ve V_l dinlenme potansiyeli ile ilişkili olarak hesaplanan iyon gerilimleridir.

Potasyum iletkenliği[4,16,17]:

$$g_K = g_K^{\max} n^4 \quad (7)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1-n) - \beta_n \quad (8)$$

burada g_K^{\max} maksimum iletkenliği niteleyen sabit bir değer, α_n ve β_n zamandan bağımsız gerilimle değişen açılıp kapanma oran değişkenleri ve n ise birim membran parçasında aktif kanalların açık kapı oranı niteleyen bir değişkendir. n ve $(1-n)$ sırasıyla belli bir pozisyonda membran içinde ve dışındaki partikül oranını temsil etmektedir. α_n dışarıdan içeri geçiş hızını β_n ise tam tersin yöndeki geçiş hızını temsil eder. Gerilim bağımlı geçiş oranları[4,17]:

$$\alpha_n = 0.01(V + 10) / \left[\exp\left(\frac{V + 10}{10}\right) - 1 \right], \beta_n = 0.125 \exp\left(\frac{V}{80}\right) \quad (9)$$

Sodyum iletkenliği[4,16,17]:

$$g_{Na} = g_{Na}^{\max} m^3 h \quad (10)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m (1 - m) - \beta_m m \quad (11)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h (1 - h) - \beta_h h \quad (12)$$

burada g_N^{\max} maksimum iletkenliği ifade eden sabit bir değerdir. α ve β zamandan bağımsız gerilimle bağlı açılma ve kapanma geçiş oranlarını nitelleyen ifadelerdir. m içerdeki aktivasyon molekül oranını ve $1-m$ dışarıdaki aktivasyon molekül oranını ifade ederken h dışarıdaki inaktivasyon molekül oranını ve $1-h$ içerdeki inaktivasyon molekül sayısını ifade eder. α_m yada β_h ve α_h yada β_m her iki yöndeki geçiş oranlarını ifade etmektedirler. Gerilim bağımlı geçiş oranları[4,17]:

$$\alpha_m = 0.1(V + 25) / \left[\exp\left(\frac{V + 25}{10}\right) - 1 \right], \beta_m = 4 \exp\left(\frac{V}{18}\right) \quad (13)$$

$$\alpha_h = 0.07 \exp\left(\frac{V}{20}\right), \beta_h = 1 / \left(\exp\left(\frac{V + 30}{10}\right) + 1 \right) \quad (14)$$

Tüm bunlardan sonra genel akım ifadesi[17] ile tüm denklem ve parametrelerin özeti aşağıdaki gibi ifade edilebilir:

$$I = C_M \frac{dV}{dt} + g_K^{\max} n^4 (V - V_K) + g_{Na}^{\max} m^3 h (V - V_{Na}) + \bar{g}_I (V - V_I) \quad (15)$$

burada

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n (1 - n) - \beta_n n \quad (8)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m (1 - m) - \beta_m m \quad (11)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h (1 - h) - \beta_h h \quad (12)$$

ve

$$\alpha_n = 0.01(V + 10) / \left[\exp\left(\frac{V + 10}{10}\right) - 1 \right], \beta_n = 0.125 \exp\left(\frac{V}{80}\right) \quad (9)$$

$$\alpha_m = 0.1(V + 25) / \left[\exp\left(\frac{V + 25}{10}\right) - 1 \right], \beta_m = 4 \exp\left(\frac{V}{18}\right) \quad (13)$$

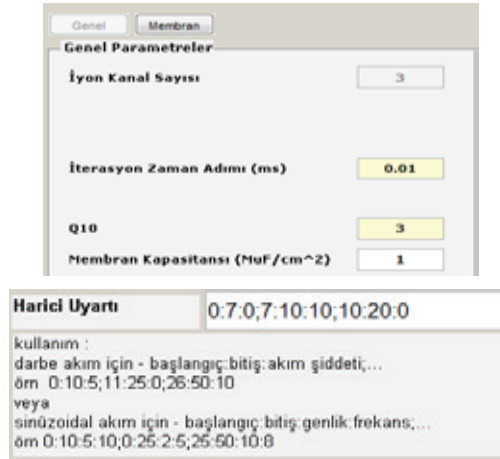
$$\alpha_h = 0.07 \exp\left(\frac{V}{20}\right), \beta_h = 1 / \left(\exp\left(\frac{V + 30}{10}\right) + 1 \right) \quad (14)$$

Denklem (15) 'ün sağındaki dört terim sırasıyla 1 cm^2 membrandaki kapasitans, potasyum, sodyum ve sızıntı iyon akımlarıdır. Bu dört akım paraleldir ve toplamları membran akımını (I) verir. Potansiyel mV , akım yoğunluğu $\mu A/cm^2$, iletkenlik $m.mho/cm^2$, kapasitans $\mu F/cm^2$ ve zaman ms cinsindedir. α ve β ifadeleri $6.3 \text{ }^\circ C$ sıcaklık için elde edilmiştir, diğer sıcaklıklar için α ve β ifadeleri $Q10^{(T-6.3)/10}$ ile çarpılması gerekir ($Q10=3$). Denklem (15) sıcaklık bağımsızdır. İyonik denge potansiyelleri her bir iyon için konsantrasyon ve dinlenim potansiyeli değiştiğinde yeniden hesaplanmıştır. Deneysel çalışmalarındaki sabitlerden yararlanılarak kapasitans $C_M=1\mu F/cm^2$, maksimum iletkenlik değerleri $g_K^{\max}=36$, $g_{Na}^{\max}=120$, $\bar{g}_l=0.3$ olarak alınmıştır [4,18].

3. GELİŞTİRİLEN UYGULAMA YAZILIMI

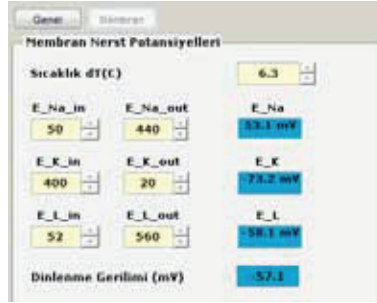
Matlab ile gerçekleştirilen grafik arayüzlü uygulamada birinci dereceden diferansiyel denklemlerin çözümünde nümerik türev formülleri (Gear metodu gibi geri yayımlı yöntemler) kullanılmıştır. Uygulamada sıcaklık, iyon konsantrasyonu yada harici uyarı akımının şiddeti ve biçimini tanımlamayı sağlayacak uygun arayüzler tasarlanmıştır.

Uygulamada şekil 1'de görüldüğü gibi genel parametre ekranından iterasyon zaman adımı, Q10 yada membran kapasitansı ayarlanabilmektedir. Harici uyarı kutusuna şekilde gösterildiği gibi kare dalga yada sinüzoidal uyarılar uygulanabilmektedir. Uyarı kare biçimli olursa her bir zaman dilimini noktalı virgülle ayırmak kaydıyla her bir dilim için başlangıç ve bitiş zamanlarını ve uyarı şiddetini (μA) belirtmek gerekmektedir. Harici uyarı sinüzoidal olursa bu kez bu kutuya başlangıç ve bitiş zamanlarıyla birlikte genlik (şiddet μA) ve frekans değerleri şekil 1'de gösterilen formata uygun bir biçimde girilmelidir.



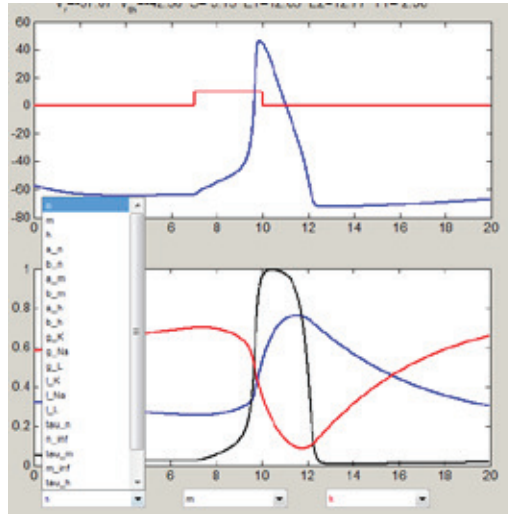
Şekil 1. Genel parametre ekranı ve harici uyarı girişi ekranı.

Şekilde 2’de görülen membran nernst potansiyelleri ekranında sıcaklık ve hücre içi/dışı iyon konsantrasyonları belirtilebilmektedir. Bu değerlerin değişmesi durumunda uygulama yeni iyonik denge ve membran dinlemin potansiyellerini hesaplamakta ve güncellemektedir.



Şekil 2. Membran denge potansiyelleri ekranı.

Uygulamanın grafik ekranlarında Şekil 3’te görüldüğü gibi hem AP hemde uyarı akımı çizilebilmektedir. Ayrıca modele ait şekil 3’te listede kutusunda bir kısmı listelenen birçok parametrenin ($n, m, h, \alpha_n, \beta_n, \dots, g_K, g_{Na}, g_l$ gibi) grafikleri çizdirilebilmektedir.



Şekil 3. AP ve modele ait diğer parametrelerin çizim ekranları.

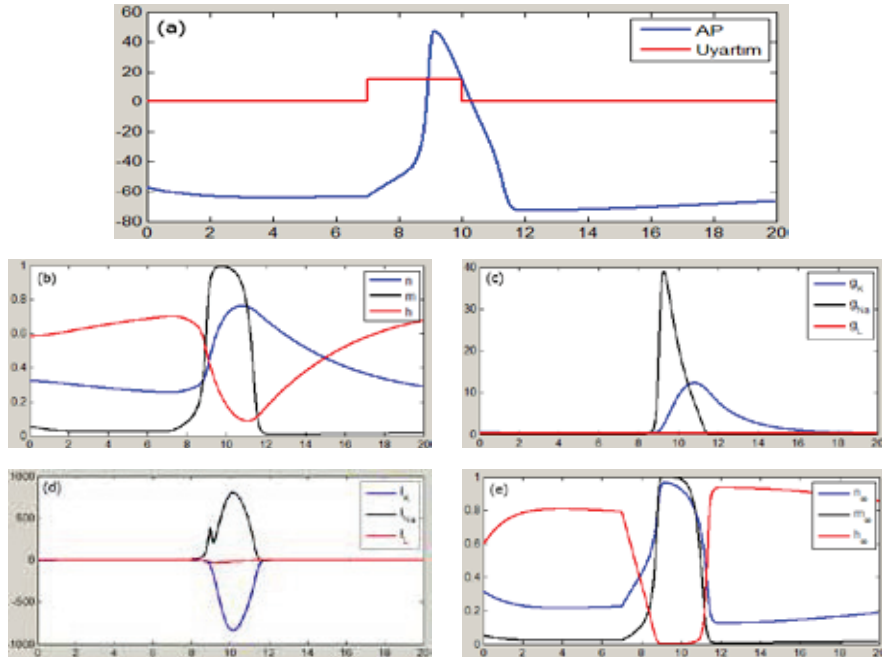
Uygulamada benzetim çalıştırıldığında şekil 4’te gibi belirlenen parametre değerlerine ve uyarı akımına göre denge, dinlenim, hiper-polarizasyon ve AP başlama zamanı gibi bazı önemli değerleri raporlayabilmektedir.

AP Parametre Değerleri	
Sodyum Nernst Potansiyeli	53.1 mV
Potasyum Nernst Potansiyeli	-73.2 mV
Sızıntı Akımı Nernst Potansiyeli	-58.1 mV
Dinlenme Potansiyeli (V _r)	-57.1 mV
Eşik Gerilimi (V _{th})	-42.56 mV
Tepe Gerilimi	46.6 mV
Hiper-polarizasyon Gerilimi	-72.62 mV
AP Başlama Zamanı	9.15

Şekil 4. Benzetim sonu raporu.

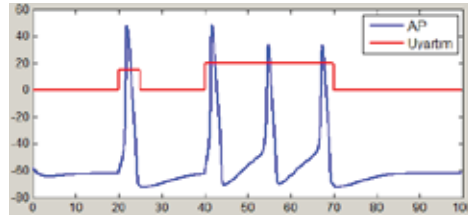
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Bu bölümde farklı parametre değerleri kullanılarak benzetim programının ürettiği sonuçlar incelenecek ve tartışılacaktır. Aşağıda şekil 5'teki 20 ms süreli benzetimde 7-10 ms aralığında 15 μ A'lık harici uyartı uygulanmış ve aksiyon potansiyelinin oluşumu gözlenmiştir. Şekil 5'te hem AP hemde bu AP oluşurken diğer bazı model parametrelerinin değişim grafikleri çizdirilebilmektedir.



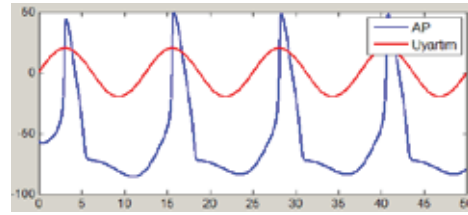
Şekil 5. 15 μ A uyartı akımı sonrası parametreler ve bunlara bağlı AP formları. (a) gözlenen AP biçimi, (b) potasyum aktivasyon ve sodyum aktivasyon ve inaktivasyon oranları, (c) iyonik iletkenlikler, (d) iyonik akımlar, (e) sürekli durum potasyum ve sodyum kanal aktivasyon ve inaktivasyon oranları.

Benzetim uygulaması farklı zaman dilimlerinde farklı uyartı akımlarının uygulanmasında izin vermektedir. Şekil 6'da 20-25 ms aralığında 15 μ A ve 40-70 ms aralığında 20 μ A uyartı uygulanmış toplam 100 ms'lik bir benzetim sonuçları görülmektedir. Uyartı şiddeti ve uygulama aralığı arttıkça daha fazla AP oluşmakta bir AP dizisi görülmektedir.



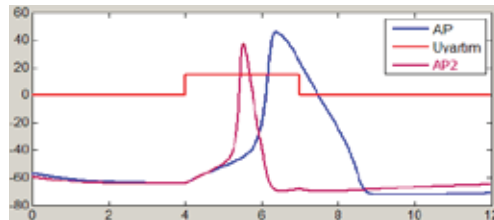
Şekil 6. Farklı zaman aralıklarında 15 μ A ve 20 μ A uyartı uygulanmış toplam 100 ms'lik bir benzetim sonucu oluşan AP dizisi.

Yapılan benzetim uygulamasında uyartı ayrıca sinüzoidal bir biçimde de uygulanabilmektedir. Aşağıda şekil 7'de 20 μ A genlik (şiddet) ve 80 Hz frekans'a sahip bir uyartı 50 ms boyunca uygulandığında elde edilen AP dizisi görülmektedir.



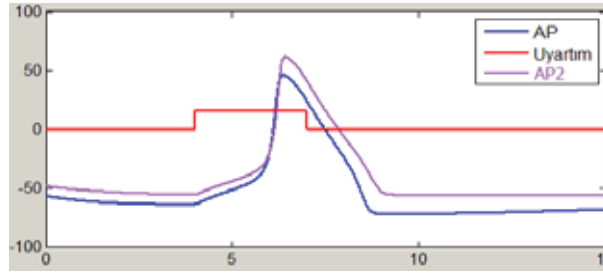
Şekil 7. Sinüzoidal bir giriş uygulanmış 100 ms'lik bir benzetim sonucu oluşan AP dizisi.

Tüm parametreler aynı kalmak şartıyla farklı sıcaklıklarda benzetim uygulamasında AP formunun oldukça fazla değişim gösterdiği görülmektedir. Aşağıda şekil 8'de 6.3 $^{\circ}$ C (AP) ve 18.3 $^{\circ}$ C (AP2) sıcaklıklarda AP formlarının oldukça fazla değişim gösterdiği görülmektedir.



Şekil 8. Farklı sıcaklıklar elde edilen AP grafikleri. AP ile etiketlenen grafik 6.3 $^{\circ}$ C sıcaklıkta ve AP2 olarak etiketlenen 18.3 $^{\circ}$ C sıcaklıkta elde edilmiştir.

Ayrıca benzetim uygulamasında hücre içi ve hücre dışı iyon konsantrasyonları değiştirilerek bunların AP formuna etkileri görülebilmektedir. Aşağıda şekil 9'da normal (AP) ve konsantrasyon değerleri değiştikten sonra (AP2) elde edilen AP formları görülmektedir.



Şekil 9. Farklı iyon konsantrasyonlarında elde edilen AP grafikleri. AP2 ile etiketlenen

AP hücre dışı sodyum ve hücre içi potasyum konsantrasyonu artırılırken hücre içi sodyum ve hücre dışı potasyum konsantrasyonunu düşürülmesiyle elde edilmiştir.

Biyolojik uygunluğu yüksek HH modeli temelli benzetim uygulamamızda yukarıda da verilen bazı örnek uygulamarda olduğu gibi yapılarak laboratuvar ortamına gerek duyulmadan birçok farklı uygulamanın gerçekleştirilebileceğini düşünmekteyiz. Bu tür benzetim uygulamalarının nörobilimde yapılacak çalışmalara oldukça faydalı araçlar olabileceği görülmektedir.

5. KAYNAKLAR

- [1] Dayan P. ve Abbott L. F., 2001, *Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems.*: MIT Press.
- [2] Hodgkin A. L. , 1958, "Ionic Movements and Electrical Activity in Giant Nerve Fibres," *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, vol. 148, no. 930, pp. 1-37.
- [3] Hodgkin A. L. ve Katz B., 1949, "The effect of temperature on the electrical activity of the giant axon of the squid," *J Physiol.*, vol. 108, no. 1, pp. 37-77.
- [4] Hodgkin A. L. and Huxley A. F., 1952, "A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve," *J Physiol.*, vol. 117, no. 4, pp. 500-544.
- [5] Fröhlich F., Bazhenov M., Iragui-Madoz V., ve Sejnowski T. J., 2008, "Potassium dynamics in the epileptic cortex: new insights on an old topic," *Neuroscientist*, vol. 14(5), pp. 422-33.
- [6] Chen Y. H., Lin C. H., Lin P. L., ve Tsai M. C., 2006, "Cocaine elicits action potential bursts in a central snail neuron: The role of delayed rectifying K⁺ current," *Neuroscience*, vol. 138, no. 1, pp. 257-280.
- [7] Hlubek M. D. ve Cobbett P., 2000, "Differential effects of K⁺ channel blockers on frequency-dependent action potential broadening in supraoptic neurons," *Brain Research Bulletin*, vol. 53(2), pp. 203-209.

- [8] Somjen G. G., 1979, "Extracellular Potassium in the Mammalian Central Nervous System," *Annual Review of Physiology*, vol. 41, pp. 159-177.
- [9] Kager H., Wadman W. J., and Somjen G. G., 2002, "Conditions for the Triggering of Spreading Depression Studied With Computer Simulations," *J Neurophysiol*, 88(5), pp. 2700-2712.
- [10] Hodgkin A. L and Katz B., 1949b, "The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid", *J Physiol.*, 108(1), pp. 37-77.
- [11] Adrian R. H., 1956, The effect of internal and external potassium concentration on the membrane potential of frog muscle, *J Physiol.*, 133(3), 631-658.
- [12] Hille B., 2001, *Ionic channels of excitable membranes*, 3rd ed. USA: Sinauer Associates.
- [13] Webb, D. A., 1939, The sodium and potassium content of sea water. *J. exp. Biol.*, 16:178-183.
- [14] Webb, D. A., 1940, Ionic regulation in *Carcinus maenas*. *Proc. Roy. Soc., B* 129:107-135.
- [15] Barreto E. and Cressman J. R., 2011, "Ion Concentration Dynamics as a Mechanism for Neuronal Bursting," *J Biol Phys*, vol. 37, pp. 361-37.
- [16] Hodgkin A. L and Huxley A. F., 1952b, "The components of membrane conductance in the giant axon of Loligo," *J Physiol.*, vol. 116, no. 4, pp. 473-496.
- [17] Schmid G., Goychuk I., ve Hänggi P., 2001, "Stochastic resonance as a collective property of ion channel assemblies," *Europhys.*, vol. 56(1), pp. 22-28.
- [18] Baker P. F., Hodgkin A. L. ve Shaw T. I., 1962, "The effects of changes in internal ionic concentrations on the electrical properties of perfused giant axons," *J Physiol.*, vol. 164, no. 2, pp. 355-374.