

HİPERPOLARİZASYON SONRASI POTANSİYELİN FARE, SIÇAN VE HELİX ASPERSA'NIN BAZI SİNİR HÜCRELERİNDE ELEKTRİKSEL SİNYAL OLUŞUMUNDAKİ ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI

Ramazan Bal^{@1}

Investigation of the Role of Afterhyperpolarization Potential in the Formation of the Electrical Signals in Some Brain cells of Mouse, Rat and Helix Aspersa

Özet: Bu çalışmada çift ve keskin uçlu mikroelektrot ile patch clamp metodları kullanılarak fare cochlear çekirdeği, sıçan Colliculus inferiore'nın ve Helix aspersa'nın subözafagiyal ganglion'unda bulunan sinir hücrelerinin hücre içi membran kayıtları in vitro olarak ölçüldü. Bu sinir hücrelerinde hiperpolarizasyon sonrası potansiyelin (AHP), hızlı (f-AHP), orta (m-AHP) ve yavaş (s-AHP) olmak üzere üç fazdan oluştuğu ve bazen de depolarizasyon sonrası potansiyelin (ADP) oluştuğu belirlendi. Hiperpolarizasyon sonrası derinliğinin, sinir hücresinin tipine bağlı olarak değiştiği (25 mV kadar büyük olabildiği) gözlemlendi. Hiperpolarizasyon sonrası potansiyelin olası fizyolojik rolü, membranın katot akım enjeksiyonu öncesi anot akımla hiperpolarize edilerek araştırıldı. Sonuç olarak, anot akım uygulamasının, sinir hücrelerinin meydana getirdiği ateşleme patternlerinde değişime neden olduğu gözlemlendi.

Anahtar Kelime: Biyofizik, elektrofizyoloji, mikroelektrot, in vitro

Summary: In this study, using the double and sharp microelectrodes and patch clamp techniques, intracellular recordings were performed in the neurons of mice cochlear nucleus, rat inferior colliculus and subesophagial ganglia of Helix aspersa in vitro. In these neurons, after hyperpolarization potential (AHP) consisted of fast (f-AHP), medium (m-AHP) and slow (s-AHP) phases. Occasionally, after depolarization potential (ADP) was observed. The amplitude of the AHP varied depending upon the types of cells (could be as big as 25 mV). The possible role of the AHP was investigated by enjecting hyperpolarizing currents before depolarizing neurons. Consequently, it was observed that preconditioning hyperpolarizing current caused the firing patterns of the neurons

Key Words: Biophysics, electrophysiology, microelectrode, in vitro

Giriş

Aksiyon potansiyeli (AP) sonrasında sinir hücresinde oluşabilen hiperpolarizasyon sonrası potansiyel (AHP), zar dinlenim potansiyelinden daha negatif bir potansiyel olup, hücre ateşleme mekanizmasında önem taşımakta ve hücresel işlem hızı ile etkinliğini tayin etmektedir (Storm, 1987; Storm, 1988). AHP'nin, akson terminallerinde nörotransmitterlerin salgılanmasını ve sinir hücrelerinde tekrarlı AP oluşumunu kontrol ettiği bildirilmiştir (Klein ve ark., 1980). Ayrıca bu potansiyel, özellikle hiperpolarizasyona duyarlı iyon kanallarının aktivitesini değiştirdiği için önemlidir. Örneğin A-potasyum kanallarının, membran potansiyeline karşı özel bir duyarlılığı vardır ve hücre tipine bağlı olarak değişkenlik göstermekle birlikte, yaklaşık -50 mV zar potansiyelinde, A-kanalları tamamen inaktif hale geçer. Diğer taraftan bu potansiyellerden daha negatif potansiyellerde A-kanalları aktivasyona hazır hale gelir (Bal ve ark, 2001). Bu durumda membran depolarize edilirse potasyum A-akımının ak-

tivasyonuna neden olacağından hücrelerin ateşleme patternlerini değiştirir (Bal, 1998). Yine düşük eşik değerli geçici kalsiyum akımının da benzer şekilde membran potansiyeline duyarlılığı bildirilmiştir (Llinas ve Sugimori, 1980). İnhibitör postsinaptik potansiyelleri (IPSP) ve AHP, sinir hücrelerinin potansiyelini istirahat zar potansiyelinden daha negatif yaparak kanalların aktivasyon ve inaktivasyon dengesini etkiler ve sinir hücrelerin bilgi kodlamada kullanılan cevap patternlerini değiştirir (Rudy, 1988).

Aksiyon potansiyelinin repolarizasyonunu oluşturan iyon akımları aynı zamanda AHP oluşumuna da kısmen katılmaktadır. Çünkü AHP'nin ilk komponenti repolarizasyonun bir parçası olarak değerlendirilir (Storm, 1987; Storm, 1988). Memeli sinir hücrelerinin de içinde yer aldığı çoğu sinir hücrelerinde AP'nin repolarizasyon döneminden ve AHP meydana gelişinden çoğunlukla gecikmiş düzeltici potasyum akımı (KDR, IK) sorumlu tutulmuştur (Hodgkin ve Huxley, 1952; Traub ve Llinas, 1979). Memeli sinir hücrelerinde, AHP'ı hangi

iyonik akımın oluşturduğu yeterince test edilmemiştir. Hipokampusta yer alan piramid hücrelerinde AP'nin repolarizasyonu ve AHP meydana gelmesi için, kalsiyum ile aktifleşen potasyum akımı ile (IC) A-akımının (IA) beraber çalıştığı bildirilmiştir (Storm, 1987). Kurbağaların sempatik gangliyon sinir hücrelerinde, repolarizasyon ve AHP oluşumunda, IK değil IC sorumlu olduğu bildirilmiştir (Adams ve ark, 1982). Sıçan gangliyon sinir hücrelerinde ise repolarizasyon ve AHP oluşumunda A-potasyum akımı sorumludur (Belluzzi ve ark, 1985). Çok belirgin olarak sınırları çizilememekle birlikte ard arda birbirini takip eden AHP'lerin hızlı (f-AHP), orta (m-AHP) ve yavaş (s-AHP) olmak üzere üç komponenti tanımlanmıştır (Janahmadi, 1996; Storm, 1987).

Bu çalışmada, değişik sinir preparatlarında (Helix aspersa gangliyon, collicular inferiore ve cochlear çekirdekte bulunan sinir hücreleri) AHP komponentlerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi amaçlandı. Ayrıca AHP'nin bilgi kodlamada kullanılan ateşleme patternlerinin oluşumundaki rolü, zar dinlenim potansiyeli değiştirilerek araştırıldı.

Materyal ve Metot

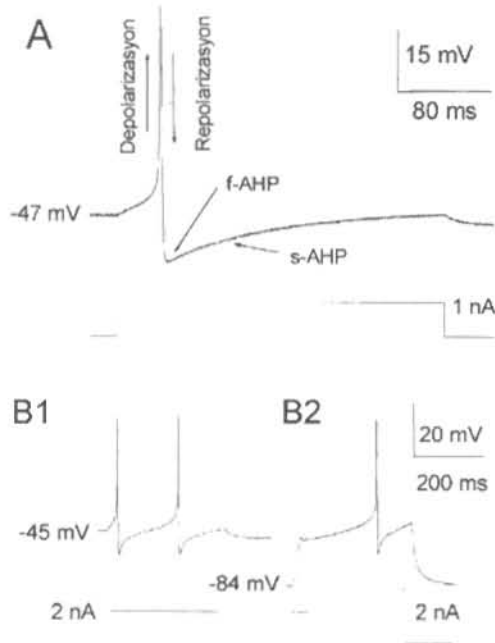
Bu çalışmada, fare, sıçan ve Helix aspersa sinir hücrelerinin hücre içi membran kayıtları çift ve keskin uçlu elektrot ile patch clamp metodları kullanılarak ölçüldü (Bal ve ark, 2000, Bal ve ark, 2001; Bal ve Oertel, 2000). Deneylerde kullanılan bütün kimyasal maddeler Sigma firmasından temin edildi.

Helix aspersa sinir hücrelerinden çift elektrot tekniği ile kayıt: Sekiz adet Helix aspersa (3-5 g), Blades Biological (İngiltere) şirketinden temin edildi. Diseksiyon tahtası üzerine bacaklarından gergin şekilde tespit edilen hayvanın, gangliyonlardan oluşan beyni, aorta ile birlikte çıkartıldıktan sonra ince iğneler ile sinir uçlarından tahtaya tespit edildi. Subözafagiyal gangliyonun üzerinde yer alan çift kat zar küçük forsepsler ile yırtılarak sinir hücreleri açığa çıkartıldı. Daha sonra gangliyon, Ringer solüsyonu (80 mM NaCl, 4 mM KCl, 5 mM MgCl₂, 10 mM CaCl₂, 10 mM glukoz, ve 5 mM HEPES olacak şekilde hazırlanan) içerisinde mekanik olarak oluşturabilecek hasarların etkisinden kurtulabilmesi için bir saat bekletildi. Solüsyonun pH'sı TRISMA base ile 7.4'e ayarlandı. Osmolaritesinin 212 ile 216 arasında olmasına özellikle dikkat edildi. İlaç uygulanacağı zaman solüsyonun ozmolaritesi NaCl konsantrasyonu azaltılarak dengelendi.

Çift elektrot ile hücre kaydı için, birisi membran voltajını kaydedecek, diğeri ise akımı hücre içine en-

jekte edecek iki elektrot kullanıldı. İç yüzeylerinde bir flaman bulunan elektrotların dış çapları 1 mm ve iç çapları 0.58 mm idi. Elektrotlar, yatay puller kullanılarak deneyden kısa süre önce hazırlandı ve içlerine 3 M KCl kondu. Hazırlanan elektrot ucu, yaklaşık 1mm çapında olup, rezistansı, 3 M KCl solüsyonu kullanılarak 1-6 MW olarak ölçüldü. Oluşan kapasitansı azaltmak için elektrotlar Sylgard ile kaplandı. Olympus marka bir mikroskop ile 40'luk objektif büyütmesinde hedef hücre tespit edildikten sonra iki elektrot ile sinir hücresine girilerek kayıt işlemlerine başlandı. Hücre içi kayıtlar, Axoclamp-2A amplifier (Axon) ile oda sıcaklığında yapıldı. Elde edilen veriler 2000 Hz'de low pass filtre'den geçirilerek Analog/Digital dönüştürücü ile 16 KHz'lik bir frekansta örnekleme yapıldı. Her deney sonrası elektrot ucu potansiyeli kaydedildi ve oluşan mikroelektrod uç potansiyeli ± 5 mV'dan büyük ise sonuçlar analizlerde kullanılmadı.

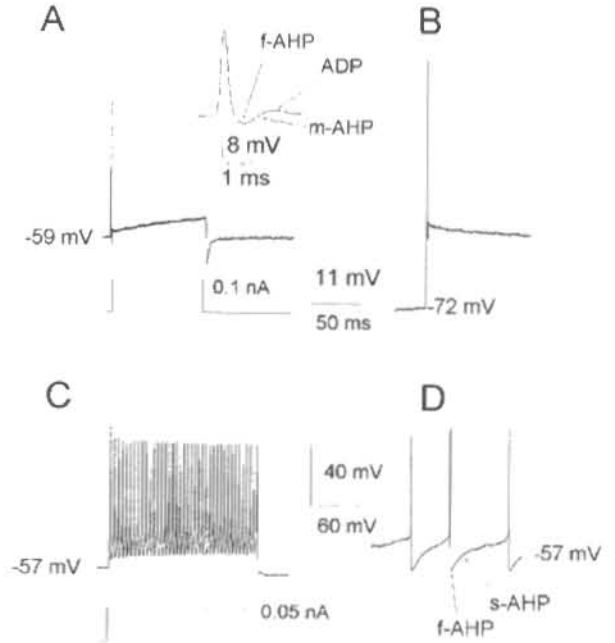
Collicular inferiore sinir hücrelerinden keskin uçlu elektrot tekniği ile kayıt: Çalışmada 11-17 günlük 20 adet erkek ve dişi Wistar Albino sıçan kullanıldı. Hayvanların başı kesildikten sonra, baş kısımları beyinde devam eden aktiviteyi düşürerek oksijen ve glukoz tüketimini azaltmak ve dolayısıyla beyin sinir hücrelerinde meydana gelebilecek hasarı en aza indirmek için önceden +4 OC'ye soğutulmuş olan yapay beyin sıvısı (aCSF) içerisine kondu. Yapay beyin sıvısı; 124 mM NaCl, 5 mM KCl, 1.2 mM KH₂PO₄, 2.4 mM CaCl₂, 1.3 mM MgSO₄, 26 mM NaHCO₃ ve 10 mM glukoz içerecek şekilde hazırlandı. Yapay beyin sıvısının pH'sını 7.4'te tamponlamak için %95 O₂ ve %5 CO₂ ile doyuruldu. Soğuk tutulmasının nedeni ise. Colliculus inferiore'du da içerecek şekilde küçük bir beyin bloku çok suratlı bir şekilde çıkartıldı ve aCSF (+4 OC) içeren vibrotom ile 300 mm kalınlığında kesildi. Kesitler olası mekanik hasarların tamir edilmesi için bir saklama kabında bir saat bekletildi. Kesitler, Oertel (1983) tarafından dizayn edilmiş kayıt odasına bırakılarak, dakikada 6-7 ml hızda aCSF solüsyonu ile perfüze edildi. %95 O₂ ve %5 CO₂ gaz karışımı, aCSF içine sürekli olarak verilerek duyurulmaya çalışıldı. Helix aspersa preparatında hücreleri birbirinden ayırımı ve hedef hücrenin tayini yapıldı. Ancak colliculus inferiore kesitlerinde hücreleri görmeden canlı hücre bulunmaya çalışıldı. Yukarıda anlatıldığı gibi aynı tür cam malzemeden yatay puller kullanarak mikroelektrotlar hazırlandı. Farklı olarak elektrodun ucu çok daha ince olup, pipet içi solüsyonu bırakıldığında uç direncinin 140-180 MW olduğu belirlendi. Kayıt için 2 M potasyum asetat içerisinde hazırlanmış %2'lik biyosaytin solüsyonu pipet solüsyonu olarak kullanıldı. Verilerin bilgisayara kay-



Şekil 1. Helix aspersa F77 sinir hücresinde akım enjeksiyonlarına cevaben oluşan AP ve AHP. A: Dinlenme zar potansiyeli -47 mV olan sinir hücresi $+1$ nA'na yanıt olarak oluşan bir AP oluşturdu ve f-AHP'nı (10 mV büyüklüğünde) s-AHP takip etti. B1: $+2$ nA akım, iki AP oluşturdu. Aynı sinir hücresine anot akımlar vererek dinlenme zar potansiyeli -84 mV'a kaydırıldıktan sonra ve sonra akım miktardaki akım injekte edildiğinde uyarının sonunda sadece bir AP ateşlendi.

dedilmesi yukarıda anlatıldığı gibi yapıldı.

Cochlear çekirdek sinir hücrelerinden patch clamp tekniği ile kayıt: Dokuz adet ICR cinsi fare (17-21 günlük) bu çalışmanın materyalini oluşturdu. Hayvanların başı kesildikten sonra daha sonra başları, 130 mM NaCl, 3 mM KCl, 1.2 mM KH_2PO_4 , 2.4 mM CaCl_2 , 1.3 mM MgSO_4 , 3 mM HEPES ve 10 mM glukoz (%95 O_2 ve %5 CO_2 ile doyurulan) içeren aCSF içerisine konuldu. Cochlear çekirdeğin, beyin sapına birleşik olarak di-seksiyonu yapıldı ve vibrotom ile 175 mm kalınlığında kesitler alındı. Cochlear çekirdeği içeren kesitler kayıt odasına alınarak inverted mikroskop (Zeiss, X63 suya girebilen lens kullanarak) ile incelendi. Cochlear çekirdekte değişik morfoloji ve biyofiziksel özellikteki hücreler, birbirinden konumlarına ve ateşleme patternlerine göre ayırt edildi. Hedef hücre seçildikten sonra hücre içi kayıt almak için tüm hücre patch clamp konfigürasyonu elde edildi. Axopatch 200A amplifier'ı (Axon) kullanılarak kayıtlar alındı. Analog kayıtlar $5-10$ KHz'de filtre edildikten sonra veriler $10-40$ KHz fre-

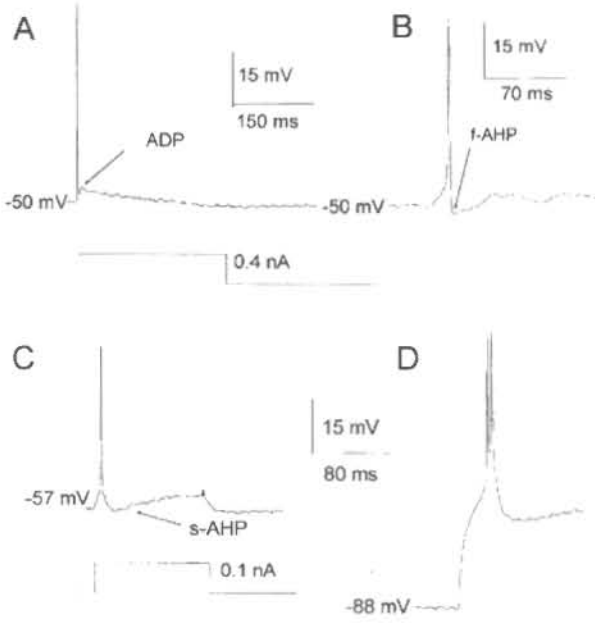


Şekil 2. Octopus ve stellate sinir hücrelerinde AP ve AHP. A: Octopus sinir hücreleri 0.1 nA akıma yanıt olarak uyarının başında sadece bir AP'i ateşledi. Yanıtın ilk kısmı büyütülerek sağ üst köşede ayrıntılı olarak gösterilmiştir. Sırası ile f-AHP, m-AHP ve ADP gözlemlendi. B: Aynı octopus sinir hücresinde anot akım enjeksiyonu ile oluşturulan -72 mV'luk dinlenme zar potansiyelinden ateslenen AP görülmektedir. C: Stellate hücresinin 0.05 nA akıma ile ateşlenen AP'leri görülmektedir. D: Spontan olarak gelişen AP sonrası f-AHP ve s-AHP görülmektedir.

kanslarda dijital sisteme dönüştürülerek bilgisayarda kaydedildi. Seri dirençlerin büyük bir kısmı (%95) özel devrelerle düzeltilti. Sonuçlar, ortalama \pm standard hata (N = sinir hücre sayısı) ($\bar{x} \pm Sx, (N)$) olarak verildi.

Bulgular

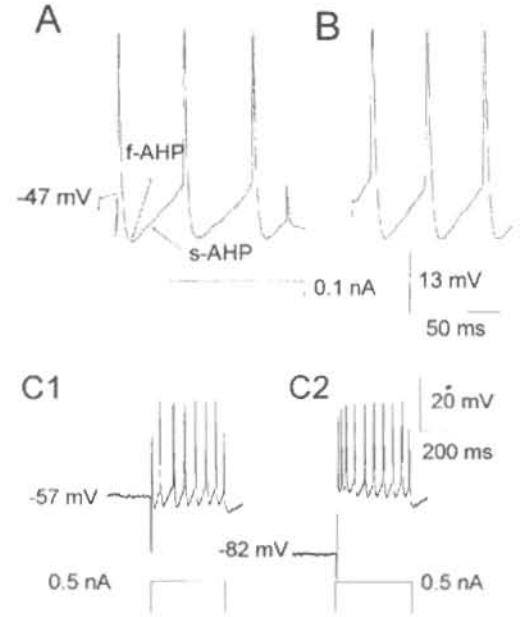
Helix aspersa sinir hücrelerinde AHP: Bu çalışmada, 8 farklı Helix aspersa'nın F77 sinir hücresinden hücre içi kayıtlar alındı. Bunlardan üç hücre spontan olarak AP meydana getirdi ve tüm hücreler pozitif akım enjekte edildiği zaman AP ateşlendi. F77 hücrelerinde sadece f-AHP ve s-AHP şekilleri gözlemlendi. Hiperpolarizasyon sonrası potansiyelinin yüksekliğinin (zar dinlenme potansiyeli ile AHP'nun en negatif değeri) 7 ila 14 mV arasında değiştiği (11 ± 0.7 mV ($N=8$)) gözlemlendi. AHP'nun F77'de ateşleme patterni oluşumundaki rolünü araştırmak için membran potansiyeli, anot (negatif) akımı kullanarak zar dinlenme potansiyelinden daha negatif voltajlara kaydırıldı. Daha sonra AP ateşlemesi için aynı miktarda katot (pozitif) akımı enjekte edildi. Şekil 1B'de görüldüğü



Şekil 3. Colliculus inferiore'de yer alan onset ve adapting hücrelerinde AP ve AHP. A: 0.4 nA akıma yanıt olarak ateşlenen AP'ı, f-AHP ve sonra ADP takip etti. B: Fakat aynı hücrede spontan olarak gelişen AP sonrasında sadece f-AHP belirgin olarak gözlemlendi. C: Adapting sinir hücresi, 0.1 nA ile bir AP ateşledi ve sadece s-AHP belirgindi. D: Aynı hücrede dinlenme zar potansiyelinin anot akımıyla -88 mV'a kaydırılmasından sonra AP complex bir yapıya büründü.

gibi AP'nin sayısının azaldığı ve uyarının başında değil de sonlarına doğru oluştuğu gözlemlendi.

Cochlear çekirdek sinir hücrelerinde AHP: Cochlear çekirdekte 4 octopus ve 5 stellate sinir hücresinden hücre içi kayıt alındı. Octopus hücreleri uyarı şiddeti ne kadar büyük olursa olsun sadece tek bir AP ateşledi (Şekil 2A) sırası ile f-AHP, ADP (depolarizasyon sonrası potansiyel) ve m-AHP fazlarına sahipti. Hiperpolarizasyon sonrası potansiyelin yüksekliği, 5 ± 0.6 mV (N=4) olarak bulundu. Hiperpolarizasyon sonrası potansiyelin fizyolojik rolünü araştırmak için, hücrenin zar dinlenme potansiyeli anot akımıyla negatif değerlere kaydırıldıktan sonra katot akımıyla ateşleme yapıldı ve AP potansiyel yüksekliğinin arttığı gözlemlendi. Stellate hücrelerinde, uyarılara cevap olarak AP repolarizasyonu sonrası AHP komponentleri gelişmesine zaman kalmadan, daha sonraki AP'nin ateşlendiği gözlemlendi (Şekil 2C). Fakat spontan olarak ateşlenen AP'nin f-AHP ve s-AHP komponentlerini içerdiği ve yapılan analizlerde spontan AHP'nin büyüklüğünün 25 mV'a kadar ulaştığı gözlemlendi (17 ± 2 mV (N=5)) (Şekil 2D).



Şekil 4. Colliculus inferiore'de yer alan regular hücresinin AP ve AHP. A: 0.1 nA ile ateşlenen AP ve f-AHP ve s-AHP görülmektedir. B: Spontan olarak ateşlenen AP. Dinlenme zar potansiyeli (C1) ve aynı sinir hücresinde -82 mV zar potansiyelinde (C1) 0.5 nA ile ateşlenen AP.

Colliculus inferiore'nin dış kabuğu sinir hücrelerinde AHP: Üç onset (Şekil 3A ve 3B), 6 adapting (Şekil 3C ve 3D) ve 5 regular (Şekil 4A, 4B ve 4C) sinir hücrelerinde AHP analizleri yapıldı. Onset hücresinde, akım enjeksiyonlarında ADP, spontan olarak ateşlemenin olduğu durumlarda ise f-AHP ve s-AHP gözlemlendi (Şekil 3A ve 3B). Spontan ateşleme olgularında, AHP'nin büyüklüğü 4 ± 0.3 mV (N=3) olarak bulundu. Onset hücrelerde, akım enjeksiyonu öncesi hiperpolarizasyonun etkisinin tespit edilemeyecek kadar az olduğu belirlendi. Adapting hücrelerde ise akım enjeksiyonları ile gelişen AP, s-AHP ve nadiren ADP gözlemlendi. Hiperpolarizasyon sonrası potansiyelinin yüksekliğinin az olduğu gözlemlendi (2 ± 0.2 mV (N=6)). Adapting şeklinde olan ateşleme patterni, anot akımı ile yapılan hiperpolarizasyon sonrası aynı miktardaki akıma burst patterni oluşturarak yanıt verdi. Regular sinir hücrelerinde, f-AHP ve s-AHP'nin açık bir şekilde temsil edildiği gözlemlendi. Hiperpolarizasyon sonrası potansiyelinin yüksekliğinin ateşleme patternini etkileyebileceği yükseklikte olduğu gözlemlendi (10 ± 0.5 mV (N=7)). (Şekil 4C ve 4D)

Tartışma ve Sonuç

Aksiyon potansiyel repolarizasyonunun ve AHP'nin, hücre tipine göre farklılıklar göstermekle beraber gecikmiş düzeltici potasyum akımı, A-akımı, kalsiyum ile aktifleşen potasyum akımlarının kombine katkıları ile oluştuğu bildirilmiştir (Golding ve ark, 1995; Golding ve ark, 1999; Smith, 1992; Wagner, 1994). Apamin, bal arısı zehirinden izole edilen bir toksindir ve SK ICa akımını seçici olarak bloke eder (Rudy, 1988). Küçük konduktanslı kalsiyum ile aktive olan potasyum akımının, colliculus inferiordeki regular ve F77 sinir hücrelerinde f-AHP oluşumuna katkısı olduğu rapor edilmiştir (Jannahadi, 1996). Octopus sinir hücrelerinde AP repolarizasyonu ve AHP'in gelişimin, büyük oranda Kv1 gen ailesinin oluşturduğu heteromultimerik potasyum kanallarının aracılık ettiği potasyum akımı ile ilgili olduğu ve tetraetilamonyum iyonuna duyarlı potasyum akımının çok az katkısının olduğu bildirilmiştir (Bal ve Oertel, 2000).

Bu sinir hücrelerinde, AHP olgusunun kantitatif olarak değerlendirmesi ve bu sinir hücre sinyallerinin kodlanmasındaki katkısı ilk defa bu çalışmada ele alındı ve AHP'in farklı kompartimanları karakterize edildi. AHP'nin yüksekliğine ve süresine bağlı olarak ateşleme pattern oluşumunda önemli rol aldığına inanılır (Goh ve Pennefather, 1987; Storm, 1987; Storm, 1988). AHP'nin sinyal kodlanması açısından biyofiziksel önemi, zar dinlenim potansiyelini daha negatif değerlere kaydırmasından ileri gelir. Bunun ateşleme patternlerinin oluşumundaki önemini, ilk kez Llinas ve Sugimori (1980) cerebellumun purkinje sinir hücrelerinde ve daha sonra Manis (1990), cochlear çekirdekte bulunan fusiform hücrelerinde ortaya koymuştur. Bu araştırmacılar katot akımı öncesinde hücre membranını anot akımıyla hiperpolarize ettiklerinde, ateşleme patterninin değiştiğini bildirmişlerdir. Sunulan çalışmada F77 sinir hücrelerinde görülen AHP yüksekliğinin fazla olduğu (7-14 mV) saptandı. Bu duruma göre fonksiyonel olarak AHP komponenti bu hücrelerde elektriksel sinyallerin şekillenmesine katkıda bulunur. Çünkü bu hücrede zar dinlenim potansiyelinden daha negatif potansiyellerde aktif hale geçen A-kanalları fazla bulunduğundan (Bal ve ark, 2001), AHP ile zar potansiyeli negatifleşerek ilk aksiyon potansiyelinin oluşması gecikir ve hücrede oluşan sinyalin patterni değişir. Sonuç olarak hücrenin uyarılabilirliğinin azalmasına yol açar. Benzer şekilde bu çalışmada, colliculus inferiorde un regular ve adapting sinir hücrelerinde de böyle bir etki belirgin olarak saptandı. Colliculus inferiorde sinir hü-

relerinde AHP'nin yüksekliğinin fazlalığı, fonksiyonel olarak önemli olması gerektiği şeklinde yorumlandı. Çünkü işitme sisteminde ses bilgilerinin kodlanması tamamen sinir hücrelerinin ateşleme patternlerine bağlıdır. Cochlear çekirdek gibi işitme sisteminin alt merkezlerinde elementlerine ayrılan ses bilgisi, colliculus inferiorde düzeyinde entegre edilerek sesin niteliği az da olsa çözümlendiği bilinmektedir (Rose ve ark., 1963). Bu bağlamda AHP, colliculus inferiorde bulunan sinir hücrelerinin ateşleme patternlerini değiştirerek bilgi kodlanmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Octopus sinir hücrelerinde ise AHP'nin yüksekliğinin fazla olmaması ve potasyum akımının birden fazla AP oluşumunu engellemesinden dolayı ateşleme patterni değişmemektedir. Bundan dolayı AHP'nin octopus sinir hücrelerinde sinyal oluşumunda etkin bir rolünün olmadığı sonucuna varıldı.

Membran hiperpolarizasyonu meydana getiren AHP, biyofiziksel açıdan iyon kanallarının kinetik özelliklerini değiştirdiğinden elektriksel sinyal oluşumunda belirleyici rol oynar (Blackburn ve Sachs, 1989; Young ve ark, 1988). Zar dinlenim potansiyeli normal olarak, AHP ile veya inhibitor postsinaptik potansiyel (IPSP) ile olmak üzere iki şekilde daha negatif değerlere kayabilir (Bal ve ark, 2001). Hiperpolarizasyon sonrası potansiyelin, iyon kanallarından en fazla A-potasyum ve düşük eşik değerli kalsiyum kanallarının inaktivasyonu kinetiğini etkilediğini bildirilmişlerdir (Llinas ve Sugimori, 1980; Bal ve ark, 2001). Membran potansiyeli dinlenme potansiyelinden daha negatif değere kayması ile daha fazla sayıda kanal aktivasyona hazır duruma gelir. In vivo şartlarda sinaptik yolla depolarize edilen böyle bir hücrede hiperpolarizasyona duyarlı iyon kanalları daha da etkinleşerek hücre sinyalinin değişmesine neden olur (Bal, 1998). Le Beua ve arkadaşları (1996) inhibitor nörotransmitterlerden olan g-aminobütirik asid (GABA) ve glisin hücrelerin ateşleme paterlerini belirgin olarak değiştirdiğini bildirmişlerdir. Llinas ve Sugimori (1980) ve Manis (1990)'ın bildirdiği gibi, AHP hücrelerin elektrofizyolojik ateşleme patternlerinin oluşumunda etkilidir. Ateşleme patternleri ise bilgi kodlamanın temel öğeleridir. Diğer ifade ile beyin tarafından, iç ve dış çevremizde meydana gelen değişikliklerin algılanması, işlenmesi ve bunlara karşı oluşabilecek yanıtların belirlenmesi için sinir hücreleri sinyal olarak AP ateşleme patternlerini kullanır. Her bir ateşleme patterni, farklı bilgileri kodlamak için kullanılır (Blackburn ve Sach, 1989; Rose ve ark, 1963; Young ve ark, 1988).

Kaynaklar

- Adams, P. R., Constanti, A., Brown, D. A. ve Clark, R. B. (1982). Intracellular Ca^{2+} activates a fast voltage-sensitive K^{+} current in vertebrate sympathetic neurones. *Nature* 296:746-9.
- Bal, R. (1998). Potassium currents in identified *Helix aspersa* neurones and in rat inferior colliculus neurones. PhD thesis. Newcastle University, UK.
- Bal, R., Janahmadi, M., Green, G. G. ve Sanders, D. J. (2001). Two kinds of transient outward currents, $I(A)$ and $I(A_{depol})$, in F76 and D1 soma membranes of the subesophageal ganglia of *Helix aspersa*. *J. Membr. Biol.* 179:71-8.
- Bal, R., Janahmadi, M., Green, G. G., ve Sanders, D. J. (2000). Effect of calcium and calcium channel blockers on transient outward current of F76 and D1 neuronal soma membranes in the subesophageal ganglia of *Helix aspersa*. *J. Membr. Biol.* 1 173:179-85.
- Bal, R. ve Oertel, D. (2000). Hyperpolarization-activated, mixed-cation current ($I(h)$) in octopus cells of the mammalian cochlear nucleus. *J. Neurophysiol.* 84:806-17.
- Belluzzi, O., Sacchi, O. ve Wanke, E. (1985). A fast transient outward current in the rat sympathetic neurone studied under voltage-clamp conditions. *J. Physiol.* 358:91-108.91-108.
- Blackburn, C.C. ve Sachs, M.B. (1989) Classification of unit types in the anteroventral cochlear nucleus: PST histograms and regularity analysis. *J Neurophysiol* 62:1303-1329.
- Goh, J. W. ve Pennefather, P. S. (1987). Pharmacological and physiological properties of the after-hyperpolarization current of bullfrog ganglion neurones. *J. Physiol.* 394:315-30.315-30.
- Golding, N. L., Robertson, D. ve Oertel, D. (1995). Recordings from slices indicate that octopus cells of the cochlear nucleus detect coincident firing of auditory nerve fibers with temporal precision. *J Neurosci.* 15:3138-3153.
- Golding, N. L., Ferragamo, M., ve Oertel, D. (1999). Role of intrinsic conductances underlying transient responses of octopus cells of the cochlear nucleus. *J Neurosci* 19:2897-2905.
- Hodgkin A.L. ve Huxley A.F. (1952). The components of membrane conductance in the giant axon of *Loligo*. *J Physiol*116:473-496.
- Janahmadi, M. (1996). Ionic currents in *Helix aspersa*. PhD thesis. Newcastle University, UK.
- Klein, M., Shapiro, E., ve Kandel, E. R. (1980). Synaptic plasticity and the modulation of the Ca^{2+} current. *J. Exp. Biol.* 89:117-57.
- Le Beau, F.E.N., Rees, A. ve Malmierca, M.S. (1996) Contribution of GABA- and glycine-mediated inhibition to the monaural temporal response properties of neurons in the inferior colliculus. *J Neurophysiol* 75:902-919.
- Llinas, R. ve Sugimori, M. (1980). Electrophysiological properties of in vitro Purkinje cell dendrites in mammalian cerebellar slices. *J. Physiol.* 305:197-213.
- Manis, P. B. (1990). Membrane properties and discharge characteristics of guinea pig dorsal cochlear nucleus neurons studied in vitro. *J. Neurosci.* 10:2338-2351.
- Oertel, D. (1983). Synaptic responses and electrical properties of cells in brain slices of the mouse anteroventral cochlear nucleus. *J. Neurosci.* 3:2043-2053.
- Rose, J.E., Greenwood, D.D., Goldberg, J.M. ve Hind, J.E. (1963) Some discharge characteristics of single neurones in the inferior colliculus of the cat. I. Tonotopical organisation, relation of spike counts to tone intensity and firing pattern of single elements. *J Neurophysiol* 26:294-320.
- Rudy, B. (1988). Diversity and ubiquity of K channels. *Neurosci* 25:729-49.
- Smith, P. H. (1992). Anatomy and physiology of multipolar cells in the rat inferior collicular cortex using the in vitro brain slice technique. *J Neurosci*12:3700-3715.
- Storm, J. F. (1987). Action potential repolarization and a fast after-hyperpolarization in rat hippocampal pyramidal cells. *J. Physiol.* 385:733-759.
- Storm, J. F. (1988). Temporal integration by a slowly inactivating K^{+} current in hippocampal neurons. *Nature.* 336:379-381.
- Traub, R. D. ve Llinas, R. (1979). Hippocampal pyramidal cells: significance of dendritic ionic conductances for neuronal function and epileptogenesis. *J. Neurophysiol.* 42:476-96.
- Young, E.D., Robert, J.M. ve Shofner, W.P. (1988) Regularity and latency of units in ventral cochlear nucleus, implications for units classification and generation of response properties. *J Neurophysiol* 60:1-29.
- Wagner, T. (1994). Intrinsic properties of identified neurones in the central nucleus of mouse inferior colliculus. *Neuroreport* 6:89-93.