

BİYOLOJİK NÖRAL AĞLARDA LATANS DİNAMİKLERİNİN ANALİZİ

Rukiye UZUN

Bülent Ecevit Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Elektrik Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalında

Doktora Tezi

Olarak Hazırlanmıştır

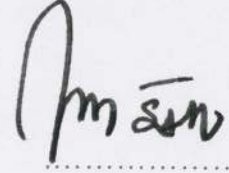
ZONGULDAK

Ocak 2014

KABUL:

Rukiye UZUN tarafından hazırlanan "BİYOLOJİK NÖRAL AĞLARDA LATANS DİNAMİKLERİNİN ANALİZİ" başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek, Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir. 24/01/2014

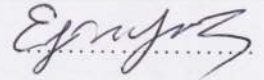
Başkan: Prof. Dr. Mahmut ÖZER (BEÜ)



Üye : Doç. Dr. Ertan ÖZTÜRK (BEÜ)



Üye : Yrd. Doç. Dr. Ergin YILMAZ (BEÜ)



Üye : Yrd. Doç. Dr. Umut ORHAN (CÜ)



Üye : Yrd. Doç. Dr. Okan ERKAYMAZ (BEÜ)



ONAY:

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



Prof. Dr. Şadi ŞEN
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”

RU

Rukiye UZUN

ÖZET

Doktora Tezi

BİYOLOJİK NÖRAL AĞLARDA LATANS DİNAMİKLERİNİN ANALİZİ

Rukiye UZUN

Bülent Ecevit Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mahmut ÖZER

Ocak 2014, 107 sayfa

Uyartım başlangıcından sonra ilk spayk latansı nöral fonksiyonların fizyolojisi için büyük önem taşımaktadır. Nöronlar girişleri hakkındaki bilgileri spayk trenlerine dönüştürerek iletmektedirler ve bu spayk trenlerinin zamanlaması da bilginin etkili bir şekilde kodlanmasında oldukça önemlidir. Nöral dinamiklerin temelini oluşturan rasgele süreçlerin ve belirsizliklerin, gürültü ile geciktirilmiş bozulma (NDD) denilen bir olgu olan ilk tepki süresine karşılık gelen zamanı arttırdığı gösterilmiştir.

Bu doktora tez çalışmasında öncelikle, stokastik iyon kanalları içeren biyofiziksel olarak daha gerçekçi olan bir Hodgkin-Huxley (H-H) nöron modelinin ilk spayk latansı üzerindeki gürültü ile geciktirilmiş bozulma etkisi (NDD) ve yinmeli ateşleme esnasındaki benzer etkileri araştırılmıştır. Bir stokastik H-H nöron modelinin ilk spayk zamanlamasındaki NDD etkisinin sadece eşik hemen üstündeki uyartımlar için oluştuğu gösterilmiştir. Eşik değere olan yakınlığın NDD etkisinin şiddetini belirlediği ve NDD etkisi oluştuğunda, hem latansın hem de zamansal salınımın büyük ölçüde arttığı tespit edilmiştir. Nöronun NDD etkisi

ÖZET (devam ediyor)

nedeniyle ilk spaykları düşük zamansal hassasiyetle ateşlediği ve buna bağlı olarak, eşik-üstü ateşleme bölgesinde nöronun ilk spaykları özensiz bir şekilde ateşlediği belirlenmiştir. Ayrıca, ilk spayk zamanlaması üzerindeki NDD etkisinin oluşumunda hem sodyum inaktivasyonun hem de potasyum aktivasyonunun önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Stokastik potasyum kanallarının sodyum kanallarına kıyasla bu etkiye daha fazla katkısı olduğu belirlenmiştir. Bunların yanı sıra; sıcaklık azalırken, NDD etkisinin azaldığı ve daha büyük gürültü şiddetlerinde (veya daha küçük hücre boyutlarında) ortaya çıktığı gösterilmiştir.

Son olarak, bu çalışmada, ölçeksiz nöral ağlar dikkate alınarak, gürültü ile geciktirilmiş bozulma etkisi ağ seviyesinde incelenmiştir. NDD etkisi zayıf ve orta kuplaj şiddetleri için oluşurken, güçlü kuplaj şiddetlerinde bağlantı topolojisine bakılmaksızın ortadan kalktığı gösterilmiştir. Başka bir ifadeyle, nöronlar arasındaki etkileşimin yapısı tüm ağın tepki süresini kısaltabilecek bir potansiyelde olduğu bulunmuştur. Ortalama bağlantı derecesini artırmanın da hızlı bir tepkiyi desteklediği, fakat bunun kuplaj şiddetindeki artıştan daha az etkili olduğu belirlenmiştir. Harici sinyal frekansının ilişki düzeyi bakımından, NDD etkisinin uygun bir uyartım frekansının seçimiyle azaltılabileceği gösterilmiştir. Ağ seviyesinde de gürültü ile geciktirilmiş bozulmanın oluşumunda potasyum kanal gürültüsünün sodyum kanal gürültüsüne göre daha baskın bir rol oynadığı bulunmuştur. Ayrıca sıcaklık arttıkça, NDD etkisinin arttığı ve daha düşük gürültü güçlerinde (ya da daha büyük bir hücre boyutlarında) ortaya çıktığı belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Nöron, İlk spayk latansı, Gürültü ile geciktirilmiş bozulma, Ölçeksiz ağlar

Bilim Kodu: 609.01.04

ABSTRACT

Ph. D. Thesis

ANALYSIS OF LATENCY DYNAMICS IN BIOLOGICAL NEURAL NETWORKS

Rukiye UZUN

Bülent Ecevit University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Electrical and Electronics Engineering

Thesis Advisor: Prof. Mahmut ÖZER

January 2014, 107 pages

First spike latency after stimulus onset is of great importance for the physiology of neural function. Neurons transmit information about their inputs by transforming them into spike trains, and the timing of these spike trains is in turn crucial for effectively encoding that information. Random processes and uncertainty that underly neuronal dynamics have been indicated to extend the time towards the first response in a phenomenon called noise-delayed decay (NDD).

In this doctorate thesis, we first investigate the noise-delayed decay effect on the first spike latency and similar effects during repetitive firing of a more biophysically realistic Hodgkin-Huxley (H-H) neuron model that includes stochastic ion channels. We show that the NDD effect on the first-spike timing of a stochastic H-H model occurs only for the stimuli which are just above threshold. It is determined that the nearness to the threshold determines the intensity of the NDD effect and when the NDD effect is present, both the latency and jitter increases substantially. This suggests that the neuron fires the first-spikes with low temporal precision due to the NDD effect. Therefore, it is determined that neuron fires the first-spikes

ABSTRACT (continued)

imprecisely in suprathreshold regime. Furthermore, we show that both the sodium inactivation and potassium activation play a key role on the appearance of the NDD effect in the first-spike timing. It is determined that stochastic potassium channels, as compared to sodium channels, contribute most to these effects. Besides, it is demonstrated that the NDD effect decreases and emerges for bigger noise strengths (or smaller cell sizes) as the temperature decreases.

Finally, in this work, we study the noise-delayed decay phenomenon at the network level, in particular by considering scale-free neuronal networks. We demonstrate that the NDD effect exists for weak and intermediate coupling strengths, whereas it disappears for strong coupling strength regardless of the connection topology. In other words, it is founded that the scale-free interaction structure amongst neurons has the potential to shorten the response time of the entire network. We determine that increasing the average degree also favor a fast response, but it is less effective than increasing the coupling strength. In terms of the relevance of the frequency of the external signal, we show that the NDD effect can be decreased with a proper choice of stimulus frequency. We find that potassium channel noise also plays a more dominant role in the occurrence of noise-delayed decay than sodium channel noise at network level. We also determined that the NDD effect increases and emerges for smaller noise strengths (or larger cell sizes) as the temperature increases.

Keywords: Neuron, First spike latency, Noise delayed decay, Scale free networks

Science code: 609.01.04

TEŞEKKÜR

Biyolojik nöral ağlarda latans dinamiklerinin incelendiği bu tez çalışmasını, bana öneren ve çalışmanın her aşamasında gerek bilgi ve tecrübelerini gerekse manevi desteğini benden esirgemeyen, önerileriyle ufkumu açan, idari görevindeki yoğunluğuna rağmen değerli zamanını bana ayıran danışmanım ve saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Mahmut ÖZER'e,

Tezin ortaya çıkmasında değerli katkılarını esirgemeyen tez komitesi üyelerinden Doç. Dr. Ertan ÖZTÜRK'e ve Yrd. Doç. Dr. Muhammet UZUNTARLA'ya,

Tez çalışmam boyunca yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Ergin YILMAZ' a ve Prof. Dr. Matjaz PERC' e, Yrd. Doç. Dr. Ayşe Bengü SÜNBÜL' e ve yakın arkadaşlarıma,

Ayrıca benim bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve üzerimdeki haklarımı hiçbir zaman ödeyemeyeceğim babam Hüseyin UZUN, annem Ayşe UZUN, abim Fahrettin UZUN, eşi Gülşen UZUN ve en önemlisi biricik kardeşim Bahattin UZUN' a teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xvii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xix
BÖLÜM 1 GİRİŞ	1
BÖLÜM 2 SİNİR HÜCRESİNİN FİZYOLOJİSİ	7
2.1 SİNİR HÜCRESİNİN TEMEL BİLEŞENLERİ	7
2.1.1 Morfoloji	7
2.1.2 Hücre Zarı ve İyon Kanalları	8
2.1.3 Hücre Zarının Elektriksel Özellikleri	10
2.1.4 Sinapslar	11
2.1.5 Aksiyon Potansiyeli Oluşumu ve Yayılımı	12
2.1.6 Nöronal Gürültü	14
BÖLÜM 3 MODEL VE YÖNTEMLER	19
3.1 NÖRON MODELLERİ	20
3.1.1 Hodgkin-Huxley Nöron Modeli	20
3.1.2 Stokastik Hodgkin-Huxley Nöron Modeli	24
3.2 KARMAŞIK AĞ TOPOLOJİLERİ	26

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

	<u>Sayfa</u>
3.2.1 Ölçeksiz Ağ Modeli	26
3.3 YÖNTEMLER.....	34
3.3.1 Ateşleme Zamanlamalarının Bulunması	34
3.3.2 Latans Dinamiklerinin Ölçülmesi	35
 BÖLÜM 4 YAPILAN ÇALIŞMALAR	 35
 4.1 STOKASTİK HODGKİN-HUXLEY NÖRON MODELİNDE LATANS DİNAMİKLERİ	 38
4.1.1 Periyodik Uyartım Parametrelerinin Etkisi	38
4.1.2 İyon Kanallarının Bağlı Etkileri.....	44
4.1.3 Harici Gürültünün Etkisi	49
4.1.4 Kanal Bloklamanın Etkisi	51
4.1.5 Sıcaklığın Etkisi	58
4.1.6 Yinemeli Ateşleme Karakteristikleri.....	63
4.2 ÖLÇEKSİZ BİYOLOJİK NÖRAL AĞDA LATANS DİNAMİKLERİ	71
4.2.1 Periyodik Uyartım Parametrelerinin Etkisi	72
4.2.2 Ortalama Bağlantı Derecesinin Etkisi	75
4.2.3 Kuplaj Şiddetinin ve Ağın Büyüklüğünün Etkisi.....	77
4.2.4 İyon Kanallarının Bağlı Etkisi.....	79
4.2.5 Kanal Bloklamanın Etkisi	81
4.2.6 Sıcaklığın Etkisi	90
 BÖLÜM 5 SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	 93
 KAYNAKLAR.....	 97
 ÖZGEÇMİŞ.....	 107

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
2.1 Dört farklı sinir hücresine ait morfoloji örnekleri.....	8
2.2 Hücre zarı ve gerilim kontrollü iyon kanalının yapısı	9
2.3 Hücre membranı ve elektriksel eşdeğer şeması	11
2.4 Tipik bir aksiyon potansiyelin evreleri.	13
2.5 Tek bir iyon kanalından kaydedilen akımın zamanla değişimi: Patch kenetleme tekniği kullanılarak hücre zar gerilimi 0 mV' a sabitlenmiştir. Kanal açık olduğunda yaklaşık 3 nA lık bir akım oluşmaktadır (aşağı yönlü). Eğrilerdeki küçük dalgalanmalar termal gürültüden kaynaklanmaktadır	16
2.6 Farklı membran alanına sahip nöronların sadece kanal gürültüsünün etkisiyle oluşturdukları ateşlemeler: a) 1 μm^2 , b) 3 μm^2 c) 9 μm^2 , d) 36 μm^2 , e) 72 μm^2	17
3.1 Hodgkin-Huxley modelinde membranın elektriksel eşdeğer devresi.	21
3.2 Erdős-Rényi ve Watts-Strogatz modellerinin şematik gösterimi.....	28
3.3 Erdős-Rényi ve Watts-Strogatz modellerinin bağlanabilirlik dağılımları. a) 10000 adet düğümden oluşan Erdős-Rényi ağ modeli için farklı pER değerlerinde bağlanabilirlik dağılımı $P(k)$ ' nin değişimi. $pER = 0.006$ (yuvarlak), $pER = 0.001$ (kare), $pER = 0.0015$ (baklava şekli) b)10000 adet düğümden oluşan Watts-Strogatz modeli için farklı pWS değerlerinde bağlanabilirlik dağılımı $P(k)$ ' nin değişimi ($k = 6$). $pWS = 0$ (yuvarlak), $pWS = 0.1$ (kare), $pWS = 0.3$ (baklava şekli)	29
3.4 a) Barabási-Albert ağının bağlanabilirlik dağılımı. 300000 düğümden oluşan ağ için farklı m ve m_0 değerlerinde $P(k)$ ' nin değişimi. $m_0=m=1$ (yuvarlak), $m_0=m=3$ (kare), $m_0=m=5$ (baklava dilimi), $m_0=m=7$ (üçgen). Kesikli çizginin eğimi $\gamma=2.9$. b) $m_0=m=5$ için farklı sistem büyüklüklerinde $P(k)$ ' nin değişimi. $N = 100\ 000$ (yuvarlak), $N = 150\ 000$ (kare), $N = 200\ 000$ (baklava dilimi). Küçük resim $t_1=5$ ve $t_2=95$ anında ağa katılan iki düğümün bağlantı sayısının zamana bağlı değişimini göstermektedir.....	31

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
3.5 Ölçeksiz ağ oluşumu	32
3.6 Ateşleme anlarının tespit edilişi	34
3.7 Spayk latansının şematik gösterimi	35
4.1 Sabit genlikli eşik-üstü periyodik uyartımın frekansı ile latans dinamiklerinin membran alanına göre değişimi ($A = 4.0 \mu A/cm^2$): a) Ortalama Latans, b) Zamansal salınım.	40
4.2 Sabit frekanslı eşik-üstü periyodik uyartım durumunda ortalama latansın uyartım genliği (A) ve membran alanına (S) göre değişimi ($f = 20 Hz$).	42
4.3 Dört farklı membran alan değeri için 1000 deneme ile elde edilen ilk spayk zaman histogramları ($A = 4 \mu A/cm^2$, $f = 20 Hz$): a) $S = 12000 \mu m^2$ b) $S = 1200 \mu m^2$ c) $S = 120 \mu m^2$ d) $S = 2 \mu m^2$	43
4.4 Farklı eşik-üstü periyodik uyartım frekansları için ortalama latansın bağlı sapmasının membran alanına göre değişimi ($A = 4 \mu A/cm^2$).	44
4.5 18 Hz' lik bir uyartım frekansında membran alanına bağlı olarak her bir iyon kanalının latans istatistiklerindeki bağlı etkileri a) Ortalama latans b) Zamansal salınım.	46
4.6 142 Hz' lik bir uyartım frekansında membran alanına bağlı olarak her bir iyon kanalının latans istatistiklerindeki bağlı etkileri a) Ortalama latans b) Zamansal salınım.	47
4.7 Sadece sodyum iyon kanal gürültülü yarı stokastik modelde iki farklı membran alanı için elde edilen ilk spayk zaman histogramları ($A = 4 \mu A/cm^2$, $f = 20 Hz$) a) $S = 12000 \mu m^2$ b) $S = 120 \mu m^2$	48
4.8 Sadece potasyum iyon kanal gürültülü yarı stokastik modelde $S = 1.2 \mu m^2$ ' lik membran alanı için elde edilen ilk spayk zaman histogramı ($A = 4 \mu A/cm^2$, $f = 20 Hz$).	49
4.9 Farklı membran alanları için latans dinamiklerinin dış gürültünün varyansına (D) bağlı olarak değişimi ($A = 4 \mu A/cm^2$, $f = 20 Hz$): a) Ortalama latans b) Zamansal salınım.	50

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

No	Sayfa
4.10 Farklı potasyum kanal bloklama oranları için membran alanına karşın latans istatistiklerinin değişimi ($A = 4 \mu A/cm^2$, $f = 20 Hz$, $\chi Na = 1$): a) Ortalama Latans b) Zamansal salınım.	54
4.11 Farklı sodyum kanal bloklama oranları için membran alanına karşılık latans istatistiklerinin değişimi ($A = 4 \mu A/cm^2$, $f = 20 Hz$, $\chi K = 1$): a) Ortalama Latans b) Zamansal salınım.	57
4.12 Farklı sıcaklık değerleri için latans istatistiklerinin membran alanına göre değişimi $A = 4 \mu A/cm^2$, $f = 20 Hz$: a) Ortalama Latans b) Zamansal salınım.	60
4.13 İyon kanallarının latans istatistiklerine bağlı katkıları: membran alanına göre ortalama latansın değişimi ($A = 4 \mu A/cm^2$, $f = 20 Hz$) a) $T = 3 ^\circ C$, b) $T = 6 ^\circ C$, c) $T = 7 ^\circ C$	62
4.14 Stokastik Hodgkin-Huxley nöron modelinin ateşleme karakteristikleri. Uyartım frekansına karşılık ($A = 4 \mu A/cm^2$) a) Ortalama ateşleme hızının değişimi b) Spyaklar arası zaman aralığının (ISI) değişimi.	64
4.15 Uyartım frekansına göre eşik-üstü uyartımın eşik frekans sınır değerlerinde ateşleme frekans karakteristiğinin değişimi ($A = 4 \mu A/cm^2$): a) Alt eşik frekans sınır değeri yakınlarında b) Üst eşik frekans sınır değeri yakınlarında.	66
4.16 Yarı stokastik nöron modelinde (deterministik potasyum ve stokastik sodyum kanalı) uyartım frekansına karşılık ateşleme frekansının değişimi ($A = 4 \mu A/cm^2$): a) Alt sınır eşik değeri yakınında b) Üst eşik değeri yakınında.	68
4.17 Membran alanına karşılık ateşleme paternindeki sapma ($A = 4 \mu A/cm^2$): a) Stokastik model (Sodyum ve Potasyum iyon kanallarının her ikisi de stokastik) b) Yarı-stokastik model (Sodyum iyon kanalları stokastik, potasyum iyon kanalları deterministik).	70
4.18 Ölçeksiz ağ modeli.	71
4.19 Ölçeksiz ağda eşik-üstü periyodik bir uyartıma maruz kalmış 200 nöronun tarafından üretilen ilk spyakların zaman-uzamsal dağılımı ($A = 4 \mu A/cm^2$, $f = 20 Hz$, $kavg = 4$, $\varepsilon = 0.01$).	72

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

No	Sayfa
4.20 Latans istatistiklerinin membran alanına (S) ve eşik-üstü uyartım frekansına (f) bağlı olarak değişimi: a) Ortalama Latans, b) Zamansal Salınım ($A = 4 \mu A/cm^2$, $kavg = 4$, $\varepsilon = 0.008$, $N = 200$).....	73
4.21 Farklı uyartım genlikleri için latans istatistiklerinin membran alanına (S) ve eşik-üstü uyartım genliğine (A) bağlı olarak ortalama latansın değişimi ($f = 20 Hz$, $kavg = 4$, $\varepsilon = 0.01$, $N = 200$).....	75
4.22 Farklı ortalama düğüm derecesi ($kavg$) değerleri için ölçeksiz nöral ağın latans istatistiklerinin membran alanına (S) bağlı değişimi: a) Ortalama Latans, b) Zamansal Salınım ($A = 4 \mu A/cm^2$, $f = 20 Hz$, $N = 200$, $\varepsilon = 0.01$).....	76
4.23 Farklı kuplaj şiddetleri (ε) için ölçeksiz nöral ağın latans istatistiklerinin membran alanına (S) bağlı olarak değişimi: a) Ortalama Latans, b) Zamansal Salınım ($A = 4 \mu A/cm^2$, $f = 20 Hz$, $N = 200$, $kavg = 4$).....	78
4.24 Ölçeksiz nöral ağda ortalama latansın nöron sayısı ile değişimi ($A = 4 \mu A/cm^2$, $f = 20 Hz$, $kavg = 4$, $\varepsilon = 0.01$).....	79
4.25 Ölçeksiz nöral ağda potasyum ve sodyum iyon kanallarının NDD üzerindeki bağlı etkileri ($A = 4 \mu A/cm^2$, $f = 20 Hz$, $N=200$, $\varepsilon=0.01$, $k_{avg}=4$).....	80
4.26 Farklı potasyum kanal bloklaması değerleri için ağın latans istatistiklerinin membran alanına bağlı olarak değişimi ($A = 4 \mu A/cm^2$, $f = 20 Hz$, $N=200$, $\varepsilon=0.01$, $k_{avg}=4$, $\chi Na = 1$): a) Ortalama Latans, b) Zamansal Salınım.	83
4.27 Farklı sodyum kanal bloklaması değerleri için ağın ortalama latansının membran alanına bağlı olarak değişimi ($A = 4 \mu A/cm^2$, $f = 20 Hz$, $N=200$, $\varepsilon = 0.01$, $kavg = 4$, $\chi K = 1$).	85
4.29 $\chi Na = 0.95$ için membran alanına (S) bağlı olarak zamansal salınının ağ parametrelerine göre değişimi ($\chi K = 1$, $A = 4 \mu A/cm^2$, $f = 20 Hz$, $N= 200$, $\varepsilon= 0.01$): a) Ortalama bağlantı derecesi, k_{avg} ' ye bağlı değişimi, b) Kuplaj katsayısına, ε ' a bağlı değişimi.	89
4.30 Farklı sıcaklık değerleri için ağın ortalama latansının membran alanına bağlı olarak değişimi ($A = 4 \mu A/cm^2$, $f = 20 Hz$, $N=200$, $\varepsilon= 0.01$, $kavg = 4$).....	90

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
4.31 Ölçeksiz bir nöral ağda iyon kanallarının latans istatistiklerine bağlı katkıları: membran alanına göre ortalama latansın değişimi ($A = 4 \mu A/cm^2$, $f = 20 Hz$, $N = 200$, $\varepsilon = 0.01$, $k_{avg} = 4$) a) $T = 4 ^\circ C$, b) $T = 6.3 ^\circ C$, c) $T = 7 ^\circ C$	92

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
3.1 Modelde kullanılan parametre değerleri	24

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

τ_m	: Hücre Membran zaman sabiti
C_m	: Membran kapasitansı
V_m	: Membran potansiyeli
CV	: Varyasyon katsayısı (Coefficient of variation)
S	: Membran alanı
I_m	: Membran akımı
I_{Na}	: Sodyum akımı
I_K	: Potasyum akımı
I_L	: Kaçak akımlar
V_{Na}	: Sodyum iyonları denge potansiyeli
V_K	: Potasyum iyonları denge potansiyeli
V_L	: Kaçak iyonlara ait denge potansiyeli
G_{Na}^{maks}	: Maksimum sodyum kanal iletkenliği
G_K^{maks}	: Maksimum potasyum kanal iletkenliği
G_L	: Kaçak iyonlar kanallarına ait iletkenlik
m	: Sodyum iyon kanal kapıları aktivasyon değişkeni
h	: Sodyum iyon kanal kapıları inaktivasyon değişkeni
n	: Potasyum iyon kanal kapıları aktivasyon değişkeni
I_{inj}	: Nörona enjekte edilen akım
N_{Na}	: Toplam sodyum kanal sayısı
N_K	: Toplam potasyum kanal sayısı
ρ_{Na}	: Sodyum iyon kanal yoğunluğu
ρ_K	: Potasyum iyon kanal yoğunluğu
D_{inj}	: Eklemeli Gauss gürültü varyansı
ζ	: Beyaz Gauss gürültüsü
α_x	: x kapı parametresinin ileri yön hız sabiti $x = (m, h, n)$
β_x	: x kapı parametresinin geri yön hız sabiti $x = (m, h, n)$

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam ediyor)

V_{avg}	: Ağın kümülatif membran potansiyeli
A	: Sinüsoidal işaretin genliği
t	: Zaman
f	: Frekans
ε	: Kuplaj parametresi
k_{avg}	: Ortalama bağlantı derecesi
T	: $^{\circ}\text{C}$ cinsinden ortam sıcaklığı
χ_{Na}	: Bloklanmış sodyum kanal oranı
χ_K	: Bloklanmış potasyum kanal oranı

KISALTMALAR

A^{-}	: Organik iyon
AP	: Aksiyon potansiyel
Ca^{++}	: Kalsiyum iyonu
Cl^{-}	: Klorür iyonu
ER	: Erdős-Rényi modeli
H-H	: Hodgkin-Huxley
K^{+}	: Potasyum iyonu
Na^{+}	: Sodyum iyonu
SF	: Ölçeksiz Ağ
STX	: Saxitoxin
TEA	: Tetraethylammonium
TTX	: Tetrodotoxin

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Sinir sistemi; canlıların iç ve dış çevreleri hakkında bilgi elde etmesine, işlemesine ve vücudun farklı bölgelerine iletilmesine yardım eden milyarlarca sinir hücresi (nöron) ile bunlar arasındaki sinaptik bağlantılardan meydana gelen karmaşık bir biyolojik yapıya sahiptir. Tüm canlılık olaylarını ve davranışları düzenleyen bir ara-birim olarak görev yapan bu karmaşık yapı içinde; bilginin nasıl depolandığı, nöronların bilginin iletilmesinde ve kodlanmasında nasıl bir mekanizma kullandıkları, beyindeki öğrenme ve algılama gibi ileri derecedeki fonksiyonların nasıl gerçekleştiği sinirbilim alanında yoğun çalışmalar yapıldığı en önemli konulardandır (Perkel and Bullock 1968). Sinir sisteminde meydana gelen olayların nasıl gerçekleştiğini anlamak için; tek hücre seviyesinde yapılabilen elektro-fizyolojik kayıt teknikleri (Neher and Sakman 1976) ile birlikte sisteminin fizyolojik yapısı ve fonksiyonları arasındaki ilişkinin belirlenmesine yönelik PET (Positron Emission Tomography), fMRI (functional Magnetic Resonance Imaging) gibi çeşitli tıbbi görüntüleme teknikleri de kullanılmaktadır (Sejnowski et al. 1988, Churchland and Sejnowski 1988). Bunların yanı sıra bilgisayar teknolojisindeki ilerlemeye paralel olarak geliştirilen modelleme yaklaşımları kullanılarak da sinir sisteminde olayların nasıl gerçekleştiği araştırılmaktadır. Hesaplamalı sinir bilimi olarak ortaya çıkan bu teorik araştırmaların amacı; sinir sistemindeki elektriksel ve kimyasal sinyallerin bilgiyi işlemek ve temsil etmek için nasıl kullanıldığını açıklamak ve bu sinyaller aracılığı ile karmaşık fonksiyonların nasıl gerçekleştiğini belirlemektir (Sejnowski et al. 1988). Hesaplamalı sinirbilim, farklı modeller kullanarak moleküler ve hücresel tekniklerle elde edilen mikroskobik düzeydeki olayların sistemin davranışı üzerindeki makro etkilerini belirlemeye çalışarak gelecek çalışmalar için yeni öneriler sunmaktadır (Dayan and Abbott 2001). Modelleme yaklaşımları, biyolojik olarak deneyi gerçekleştirilemeyen veya kontrolü zor olan deneylerin yazılımsal olarak gerçekleştirilmesini mümkün kılmaktadır (Yamada et al. 1999). Böylelikle hem deneysel hem de teoriksel çalışmalarda elde edilen sonuçlar kullanılarak, sinir sistemi hakkında yeni bulgular ortaya çıkarılmaktadır.

Sinir sisteminin en temel elamanı olan nöronlar, hem iletişim halinde oldukları diğer nöronlardan hem de dış ortamdan aldıkları sinyalleri (bilgileri) “aksiyon potansiyeli”, “spayk” ya da “ateşleme” olarak adlandırılan kısa süreli elektriksel darbelere dönüştürürler. Sinir sistemindeki bilgi iletimi ve kodlanmasının nöronlar tarafından üretilen bu aksiyon potansiyelleri aracılığı ile gerçekleştirildiği kabul edilmektedir (Koch 1999). Bilginin kodlamasında nöronların hangi kodlama tekniklerini kullandıkları sinir bilimciler arasında hala yoğun tartışmaların olduğu bir konudur. Literatürde genel olarak nöronların bilgiyi “oransal” ve “zamansal” kodlama olarak bilinen kodlama teknikleri ile kodladığını savunan iki görüş bulunmaktadır.

Oransal kodlamada bilgi, belirli bir zaman diliminde oluşan ortalama aksiyon potansiyelinin sayısı ile kodlanmaktadır. Bu kodlama ilk olarak Adrian ve Zotterman tarafından 1926 yılında ileri sürülmüştür. Adrian ve Zotterman yaptıkları çalışmada kurbağa kasında bulunan duyu nöronlarındaki aksiyon potansiyeli sayısının uygulanan uyartımın şiddetiyle arttığını göstermişlerdir. Sonraki yıllarda farklı tip nöronlarda yapılan birçok çalışmada da kodlanan sinyalin şiddeti ile ateşleme sayısı arasında benzer bir ilişkinin olduğu bulunmuştur (Eccles 1957, Evarts 1968, Conrad et al. 1974, Ghez and Vicario 1978). Uyartım ile ateşleme frekansı arasındaki bu ilişki sinir sisteminde oransal kodlamanın yapıldığını göstermektedir. Nöronların aynı koşullar altında çok farklı ateşlemeler göstermeleri de sinir sisteminde bilginin oransal olarak kodlandığını destekler niteliktedir (Dayan and Albort 2001). Fakat oransal kodlamada bilgiyi geri elde etmek için uzun zaman dilimleri boyunca ortalama alınması, hızlı bir işleyişin söz konusu olduğu sinir sisteminin yapısına ters düşmektedir (Rossum et al. 1966). Knight (1972), bunun birbirinden bağımsız nöron popülasyonundaki aksiyon potansiyeli sayılarının ortalamasının alınması ile çözülebileceği ileri sürmüştür. Ancak benzer şekilde her bir sinaptik bağlantı noktasındaki aksiyon potansiyellerinin zamanda ortalamasının alınması bu kodlamanın oldukça yavaş olduğunu göstermektedir (Uzuntarla 2011).

Zamansal kodlamada ise bilgi, belli bir zaman diliminde oluşan aksiyon potansiyellerinin ateşlenme zamanlarında kodlanmaktadır. Bu kodlamada; oransal kodlamada gürültü olarak değerlendirilen nöronların yüksek ateşleme frekansındaki salınımlarının bilgi taşıdığı kabul edilmektedir. Kısa süreli sinyaller için etkili bir yaklaşım olan bu kodlama türündeki en önemli problem; nöronların aynı koşullar altında tekrarlanan uyartıma her defasında farklı ateşleme paternleri oluşturmalarıdır (Theunissen and Miller 1995, Mainen and Sejnowski 1995,

Tateno and Robinson 2006). Buna rağmen yapılan birçok çalışmada zamansal kodlamanın, nöronal bağlantıların kapasitesini oransal kodlamaya göre daha etkin bir şekilde kullandığı ve bilgiyi daha az enerji harcayarak hızlı bir şekilde ilettiği gösterilmiştir (Abeles 1991, Mainen and Sejnowski 1995, Thorpe et al. 1996).

Zamansal kodlama kapsamında nöronlar, belirli zamansal sınırlamalar altında bilgi taşıyıcı olarak ilk aksiyon potansiyelinin zaman bilgisini kullanarak sadece tek bir aksiyon potansiyeli ile bilgi kodlamayı gerçekleştirebilirler (VanRullen et al. 2005, Thorpe 1990). İlk spayk latansı (first spike latency) olarak adlandırılan bu kodlama mekanizması deneysel olarak işitsel (Furukawa and Middlebrooks 2002, Heil 2004), kokusal (Junek et al. 2010) ve görsel sistemler (Gawne et al. 1996, Reich et al. 2001) gibi farklı nöral yapılarda incelenmiştir. Bu çalışmalar ile ilk spayk latans bilgisinin diğer spayk zamanlamalarından daha fazla bilgi taşıdığı kanıtlanmıştır. VanRullen ve arkadaşları (2005) da yaptıkları çalışmada bu kodlamanın sinir sistemindeki hızlı işleyişin temelini oluşturduğunu ileri sürmüşlerdir.

Diğer taraftan nöronların doğrusal olmayan yapısı, etrafındaki diğer nöronlardan aldıkları girdiler ve yapılarında bulunan gerilim kapılı iyon kanallarının stokastik olarak açılıp kapanması gibi faktörler, nöral bilgi işlemenin gürültülü bir ortamda gerçekleşmesine neden olmaktadır (Uzuntarla 2011, Cecchi et al. 2000). Nöronal bilgi işleme aşamalarında gürültü; bilginin kodlanmasını, iletilmesini ve çözülmesini büyük ölçüde etkilemektedir. Dolayısıyla farklı gürültü kaynaklarının spayk oluşum zamanları ya da ortalama ateşleme hızı üzerindeki etkileri nöral kodların hangi sınırlamalar altında çalışması gerektiğini belirler (Manwani et al. 2002). Buna dayanarak zamansal kodlama kapsamında yapılan birçok çalışmada gürültünün nöronun ilk spayk latans dinamiklerini büyük ölçüde etkilediği gösterilmiştir.

Bu bağlamda, Pankratova ve arkadaşları (2005a) eşik-üstü periyodik uyartıma maruz bırakılmış bir stokastik FitzHugh-Nagumo (FHN) nöron modelinde ilk spaykın oluşum zamanı üzerinde harici gürültünün etkisini incelemişler ve gürültünün ilk spayk latansını artırdığı, dolayısıyla bilginin algılanmasını geciktirdiğini, ancak uygun bir giriş frekansının seçiminin bu etkiyi azalttığını ispatlamışlardır. Yazarlar gürültü ile latans arasındaki bu ilişkiyi “gürültü ile geciktirilmiş bozulma” (noise delayed decay, NDD) olarak adlandırılan bir olguya atfetmişlerdir. Pankratova ve arkadaşları (2005b) benzer bir çalışmayı stokastik

Hodgkin-Huxley (H-H) nöron modelini kullanarak gerçekleştirmişler ve birbirine yakın sonuçlar elde etmişlerdir.

Tuckwell ve Wann (2005) 4 boyutlu ve 2 boyuta indirgenmiş Hodgkin-Huxley nöron modellerinde ilk spayk oluşum zamanını belirlemek için analitiksel bir yaklaşım önermişlerdir. Bu çalışmanın ardından Tuckwell (2005) her iki modele bir beyaz Gauss gürültülü uyartım uygulanması durumunda, uyartımın farklı ateşleme seviyelerinde (eşiğin çok altında, hemen üstünde ve çok çok üstünde) ilk spayk zamanlamalarını incelemiş ve ilk spaykın oluşum zamanı küçük olduğunda, her iki modelde örneklem yollarının birbirine çok yakın olduğunu göstermiştir.

Sinir sisteminde nöronların her biri binlerce sinaptik bağlantı yapmaktadır. Bu bağlantılar ortalama membran iletkenliğinde artışa bağlı olarak membran zaman sabitinde azalmayla nöronun bütünleyici yeteneğini değiştirmektedir (Larkman 1991). Buna dayanarak Özer ve Graham (2008) membran zaman sabitinin latans dinamikleri üzerindeki etkisini incelemişler ve eşik-üstü ateşleme frekans sınırlarında spayk latansındaki NDD etkisinin sadece gürültünün değil aynı zamanda membran zaman sabitinin (dolayısıyla ağı aktivitesinin) de bir fonksiyonu olduğunu kanıtlamışlardır. Özer ve arkadaşları (2009) yukarıdaki çalışmaları NDD ile membran alanını (yani iyon kanal gürültüsünü) ilişkilendirme imkanı sağlayan biyofiziksel olarak daha gerçekçi bir nöron modeli kullanarak yeniden gerçekleştirmişler ve benzer sonuçlar elde etmişlerdir.

Uzuntarla ve arkadaşlarının (2012) hem eşik-üstü periyodik uyartıma hem de sinaptik arka plan aktivitesine maruz kalmış tek bir Hodgkin-Huxley nöron modelinin tepki süresini inceledikleri çalışmada, nöronun ilk spayk latansının değişken sinaptik akımlar aracılığıyla düzenlenebileceğini ortaya koymuşlardır.

Yukarıda belirtilen çalışmalarda latans dinamikleri tek bir hücre düzeyinde araştırılmıştır. Ancak sinir sisteminde bulunan nöronlar ve bunlar arasındaki bağlantıların karmaşık bir ağ yapısı oluşturmasından dolayı, latans dinamiklerinin ağ seviyesinde de incelenmesi gerekmektedir. Bu bağlamda yapıldığı bilinen ilk çalışma 2008 yılında Özer ve Uzuntarla tarafından küçük dünya nöral ağ yapısında gerçekleştirilmiştir. Özer ve Uzuntarla (2008) ağı bağlantı topolojisi ve kuplaj şiddetinin NDD üzerindeki etkilerini incelemişler ve orta kuplajlı

bir ağda rasgele bağlantı sayısının arttırılmasıyla NDD etkisinin azaldığını dolayısıyla NDD'nin oluşumunda ağ yapısının önemli olduğunu göstermişlerdir.

Diğer yandan son yıllarda yapılan araştırmalar; Web sayfalarından (Albert et al. 1999), elektrik dağıtım sistemine (Watts and Strogatz 1998), sinema aktörlerinin aynı filme rol almalarına dayanarak oluşturulan ağ modellerine (Barabási ve Albert 1999) kadar birçok farklı ve gerçek ağ modellerinin ölçeksiz ağ karakteristiğine sahip olduğunu göstermiştir (Yılmaz 2012). Bunların yanı sıra yapılan birçok çalışmada karmaşık biyolojik sistemlerinin yapılarının ölçeksiz ağ yapısına sahip olduğu gösterilmiştir (Jeong et. al 2000, Slanina and Katrla 2000, Jeong et al. 2001, Equiliz et al. 2005, Heuvel et al. 2008). Barabási and Albert (1999) tarafından önerilen ölçeksiz ağ yapısının gerçek ağ yapısındaki iki önemli özelliği içerdiği ileri sürülmüştür. Bunların ilki, gerçek ağların yeni düğümlerin eklenmesiyle sürekli büyüyen dinamik bir yapıda olmalarıdır. Diğeri ise gerçek ağlarda ağa yeni eklenen düğümlerin, ağda bağlantı sayısı yüksek olan düğüme bağlanması, yani tercihli eklenme (preferential attachment) özelliği göstermeleridir (Barabási and Albert 1999). Bu nedenle latans dinamiklerinin daha gerçekçi bir model olan ölçeksiz ağ modelinde incelenmesi sinir sistemindeki kodlama mekanizmasının daha iyi anlaşılması için önem arz etmektedir. Günümüzde ölçeksiz ağ topolojisi kullanılarak beyinde bilgi işlemenin nasıl gerçekleştiğini anlamaya yönelik araştırmalar devam etmektedir.

Bu tez çalışmasında nöronu karakterize etmek için detaylı bir biyofiziksel modelleme yaklaşımı kullanılarak daha gerçekçi sonuçlar elde edilmeye çalışılmıştır. Nöron dinamikleri üzerinde önemli etkiye sahip olan iyon kanal gürültüsü kullanılan modellerle sisteme dâhil edilmiştir. Böylelikle nöronal bilgi işleme hücre boyutları ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte bugüne kadar zamansal kodlama kapsamında yapılan çalışmalarda; NDD etkisi geniş bir biçimde irdelenmiş olmasına rağmen, ilk spayk latans dinamikleri ayrıntılı olarak araştırılmamıştır. Bu çalışma ile literatürdeki bu eksiklik giderilmeye çalışılarak, nöronal sistemin çalışma noktasına bağlı olarak iki farklı kodlama yapısı (zamansal ve oransal kodlama) arasında bir anahtarlama ilişkisi olduğunu gösteren tepki süresini etkileyen gürültüyle geciktirilmiş bozulma olgusuna daha gerçekçi bir bakış açısı getirilmesi hedeflenmiştir.

Çalışmada ilk olarak (Bölüm 2), sinir sisteminin en temel elemanı olan nöronların biyofiziksel yapıları hakkında genel bilgiler verilmiştir. Sinir sistemindeki gürültü kaynaklarına

değnilerek, iyon kanal gürültüsü ayrıntılı olarak ele alınmıştır. Bu bölümde ayrıca sinir sisteminde bilgi iletimini sağlayan aksiyon potansiyelinin oluşumu ve iletimi konularından bahsedilmiştir.

Üçüncü bölümde, tek nöron seviyesinde yapılan çalışmalarda kullanılan Hodgkin-Huxley matematiksel nöron modeli ile birlikte ağ seviyesinde yapılan çalışmalarda kullanılan ölçeksiz ağ modeli hakkında bilgiler verilmiştir. Ayrıca nöron latans dinamiklerini ortaya koymak için kullanılan sinyal işleme tekniklerinden söz edilmiştir.

Dördüncü bölümde, latans dinamiklerinin değışimi stokastik iyon kanalları içeren biyofiziksel olarak daha gerçekçi bir H-H nöron modeli ile sinir sistemini daha iyi yansıtan ölçeksiz bir nöral ağ modeli kullanılarak ayrıntılı bir biçimde ele alınmıştır. Bu modeller için eşik-üstü periyodik uyartım durumunda latans dinamikleri üzerinde; uyartım genliğı, frekansı, gürültü, kanal bloklama ve sıcaklık gibi çeşitli faktörlerin etkileri araştırılmıştır.

Son bölümde, bu tez çalışmasından elde edilen sonuçlar daha önceki çalışmalara tartışmalı bir biçimde ortaya konmuştur. Ayrıca bu konuda gelecekte yapılabilecek çalışmalar için de öneriler sunulmuştur.

BÖLÜM 2

SİNİR HÜCRESİNİN FİZYOLOJİSİ

Birbirleri arasındaki bağlantılarla sinir sistemini meydana getiren nöronlar temel tasarım prensipleri açısından benzer olmalarına rağmen, görevleri ve bulundukları yerlere göre çok değişik şekil ve kimyasal içerik farklılıkları göstermektedirler. Nöronların benzer morfolojik ve biyofiziksel özelliklere sahip olmaları üretilen aksiyon potansiyellerinin sinir sistemindeki propagasyonunu ve bu sayede birbirleri ile sinaptik bağlantılar üzerinden haberleşebilmelerini sağlamaktadır (Schneidman 2001). Bu bölümde nöron morfolojisi, iyon kanalları, iyonik akımlar ve membranın elektriksel özelliği gibi nöron biyofiziğinin temel yapı taşlarından söz edilmiştir. Ayrıca aksiyon potansiyelinin oluşum mekanizması ve nöral gürültü kaynakları konularına da değinilmiştir.

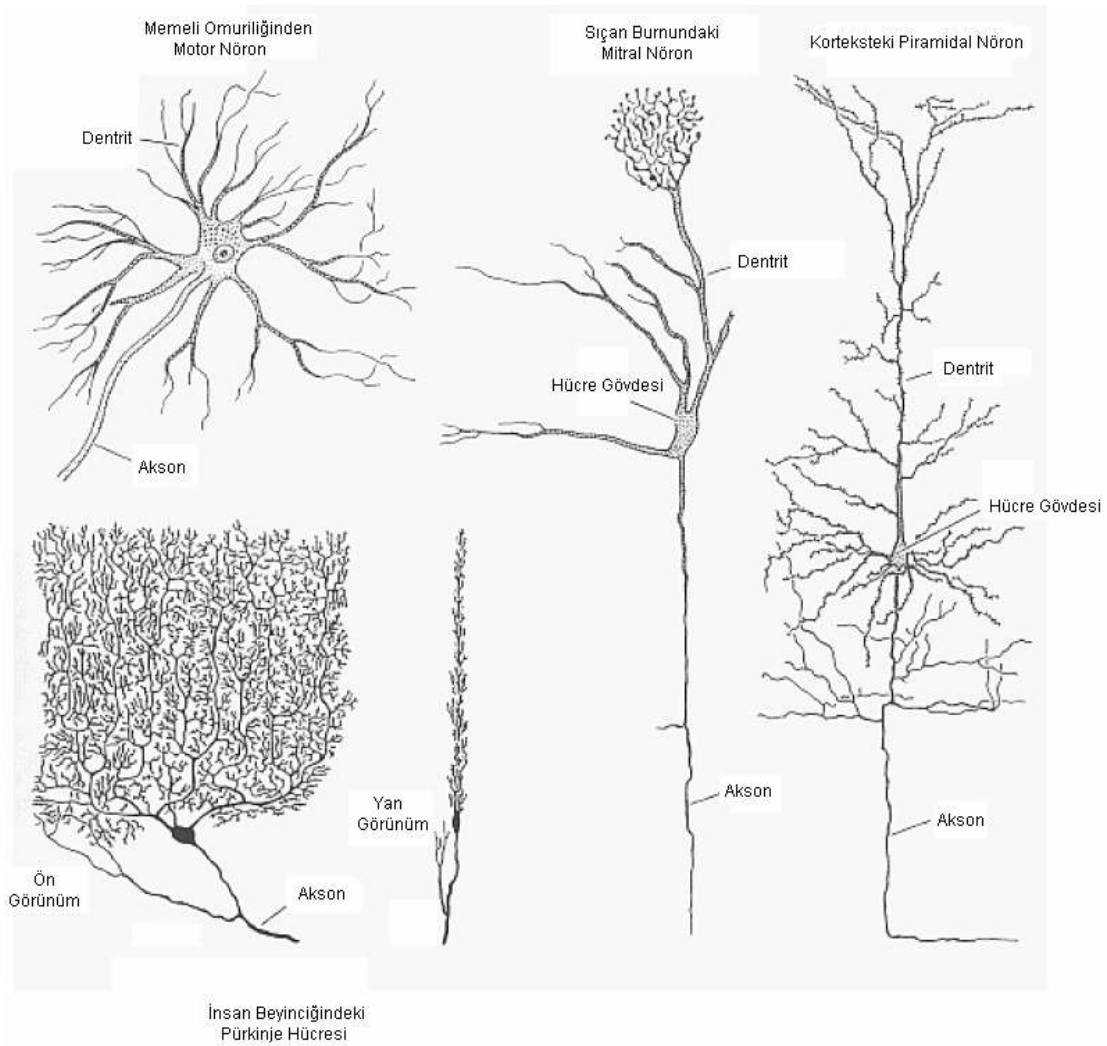
2.1 SİNİR HÜCRESİNİN TEMEL BİLEŞENLERİ

Polarize bir yapıya sahip olan sinir hücrelerinin (nöronların) farklı bölgelerinde farklı hücresel fonksiyonlar gerçekleşmektedir. Sinir hücrelerinin bu yapısal özelliği, elektriksel sinyallerin oluşumuna ve iletilmesine büyük katkı sağlamaktadır. Nöronlar hem iletişim halinde oldukları diğer nöronlardan hem de doğal çevreden aldıkları bilgileri aksiyon potansiyellerine dönüştürerek iletmektedirler. Bu bağlamda, makro ve mikro ölçekte morfolojik ve biyofiziksel açıdan farklı olan nöronlarda bu iletimin nasıl gerçekleştiği üzerinde durulması gereken bir konudur.

2.1.1 Morfoloji

Tipik bir nöron morfolojisi üç ana kısımdan meydana gelmektedir. Çekirdek, sitoplazma gibi molekülleri yapısında bulunduran ve nöronun tüm aktivitelerini yönlendiren merkezi bir “Hücre Gövdesi (soma)”, diğer nöronlardan gelen uyarıları alarak hücre gövdesine ileten kısa fiberler yani “Dendritler”, dendritler tarafından alınıp hücre gövdesine iletilen uyarıyı alarak

diğer nöronlara veya kaslara ileten uzun tek bir fiber olan “Akson” dur. Çoğu nöron da bu üç bölümün hepsi olmasına rağmen, nöronların şekli ve büyüklüğünün yanı sıra akson ve dendritlerinde de büyük farklılıklar bulunmaktadır (Kiss and Vizi 2001). Bazı nöronlar birkaç mikrometre kadar kısa iken bazıları bir veya iki metre uzunluktadırlar (Johnston et al. 1995). Beyinden ve omurilikten çıkarak, deri, kaslar, duyu organları, diş ve kemiklerin içi de dâhil olmak üzere vücudun her yerine ulaşırlar (Uzuntarla 2011). Şekil 2.1’ de bazı canlıların sinir sistemlerinin çeşitli bölgelerindeki nöron morfolojilerine ait örnekler verilmiştir.



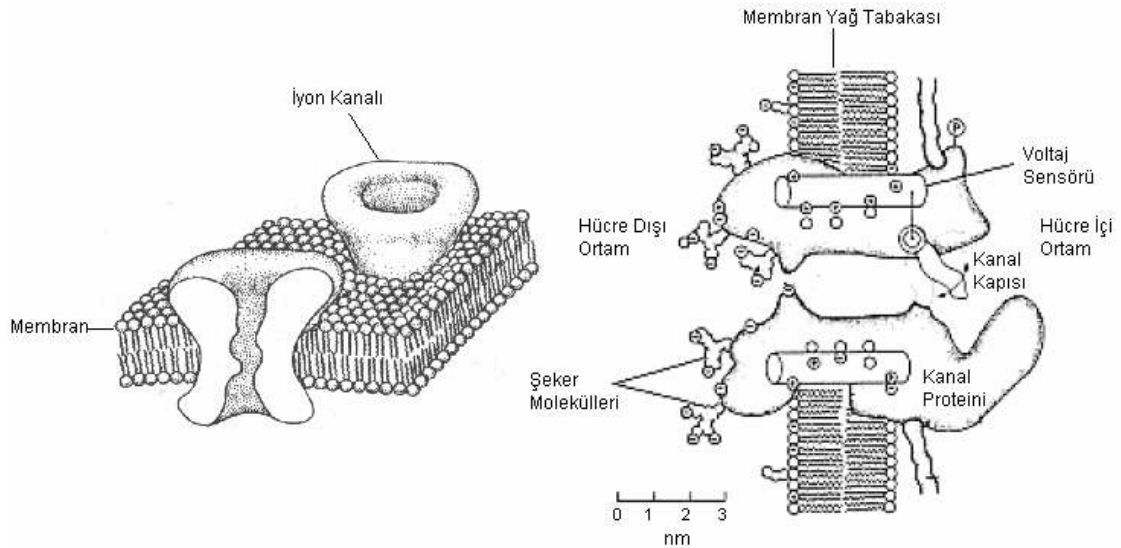
Şekil 2.1 Dört farklı sinir hücresine ait morfoloji örnekleri (Nicolls et al. 1992).

2.1.2 Hücre Zarı ve İyon Kanalları

Hücrede biyoelektriksel olaylar hücrenin çevresini kaplayan seçici-geçirgen hücre zarı (membran) etrafında gerçekleşmektedir. Çift katlı bir fosfolipid tabakasından ve bu tabakanın

arasına yerleşmiş çeşitli protein moleküllerinden oluşan hücre membranı; süper moleküler yapıda, molekülleri özelliklerine göre hücre içine alan veya dışarıda bırakan dinamik bir sistemdir. Hücrenin iç ve dış kısmını ayırarak, geçirgenlik (permeabilite) engeli olarak çalışan bu yağsı tabaka hücre çevresindeki çoğu iyonun geçişine engel olmaktadır. Ancak membranın yapısında bulunan iyon kanalları çift katlı lipid tabakanın düzenliliğini bozarak çeşitli molekül ve iyonların membrandan geçişine izin vermektedir. Çeşitli proteinlerin bir araya gelmesiyle oluşan peptid yapıdaki bu kanallar, membran üzerinde homojen olmayan bir dağılıma sahip olup seçici geçirgen yapıdadırlar (Koch 1998, Hille 1992). Hücre içi ve dışı ortamlar arasında iyonların geçiş yapabileceği iletim yolları oluşturan kanallar, yapılarında bulunan kapı parçacıkları ile iyon geçişlerini kontrol etmektedirler. Kapıların açılıp kapanması kimyasal, mekanik ve gerilim olmak üzere üç temel yol ile kontrol edilmektedir (Hille 1992, Kandel 1998).

Kimyasal (ligand) kanallarda kapının açılıp kapanması asetilkolin gibi nörotransmitterler aracılığı ile belirlenmektedir (Zhou et al. 2001). Mekanik kanallarda ise kapıların açılıp-kapanması mekanik etkenlerle denetlenmektedir (Weiss 1996). Gerilim kapılı kanallarda ise kapının açılıp kapanması membran gerilimine bağlı olup, aksiyon potansiyelinin oluşumunun temel sebebidir (Strasberg and DeFelice 1993). Şekil 2.2' de hücre membranı ve gerilim kontrollü iyon kanalının yapısı gösterilmiştir.



Şekil 2.2 Hücre zarı ve gerilim kontrollü iyon kanalının yapısı (Hille 1992' den değiştirilerek)

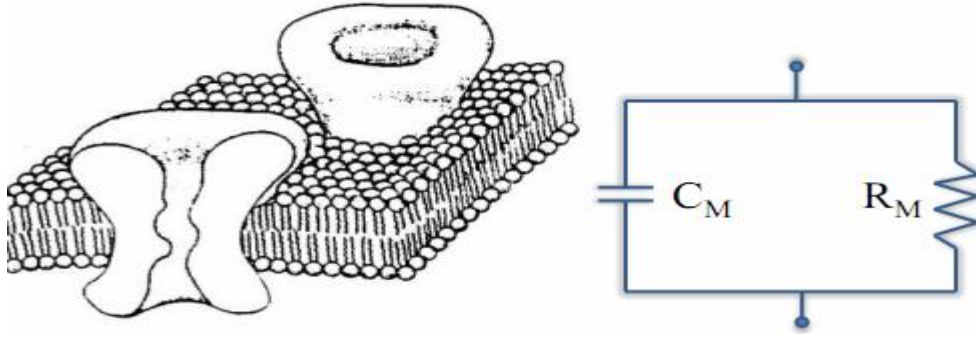
Hücrede elektriksel sinyallerin oluşmasında rol oynayan iyonların başlıcaları sodyum (Na^+), potasyum (K^+), kalsiyum (Ca^{++}) ve klordur (Cl^-). Bu iyonlar hücre içerisinde ve dışarısında homojen olmayan bir yük dağılımına sahiptir. Tipik bir sinir hücresinde dinlenim durumunda; hücre içi sodyum konsantrasyonu hücre dışına göre daha düşük iken, hücre içi potasyum konsantrasyonu hücre dışına göre daha fazladır (Hille 1992).

2.1.3 Hücre Zarının Elektriksel Özellikleri

Yapay bir hücre membranı saf çift katlı fosfolipid yapısı gereği çok iyi bir izolatördür ve birim alan başına iletkenliği çok küçüktür (Goldup et al. 1970). Ancak gerçek bir biyolojik hücre membranı yapısında yağ tabakaları, çeşitli iyon kanalları ve ilave akımların geçmesine izin veren delikler içermektedir. Bu nedenle hem boyut hem de iletkenlik açısından yapay hücre membranına göre daha büyüktür. Membranın yapısındaki iyon kanalları membran iletkenliğinde dalgalanmalara, dolayısıyla hücrenin karmaşık ve ilginç bir davranış sergilemesine neden olmaktadır (Schneidman 2001).

Hücre zarı ile birbirinden ayrılmış hücre içi ve hücre dışı ortamlarda farklı konsantrasyonlarda bulunan ve elektriksel akımın yük taşıyıcıları olan iyonlar, zıt yüklü, Q yük miktarı kadarı bir V elektriksel potansiyelinin uygulanması ile karşılıklı membran üzerinden yer değiştirebilirler. Böylece hücrede pozitif ve negatif yüklerin çoğunluğu hücre zarının karşıt taraflarında bulunur. Bu durum hücre zarının dielektrik izolatör maddesi gibi davranan çift katlı lipid tabakasının kapasitif bir özelliğe sahip olduğunu göstermektedir (Johnston and Wu 1995).

Hücre zarı, elektriksel iletkenlik ve kapasitif özelliklerinden dolayı basit bir RC devresi özelliği sergilemektedir. Burada direnç iyon kanallarını, kondansatör ise seçici geçirgen lipid tabakasını temsil etmektedir. Bu tür devrelerin en temel karakteristik parametresi, hücreye uygulanan uyartıma karşılık hücrenin cevap verebilme süresi olan “hücre zaman sabiti ($\tau = C_m R_m$)” dir. Şekil 2.3’ de hücre zarının sözü edilen elektriksel özelliklerine karşılık oluşan eşdeğer devre görülmektedir.



Şekil 2.3 Hücre membranı ve elektriksel eşdeğer şeması (Hille 1992).

Dinlenim durumundaki bir nöron membranının iç yüzeyinde negatif yükler, dış yüzeyinde ise pozitif yükler daha fazla bulunmaktadır (Hille 1992). Membranın iki tarafında bu konsantrasyon farkından dolayı bir membran potansiyeli oluşmaktadır. Membran potansiyeli, membranın iç ve dış yüzü arasındaki potansiyel farkı olarak tanımlanmaktadır. Dışarıdan bir uyartım olmadığında (yani dinlenim durumunda) membran potansiyeli negatif, sabit bir değer almaktadır. Bu potansiyel farkı dinlenim (resting) potansiyeli olarak isimlendirilmekte ve değeri hücreden hücreye değişiklik göstermektedir. Örneğin bu değer mürekkep balığında -65 mV iken Purkinje liflerinde -90 mV' dur (Guyton 1986).

2.1.4 Sinapslar

İki sinir hücresinin birleşme noktalarında "sinaps" denilen boşluklar bulunmaktadır. Değişik tip ve özelliklerde olmalarına karşı sinapsların görevi sinir hücreleri arasındaki bilgi iletişimini sağlamaktır. Sinapslarda sinyali gönderen ve bilgi akışını sağlayan hücre presinaptik, sinyali alan hedef hücre de postsinaptik hücre olarak adlandırılmaktadır. Sinapslar oluşum şekillerine ve iletim tiplerine göre farklı şekillerde sınıflandırılmaktadır.

Oluşumlarına göre; akso-dentritik (bir nöronun aksonu ile diğer nöronun dendritleri arasında), akso-somatik (bir nöronun aksonu ile diğer nöronun gövdesi arasında) sinapsların yanı sıra akso-aksonik (aksonlar arası), dendritler arası ve dendrit-soma arası sinapslar da bulunmaktadır (Hille 1992). İletim tiplerine göre ise hücreden hücreye iletimin, tamamen elektriksel yoldan gerçekleştiği elektriksel sinapslar ve kimyasal maddeler (transmitter maddeler) aracılığı ile gerçekleştiği kimyasal sinapslar olmak üzere iki farklı türde sinaps ile karşılaşılmaktadır.

Elektriksel sinapslar iyonik akımı bir hücreden ötekine doğrudan iletmektedirler. Elektriksel sinapsı oluşturan presinaptik ve postsinaptik hücreler arasındaki iletişim, aralarında kurulan “gap junction” (*köprülülük ya da tünell kavşak*) olarak adlandırılan kanallar aracılığı ile çift yönlü gerçekleşmektedir. Ayrıca bu sinapslarda uyarım postsinaptik terminale zayıflatılarak iletilmektedir.

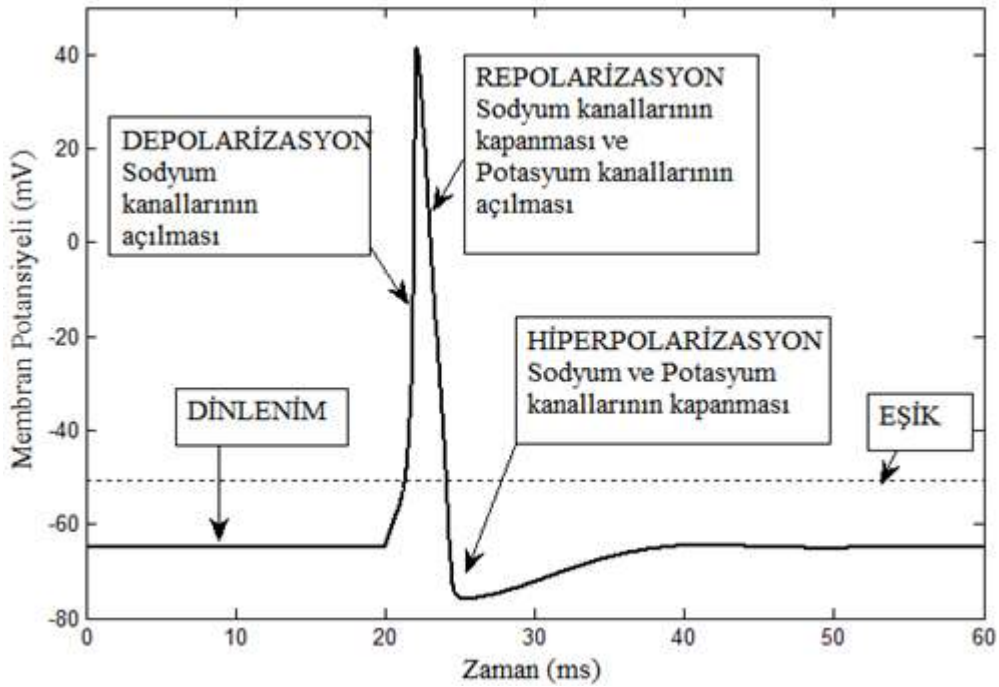
Kimyasal sinapslarda ise yapısal bir bağıllığı olmayan presinaptik ve postsinaptik hücreler arasında 20-40 nm kadar bir sinaptik boşluk bulunmaktadır (Hormuzdi et al. 2004). Bu sinapslarda hücreler arası bilgi transferi sinaptik boşluğa nörotransmitter olarak adlandırılan kimyasal maddelerin salınmasıyla gerçekleşmektedir. Kimyasal sinapslarda gelen sinyal postsinaptik terminale kuvvetlendirilerek aktarılır. Ayrıca kimyasal sinapsların iletim hızı elektriksel sinapslara oranla daha yavaş olup, iletim tek yönlü gerçekleşmektedir (Hormuzdi et al. 2004).

2.1.5 Aksiyon Potansiyeli Oluşumu ve Yayılımı

Uyarılabilen dokularda (sinir ve kas hücreleri gibi) hücre zarının iki tarafında bulunan iyonların konsantrasyon farkından dolayı oluşan membran potansiyeli, bazı koşullar altında ani ve hızlı değişimler göstermektedir. Bu değişimler, aksiyon potansiyeli olarak adlandırılmaktadır (Şekil 2.4). Aksiyon potansiyelinin oluşması için membran geriliminin belli bir eşik uyarım potansiyeline ulaşması gerekmektedir. Eşik değerin altında kalan uyarımlar aksiyon potansiyeli oluşturmazken, eşik ve eşik değerin üstündeki uyarımlar ne kadar şiddetli olursa olsun aynı genlik ve şekle sahip aksiyon potansiyelleri ortaya çıkarmaktadır (Ya hep ya hiç yasası). Sinir hücreleri için karakteristik olan bu eşik değeri, membranı uyarabilen en düşük uyarımın şiddetini ifade etmektedir. Aksiyon potansiyeli, hücre zarının sodyum ve potasyum iyonlarına iletkenliğindeki ani değişimlerinin bir sonucu olarak oluşmaktadır (Curtis and Cole 1940, Hodgkin and Katz 1949, Birman vd. 2001).

Aksiyon potansiyelinin oluşmasında etkili olan elemanlar, hücre iç ve dış ortamları arasında iyonların geçişlerini sağlayan gerilim-kapılı iyon kanallarıdır. Bu iyon kanallarının yapısı aksiyon potansiyelinin evrelerinin oluşmasına neden olmaktadır. Tipik bir aksiyon potansiyeli Şekil 2.4’ de görüldüğü gibi dört temel evreden oluşmaktadır: Depolarizasyon evresi, repolarizasyon evresi, hiperpolarizasyon evresi ve dinlenme evresi.

Dinlenme evresi, aksiyon potansiyeli oluşmadan önceki membran dinlenme potansiyelini vermektedir. Bu evrede membran, hücre içi negatif ve hücre dışı pozitif olacak şekilde polarize bir durumda olup membranda aktif sodyum ve potasyum iyon kanalları bulunmamaktadır. Depolarizasyon evresinde; membranın sodyum iyonlarına karşı geçirgenliği artarak hücre içine sodyum iyon geçişi başlamaktadır. Böylelikle, membran iç yüzeyi daha pozitif hale gelmekte ve membran gerilimi eşik uyarım değerini aşarak aksiyon potansiyeli oluşturmaktadır. Repolarizasyon evresinde; sodyuma karşı geçirgenliği azalan membranın, potasyuma karşı geçirgenliği artmaktadır. Bu evrede normale göre daha fazla açılan potasyum kanalları nedeniyle potasyum iyonlarının hızlı bir şekilde hücre dışına akışı, dinlenme potansiyelinin yeniden oluşmasını sağlamaktadır. Hiperpolarizasyon evresinde ise membran gerilimi dinlenme geriliminden daha düşük gerilim seviyelerine düşmekte ve daha sonra dinlenme gerilimine geri dönmektedir (Birman vd. 2001, Hodgkin and Huxley 1952, Johnston and Wu 1995).



Şekil 2.4 Tipik bir aksiyon potansiyelin evreleri.

Aksiyon potansiyelinin oluşumundan sonra, uyarılabilir hücrenin yeni bir uyarana verdiği cevap önemli ölçüde değişmektedir. Aksiyon potansiyelinin depolarizasyon evresinin büyük bir bölümünde, uyarının şiddeti ne olursa olsun, hücre yeni bir uyarana cevap veremez. Bunu izleyen dönemde ise ancak yüksek şiddetteki uyarımlar aksiyon potansiyeli

oluşturulabilmektedir. Hücrenin; çok büyük genlikli uyarılar bile olsa yeni bir aksiyon potansiyelinin oluşturulamadığı bu dönem “mutlak refrakter dönem (Absolute Refractory Period)”, bunu izleyen azalmış uyarılabilirlik dönem ise “bağıl refrakter dönem (Relative Refractory Period)” olarak adlandırılmaktadır (Koch 1998).

Aksiyon potansiyeli, bir akson membranı boyunca akson tepesinden akson ucuna doğru iletilmektedir. Aksiyon potansiyelinin iletimi; miyelinli aksonlarda sıçrayarak (yani bir Ranvier boğumundan diğer boğuma), miyelinsiz aksonlarda ise düz (hemen bitişik bölgeye) olarak gerçekleşmektedir. Bununla birlikte uyarının iletimi miyelinli aksonlarda miyelinsiz aksonlara göre daha hızlıdır (Yazgan ve Korürek 1996).

2.1.6 Nöronal Gürültü

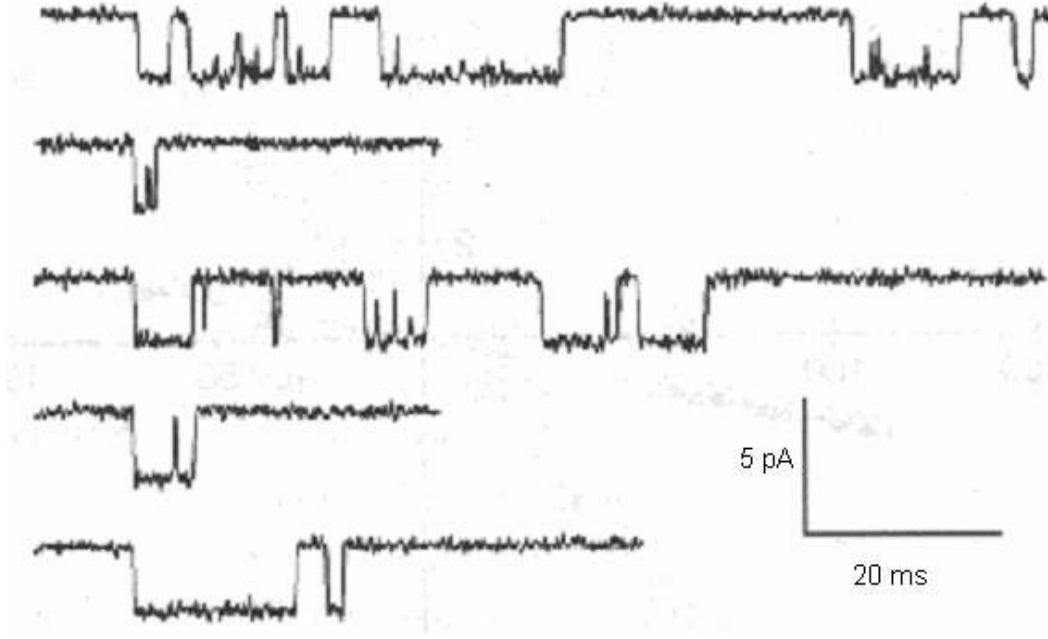
Birçok fiziksel sistemde olduğu gibi sinir sisteminde de gürültü bulunmaktadır. Bu gürültü, nöronların karmaşık biyofiziksel yapısından ve onu oluşturan bileşenlerden kaynaklanmaktadır. Nöronal elektro-fizyolojik çalışmaların başlangıcından bu yana, nöronal yapılarda hem makroskobik hem de mikroskobik düzeyde stokastik ve tutarsız davranışlar gözlenmiştir. Örneğin; nöronlar dışarıdan bir uyartıya maruz kalmadan kendiliğinden ateşlemeler gerçekleştirebilirler, eşik-üstü bir uyartıya her defasında farklı bir ateşleme paterni gösterebilirler, ayrıca ateşlemelerin akson boyunca iletimi farklı hızlarda olabilir ve bilgi iletiminin başarımı değişebilir (Leccar and Nossal 1971a,b, Abeles and Lass 1975, Manor et al. 1991, Nicholls et al. 1992, Koch 1998, Schniedman 2001). Sinir sisteminde önemli etkileri olan nöronal gürültünün ana kaynağını; hücre membranı, sinapslar, iyon kanalları ve etkileşim halinde oldukları ağlardan aldıkları rasgele girişler oluşturmaktadır. Bu gürültü kaynaklarının etkileri, nöronun biyofiziksel ve işlevsel özelliklerini birbirine bağdaştırmaya çalışan birçok teoriksel ve deneysel çalışmayla incelenmiştir (Koch 1998).

Nöron membran iletkenliğinde ortam sıcaklığının değişimine bağlı olarak meydana gelen dalgalanmalar hücre zar gerilimine bir gürültü etkisi katmaktadır. Termal ya da Johnson-Nyquist gürültüsü olarak adlandırılan bu gürültünün nöron dinamiklerine olan etkisi, diğer gürültü kaynaklarına kıyasla ihmal edilebilecek seviyededir (Faisal et al. 2008). Bir diğer gürültü kaynağı olan sinaptik gürültü ise aksiyon potansiyelinin sinaptik iletiminde sinaptik boşluğa salınan nörotransmitter adı verilen kimyasal maddelerinin sayısının rasgele olmasından kaynaklanmaktadır. Nöronlar arasında çok sayıda kimyasal sinapsın bulunması

nedeniyle bu gürültünün nöron dinamiğine olan etkileri göz ardı edilemeyecek seviyededir. Nöronların içinde bulundukları karmaşık ağ topolojisinde sadece bilgiyi sağlayan nöronlardan değil diğer nöronlardan da girdi aldıkları tahmin edilmektedir. Birbirinden bağımsız olan bu girdilerin toplam etkisi nöronda gürültü olarak algılanmaktadır. “Sinaptik arka plan aktivitesi” olarak adlandırılan bu gürültünün şiddeti girdilerin (nörona gelen aksiyon dizilerinin) birbirleri ile olan korelasyonlarına bağlı olarak değişmektedir.

Bu gürültü kaynaklarının dışında nöronlardaki bir diğer önemli gürültü kaynağı, iyon kanal gürültüsüdür. Membran üzerinde gömülü bulunan iyon kanallarının stokastik yapısından kaynaklanan bu gürültü nöron dinamiklerini önemli ölçüde etkilemektedir. Bu tez çalışmasında kanal gürültüsünün ilk spayk latans bilgisini kodlama üzerindeki etkileri ayrıntılı bir şekilde ele alınacaktır.

Patch-clamp tekniğinin (Neher and Sakman 1976) geliştirilmesi tek bir iyon kanalında meydana gelen aktivitelerin ölçülmesini ve kaydedilmesini mümkün kılmıştır. Bu teknikte belirli bir kanal türü (sodyum, potasyum, vb.) yalıtılarak, o kanala ait iletkenliklerin ve kinetiklerin ölçülmesi mümkün hale gelmiştir. Şekil 2.5’ de iyon kanallarının stokastik yapısı ve daha az etkili olan termal gürültüyü göstermek adına deneysel olarak tek bir iyon kanalında kaydedilen akımın zamanla değişimi gösterilmiştir.



Şekil 2.5 Tek bir iyon kanalından kaydedilen akımın zamanla değişimi: Patch kenetleme tekniği kullanılarak hücre zar gerilimi 0 mV' a sabitlenmiştir. Kanal açık olduğunda yaklaşık 3 nA lik bir akım oluşmaktadır (aşağı yönlü). Eğrilerdeki küçük dalgalanmalar termal gürültüden kaynaklanmaktadır (Koch 1998).

İyon kanalları popülasyonu tarafından üretilen akımın gürültü şiddetini değerlendirmede kullanılan önemli bir parametre “varyasyon katsayısı” (coefficient of variation, CV) olup aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır:

$$CV = \frac{\sigma_I}{I} = \sqrt{\frac{1-p(V)}{Np(V)}} \quad (2.1)$$

Burada p bir kanalın gerilime bağlı olarak açık olma olasılığını, N popülasyondaki kanal sayısını göstermektedir. Yukarıdaki denklemde CV değeri, yani akımın gürültülü olma durumu iyon kanal sayısı ile ters orantılıdır (White et al. 2000). İyon kanal sayısı arttıkça, iyon kanal gürültüsü $1/\sqrt{N}$ oranında azalmaktadır. Ayrıca $N \rightarrow \infty$ için kanalların stokastik etkilerinin ihmal edildiği deterministik durum ortaya çıkmaktadır. Bunun yanı sıra membrandaki kanal sayısı membran alanının büyümesiyle artacağından, iyon kanal gürültüsü ile hücre boyutu arasında ters bir ilişkinin olacağı sonucuna varılmaktadır. Büyük membran alanlarında düşük olan iyon kanal gürültüsü, membran alanı küçüldükçe artmaktadır. Şekil 2.6’ da harici uyartıma maruz bırakılmayan nöronun kendiliğinden ateşlemeler

gerçekleştirebildiğini göstermek için 5 farklı membran alanındaki membran potansiyellerinin değişimi verilmiştir.



Şekil 2.6 Farklı membran alanına sahip nöronların sadece kanal gürültüsünün etkisiyle oluşturdukları ateşlemeler: a) $1 \mu\text{m}^2$, b) $3 \mu\text{m}^2$, c) $9 \mu\text{m}^2$, d) $36 \mu\text{m}^2$, e) $72 \mu\text{m}^2$.

BÖLÜM 3

MODEL VE YÖNTEMLER

Nöral sistemlerin matematiksel modellerini oluşturmak için uzun yıllardır farklı teoriksel ve hesaba dayalı yöntemler kullanılmıştır. Bu yöntemlerin nihai amacı, deneysel verileri analiz etmek, yorumlamak ve beyinde meydana gelen olayları daha gerçekçi bir şekilde incelemektir. Günümüzde, nöral sistemlerin belirli bir düzeye kadar modellenmesine imkan veren çeşitli benzetim (simülasyon) ortamları bulunmaktadır. Bu ortamların birçoğu (NEURON ve GENESIS gibi) hücre altı bileşenlerden ve kimyasal reaksiyonlardan tek nöronların karmaşık modellerine, büyük ölçekli nöral ağların simülasyonlarına ve sistem-seviyesindeki modellerine kadar çeşitli biyolojik yapıları elde etmek için kullanılmaktadır (Hines and Carnevale 1997, Bower and Beeman 1994). Ayrıca bunların bazıları çok işlemcili bir bilgisayarda çalışırken büyük avantaj sağlayan paralel programlamayı desteklemektedir (Palomino 2009). Ancak simülasyon ortamlarının, sinir sistemlerinin modellenmesindeki çok yönlülükleri ve her bir özel durum için kullanılan algoritmalarının optimizasyon eksiklikleri nedeniyle çeşitli dezavantajları bulunmaktadır. Bu dezavantajlar, çok sayıda birbiriyle bağlantılı nöronlardan oluşan büyük ölçekli nöral ağ modellerinin simülasyonlarının gerçekleştirilmesinde önem arz etmektedir. Bundan dolayı bazen nöron dinamiklerinin incelenmesi için özel programların oluşturulması daha uygundur ve bu da belirli bir düzeyde nöron modelleme beceresi gerektirmektedir.

Bu bölümde, öncelikle literatürde nöral sistemlerin incelenmesi için yaygın olarak kullanılan Hodgkin-Huxley (H-H) nöron modeli ele alınacaktır. Daha sonra, karmaşık ağların bağlantı topolojilerini modellemede kullanılan en gerçekçi ağ modeli olan ölçeksiz ağ (scale-free) modelinden bahsedilecektir. Son olarak da, bu tez çalışmasında kullanılan nöral sinyal analiz ve işleme yöntemlerine değinilecektir.

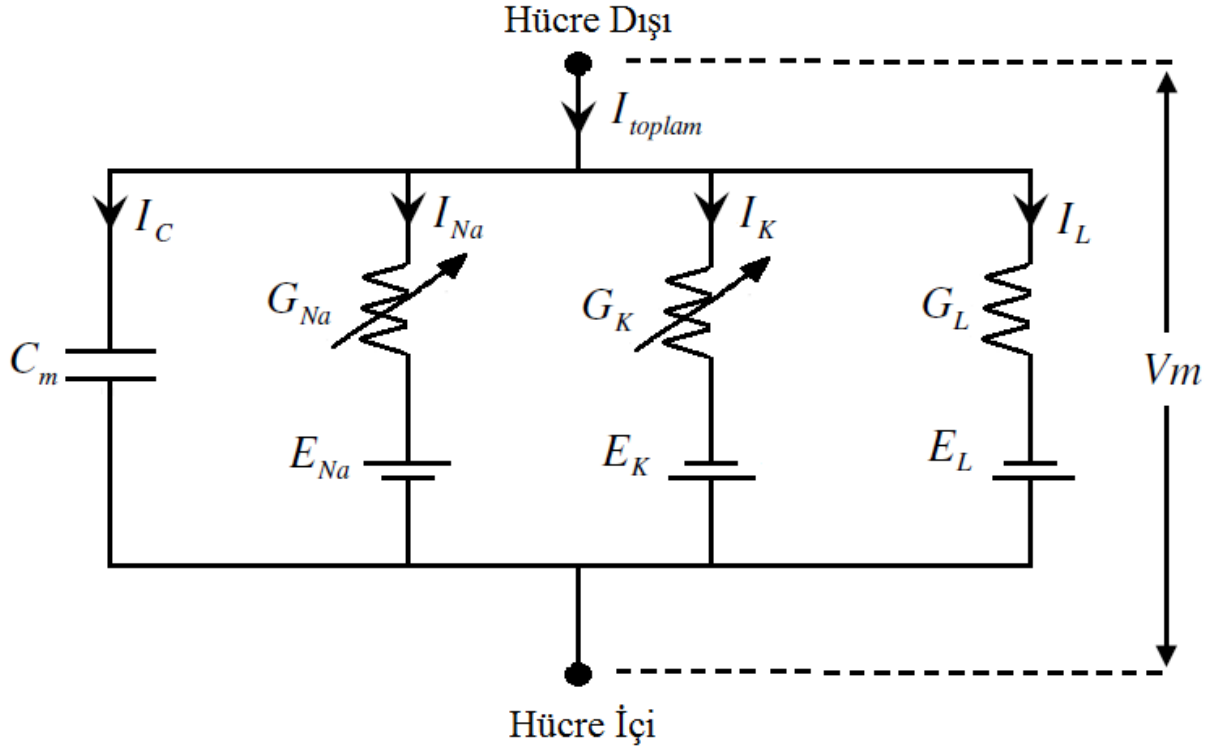
3.1 NÖRON MODELLERİ

Son birkaç yıldır, nöronların davranışlarını anlamak ve benzetimlerini yapabilmek için çeşitli matematiksel modeller geliştirilmiştir. Günümüzde; Purjınke hücreleri, piramidal nöronlar, internöronlar gibi farklı nöron tipleri için geliştirilmiş birçok model bulunmaktadır. Ancak, literatürdeki mevcut nöron modellerinin detaylı açıklaması bu bölümün kapsamı dışındadır. Burada kısaca nöral sistemleri modellemede yaygın olarak kullanılan Hodgkin-Huxley nöron modelinden bahsedilecektir.

3.1.1 Hodgkin-Huxley Nöron Modeli

A. L. Hodgkin ve A. F. Huxley 1952 yılında yayınladıkları makalelerinde, gerilim kenetleme tekniği kullanarak mürekkep balığı dev aksonunun zar yüzeyindeki elektrik akımını inceledikleri deneylerinin sonuçlarını sunmuşlardır. Bu deneylere dayanarak sinir hücresinin uyarılması, aksiyon potansiyelinin oluşumu ve iletimi durumlarında zardaki elektriksel ve kimyasal değişimleri matematiksel olarak deterministik diferansiyel denklemlerle tanımladıkları Hodgkin-Huxley (H-H) nöron modelini ortaya koymuşlardır. Bu model, mürekkep balığı membranındaki biyolojik olayları niceliksel olarak açıklayan en başarılı matematiksel modellerden biri olmasının yanı sıra, canlılardaki diğer uyarılabilir hücrelerdeki iyonik akımlarının tanımlanmasında temel teşkil etmesi açısından önem taşımaktadır.

Hodgkin-Huxley nöron modeli (1952) bazı varsayımlara dayanılarak geliştirilmiştir. Bu varsayımlar; makroskobik iletkenliklerin mikroskobik iyon kanal iletkenliklerinin birleşik etkilerinden kaynaklandığı, sodyum ve potasyum iletkenliklerinin membran gerilime bağlı olarak değiştiği, her bir iyon kanalının iki durumdan (açık ya da kapalı) sadece birinde bulunma olasılığının membran geriliminin bir fonksiyonu olan kapılar içerdiği ve bir iyon kanalının iletimde olması için tüm kapıların açık olmasının gerektiğidir. Hodgkin-Huxley nöron modelinde sinir membranının bir segmentine ait elektriksel özellikler Şekil 2.1’ de verilen eşdeğer devre ile modellenmiştir (Hodgkin and Huxley 1952). Bu devrede membranın kapasitif etkisi elektriksel kapasitör ile iyon kanalları ise değişken bir direnç ve seri bir batarya ile temsil edilmektedir.



Şekil 3.1 Hodgkin-Huxley modelinde membranın elektriksel eşdeğer devresi.

Şekil 3.1’ de G_{Na} , G_K ve G_L sırasıyla sodyum, potasyum ve kaçak iletkenliklerini; E_{Na} , E_K ve E_L ise sodyum, potasyum ve kaçak denge potansiyellerini göstermektedir. Bu devrede Kırşof akım yasası uygulanarak, membrandan geçen toplam akımın iyonik akımlar ile kapasitif akımın toplamı olduğu görülmektedir:

$$I_m(V_m, t) = I_c(V_m, t) + I_{iyon}(V_m, t) \quad (3.1)$$

Buradaki I_{iyon} toplam iyonik akımı, I_c ise membran kapasitansı üzerindeki toplam akımı göstermekte olup aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır:

$$I_c(V_m, t) = C_m \frac{dV_m}{dt} \quad (3.2a)$$

$$I_{iyon}(V_m, t) = I_{Na}(V_m, t) + I_K(V_m, t) + I_L(V_m, t) \quad (3.2b)$$

Denklem (3.2b)’ deki I_{Na} , I_K ve I_L sırasıyla sodyum, potasyum ve kaçak iyonların oluşturduğu iyonik akımlar olup aşağıdaki gibi ifade edilmektedirler:

$$I_{Na}(V_m, t) = G_{Na}(V_m, t)(V_m(t) - V_{Na}) \quad (3.3a)$$

$$I_K(V_m, t) = G_K(V_m, t)(V_m(t) - V_K) \quad (3.3b)$$

$$I_L(V_m, t) = G_L(V_m(t) - V_L) \quad (3.3c)$$

Burada V_{Na} , V_K ve V_L sodyum, potasyum ve kaçak iyonların denge (Nernst) potansiyellerini; G_{Na} , G_K ve G_L ise sırasıyla sodyum, potasyum ve kaçak akımın makroskopik iletkenlik değerlerini göstermektedir. Sodyum ve potasyum makroskopik kanal iletkenlikleri G_{Na} ve G_K membran potansiyeline bağlı olarak değişim gösterirken, kaçak iyonlara ait iletkenliğin değeri sabittir. Gerilim kontrollü iyonik kanal iletkenlikleri $G_{Na}(t)$ ve $G_K(t)$ aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır (Hodgkin and Huxley 1952):

$$G_{Na}(t) = G_{Na}^{maks} m^3 h \quad (3.4a)$$

$$G_K(t) = G_K^{maks} n^4 \quad (3.4b)$$

Burada G_{Na}^{maks} ve G_K^{maks} sırasıyla sodyum ve potasyum kanallarının birim membran alanı başına maksimum iletkenliklerini ya da diğer bir ifade ile iyon kanallarının tümünün açık olduğu durumdaki makroskopik iletkenlik değerlerini göstermektedir.

Hodgkin-Huxley (1952) modelinde iyon kanal dinamikleri, potasyum kanalı için gerilim kontrollü dört özdeş aktivasyon kapısı ile sodyum kanalı için ise gerilim kontrollü üç özdeş hızlı aktivasyon ve bir yavaş inaktivasyon kapılarıyla tanımlanmıştır. (3.4) eşitliğinde görülen m ve h sodyum iyon kanal kapılarının, n ise potasyum iyon kapılarının açık olma olasılıklarını gösteren kapılama parametreleridir. İyon kanalının ortalama iletkenliğini kapıların açık olma olasılıkları belirlemektedir. Bu durumda sodyum ve potasyum iyonik akımları aşağıdaki gibi ifade edilir (Hodgkin and Huxley 1952):

$$I_{Na}(V_m, t) = G_{Na}^{maks} m^3 h (V_m(t) - V_{Na}) \quad (3.5a)$$

$$I_K(V_m, t) = G_K^{maks} n^4 (V_m(t) - V_K) \quad (3.5b)$$

Kanal iletkenliklerine göre elde edilen iyonik akımlar denklem (3.1) yerine yazılırsa, membran geriliminin değişimini gösteren birinci dereceden diferansiyel denklem elde edilmiş olur:

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = G_{Na}^{maks} m^3 h (V_{Na} - V_m(t)) + G_K^{maks} n^4 (V_K - V_m(t)) + G_L (V_L - V_m(t)) + I_{inj}(t) \quad (3.6)$$

Burada $I_{inj}(t)$ ($\mu A/cm^2$) hücre içerisine uygulanabilecek uyartım akımını göstermektedir. m , n ve h kapılama parametreleri birer olasılık değeri olduklarından modelde 0-1 aralığında bir değer almakta olup, zamana bağlı dinamikleri aşağıdaki gibi birinci dereceden diferansiyel denklemlerle tanımlanmaktadır:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V_m)(1 - m) - \beta_m(V_m)m \quad (3.7a)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V_m)(1 - h) - \beta_h(V_m)h \quad (3.7b)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V_m)(1 - n) - \beta_n(V_m)n \quad (3.7c)$$

Eşitlikte görülen $\alpha_x(V_m)$ ve $\beta_x(V_m)$ $x = (m, h, n)$ değerleri gerilime bağlı olarak değişen ve sırasıyla bir kanalın açık konumdan kapalı konuma, kapalı konumdan açık konuma geçişini kontrol eden hız fonksiyonlarıdır. Hodgkin ve Huxley deneysel verilere dayanarak bu fonksiyonları aşağıdaki eşitlikler ile tanımlanmışlardır;

$$\alpha_m(V_m) = 0.1 \frac{V_m + 40}{1 - e^{-(V_m + 40)/10}} ; \quad \beta_m(V_m) = 4e^{-(V_m + 65)/20} \quad (3.8a)$$

$$\alpha_h(V_m) = 0.07e^{(V_m + 65)/20} ; \quad \beta_h(V_m) = \frac{1}{1 + e^{-(V_m + 35)/10}} \quad (3.8b)$$

$$\alpha_n(V_m) = 0.01 \frac{V_m + 55}{1 - e^{-(V_m + 55)/10}} ; \quad \beta_n(V_m) = 0.125e^{-(V_m + 65)/80} \quad (3.8c)$$

Sonuç olarak; (3.6) ve (3.7) denklemleri ile verilen toplam 4 diferansiyel denklemden oluşan sistem Hodgkin-Huxley nöron modelini oluşturmaktadır. Bu tezin kapsamında kullanılacak olan Hodgkin-Huxley nöron modelin parametreleri Çizelge 3.1 de verilmiştir (Pankratova et al. 2005).

Çizelge 3.1 Modelde kullanılan parametre değerleri (Pankratova et al. 2005).

Membran kapasitansı	$C_m = 1 \mu F/cm^2$
Na ⁺ İyonları Dinlenim Potansiyeli	$E_{Na} = 115 mV$
K ⁺ İyonları Dinlenim Potansiyeli	$E_K = -12 mV$
Kaçak İyonlar Dinlenim Potansiyeli	$E_L = 10.6 mV$
Kaçak İletkenlik	$G_L = 0.3 mS/cm^2$
Maksimum Na ⁺ Kanal İletkenliği	$G_{Na}^{maks} = 120 mS/cm^2$
Maksimum K ⁺ Kanal İletkenliği	$G_K^{maks} = 36 mS/cm^2$

3.1.2 Stokastik Hodgkin-Huxley Nöron Modeli

Yukarıda tanımlanan Hodgkin-Huxley (1952) makroskobik modelinde, iyon kanallarının stokastik açılma ve kapanma özelliği dikkate alınmamıştır. Bu model membran dinamiğini, sadece kanal iletkenlik dalgalanmalarının ihmal edilebilir olduğu çok büyük membran boyutları için doğru bir şekilde tanımlayan deterministik bir yaklaşım sağlamaktadır (Uzun 2010, Özer et al. 2006). Ancak iyon kanal sayısının sınırlı olduğu küçük membran boyutlarında iyon kanallarının rasgele zamanlarda açılıp kapanmasından dolayı membran geriliminde (yani kanal iletkenliklerinde) meydana gelen dalgalanmalar nöron dinamiklerini önemli ölçüde etkilemektedir. Dolayısıyla iletkenlik dalgalanmalarının ihmal edilemeyeceği membran boyutları için deterministik model biyofiziksel gerçekliği tam olarak yansıtmamaktadır.

Stokastik yapısı nedeniyle iyon kanallarının açık durumdan kapalıya veya tam tersi duruma geçme anlarının öngörülmesi imkansızdır. Ancak belirli bir süre zarfında bu kanalların yaptıkları durum değişimleri istatistiksel yöntemler kullanılarak öngörülebilmektedir. Bu bağlamda; literatürde iyon kanallarının stokastik davranışını bilgisayar ortamında modelleyen, deneysel ortamlarda elde edilen sonuçlarla örtüşen hesaplama algoritmaları geliştirilmiştir

(Litvak et al. 2003, Strasberg and De Felice 1993, Chow and White 1996, Fox and Lu 1994, Fox 1997, Jund and Shuai 2001). Bu algoritmaların tümü benzer sonuçlar vermesine rağmen (Mino et al. 2002), henüz hangisinin iyon kanallarının stokastik yapısını daha gerçekçi yansıttığı dair kesin bir kanıt bulunmamaktadır (Rowat and Elson 2004). Bu tez kapsamında hesaplama yükü açısından diğer algoritmalara göre oldukça hızlı bir yöntem olan Fox algoritması kullanılmıştır (Fox and Lu 1994, Fox 1997).

Fox algoritmasında; öncelikle iyon kanal kapılama parametrelerinin dinamikleri için oluşturulan master denkleminin Fokker-Planck denklemine dönüştürülmesi ile iyon kanallarının olasılık yoğunluk fonksiyonları elde edilir. Daha sonra parametrelerin dinamik denklemleri, dalgalanmaları da içerek şekilde Langevin genelleştirmesi kullanılarak basit bir şekilde ifade edilmektedir. Langevin genelleştirmesinde dalgalanma miktarı beyaz Gauss gürültüsü olarak modellenmektedir. Gauss gürültüsünün ortalaması sıfır alınmakta, varyansı ise parçacık hız fonksiyonları ve kanal sayısı (veya membran boyutu) ile ilişkilendirilmektedir. Sonuçta kapılama parametrelerinin dinamiği aşağıdaki gibi bir denklemle belirtilir (Fox and Lu 1994, Fox 1997).

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V_m)(1 - m) - \beta_m(V_m)m + \zeta_m(t) \quad (3.9a)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V_m)(1 - h) - \beta_h(V_m)h + \zeta_h(t) \quad (3.9b)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V_m)(1 - n) - \beta_n(V_m)n + \zeta_n(t) \quad (3.9c)$$

Burada $\zeta_x(t)$ $x = (m, h, n)$, birbirinden bağımsız sıfır ortalamalı ve otokorelasyon fonksiyonları aşağıdaki gibi tanımlanan beyaz Gauss gürültü kaynaklarını göstermektedir.

$$\langle \zeta_m(t) \zeta_m(t') \rangle = \frac{2}{N_{Na}} \frac{\alpha_m \beta_m}{(\alpha_m + \beta_m)} \delta(t - t') \quad (3.10a)$$

$$\langle \zeta_h(t) \zeta_h(t') \rangle = \frac{2}{N_{Na}} \frac{\alpha_h \beta_h}{(\alpha_h + \beta_h)} \delta(t - t') \quad (3.10b)$$

$$\langle \zeta_n(t) \zeta_n(t') \rangle = \frac{2}{N_K} \frac{\alpha_n \beta_n}{(\alpha_n + \beta_n)} \delta(t - t') \quad (3.10c)$$

Eşitliklerde N_{Na} ve N_K sırasıyla toplam sodyum ve potasyum kanallarının sayılarıdır. İyon kanallarının membran üzerinde homojen dağıldığının kabul edilmesi durumunda kanal sayıları;

$$N_{Na} = \rho_{Na} S, \quad N_K = \rho_K S \quad (3.11)$$

şekilde ifade edilmektedirler. Burada ρ_{Na} ve ρ_K sırasıyla birim membran alanında bulunan sodyum ve potasyum kanal sayıları olup mürekkep balığı dev aksonu için bu değerler sırasıyla 60 kanal/ μm^2 ve 18 kanal/ μm^2 olarak elde edilmiştir (Chow and White 1996). Eşitlikte S toplam membran alanını göstermekte ve nöronun iç dinamiklerinden kaynaklanan kanal gürültüsünün şiddetinin ölçeklenmesinde kullanılmaktadır. Membran alanı arttıkça (yani S büyüdükçe) kanal gürültüsü azalır ve $S \rightarrow \infty$ için stokastik denklem deterministik denkleme yakınsar (Fox and Lu 1994, Fox 1997).

3.2 KARMAŞIK AĞ TOPOLOJİLERİ

Son yıllarda karmaşık ağ yapılarının dinamikleri bilimin pek çok alanında ilgi çeken bir konu haline gelmiştir. Yapılan çalışmalar sistemlerin ağ topolojilerinin modellenmesi ve topolojinin sistem dinamiklerine etkileri üzerine yoğunlaşmıştır (Uzuntarla ve Özer 2008). Bu nedenle aşağıda karmaşık ağların bağlantı topolojilerini modellemede kullanılan en gerçekçi ağ modeli olan ölçeksiz ağ (scale-free) modelinden bahsedilecektir.

3.2.1 Ölçeksiz Ağ Modeli

Doğada ve toplumda bulunan birçok sistemi tanımlayan karmaşık ağlara yönelik araştırmalar her geçen gün artmaktadır (Strogatz 2001, Albert and Barabási 2002, Wang 2002). Bu araştırmaların temel amacı; uygun değişkenlerle sistemi daha iyi karakterize edebilme ve sistemin benzetimi için daha doğru modeller geliştirmektir. Bu çerçevede Erdős ve Rényi 1950' lerin sonlarında karmaşık topolojiye sahip bir ağı rastgele graf olarak tanımlamışlardır. Literatürde en çok incelen bu modele göre ağdaki her bir düğümün bağlantı kurma olasılığı eşit olup rassal bir süreç içinde oluşmaktadır. Rastgele dağıtılmış ortalama $pN(N-1)/2$ tane bağlantıya sahip bir Erdős-Rényi (ER) modeli, başlangıçta birbirleriyle bağlantısı olmayan sabit N düğüm arasında belirli bir p olasılığıyla bağlantılar oluşturularak geliştirilir (Erdős and Rényi 1959). Bir Erdős-Rényi ağ modelinde düğümlerin bağlantı edinme şansları eşit olsa da,

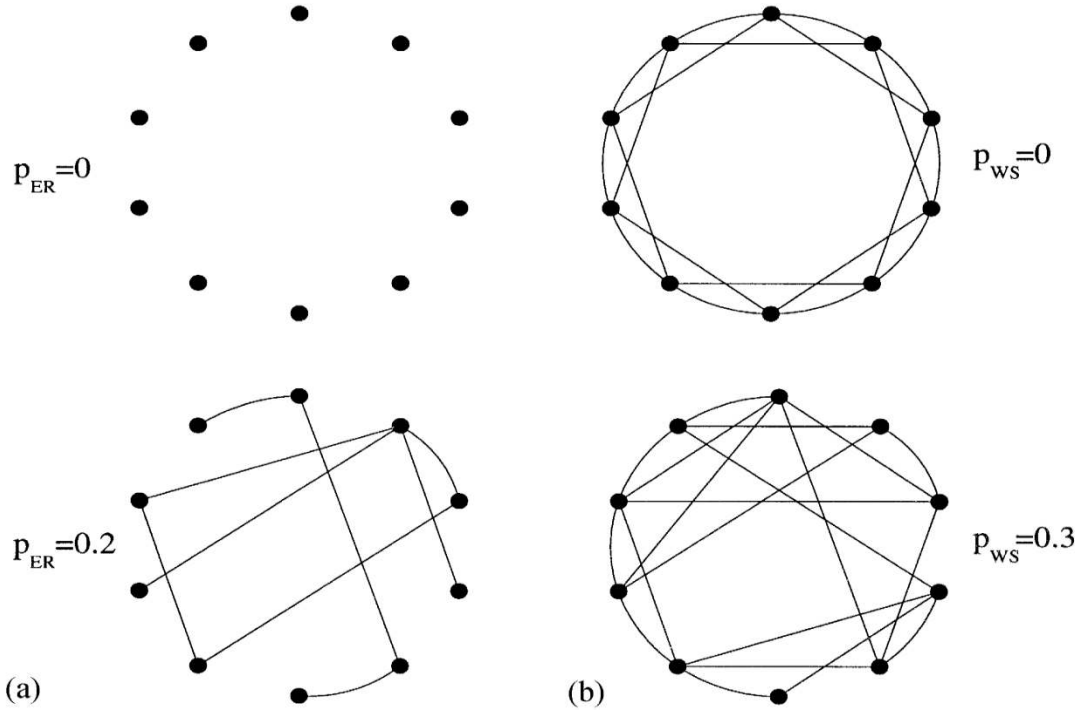
bazı düğümler diğerlerinden fazla bağlantıya sahiptir. Bu nedenle bu modelde herhangi bir düğümün k adet bağlantısının olma olasılığı aşağıdaki denklemle verilen çan eğrisine sahip bir Poisson dağılımını izlemektedir:

$$P(k) = \frac{e^{-\lambda} \lambda^k}{k!} \quad (3.13a)$$

$$\lambda = \binom{N-1}{k} p_{ER}^k (1 - p_{ER})^{N-1-k} \quad (3.13b)$$

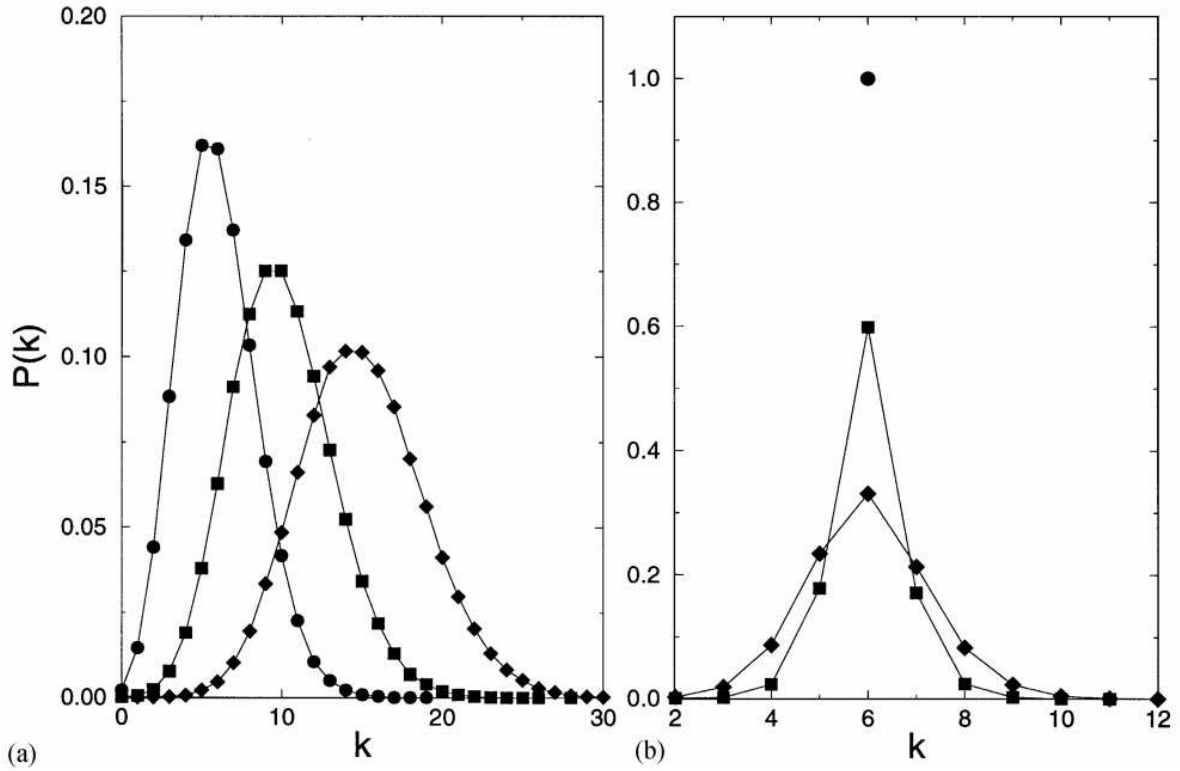
Erdős-Rényi ağ modeli, üstün hesaplama gücündeki ve büyük ölçekli gerçek ağların ayrıntılı topolojisel bilgisindeki eksiklikler nedeniyle uzun süre karmaşık ağların oluşum esasları hakkındaki düşüncelere ışık tutmuştur. Ancak bilgisayar teknolojisindeki gelişmelere paralel olarak karmaşık ağ topolojisine sahip ağların bilgilerini içeren veri tabanlarına erişim mümkün olmuş ve bu karmaşık sistemlere olan ilginin artmasına neden olmuştur.

Watts ve Strogatz 1998 yılında tamamen düzenli bir yapıdan rastgele bir yapıya geçişi tanımlayan, tek parametrelili bir küçük dünya ağ modelini ileri sürmüşlerdir (Watts and Strogatz 1998). Önerilen bu modelde ağ, başlangıçta en yakın birinci ve en yakın ikinci komşusu ile bağlantılı olacak şekilde N düğümlü tek boyutlu kafes yapısından başlamakta ve sonra ağdaki bağlantılar belirli bir p_{WS} olasılığına göre yeniden yapılmaktadır. p_{WS} olasılığının değerine göre ya düzenli bir ağ ($p_{WS} = 0$), ya düzensiz bir ağ ($p_{WS} = 1$) ya da küçük dünya ağı ($0 < p_{WS} < 1$) elde edilmektedir. Ancak ağda yeni bağlantılar yapılırken iki düğüm arasında birden fazla bağlantı olmamasına ve hiçbir düğümün kendi ile bağlantı yapmadığına dikkat edilmelidir. Yüksek kümeleme ve düşük ortalama yol uzunluğuna sahip olması nedeniyle küçük dünya ağları sosyal, biyolojik ve elektronik haberleşme vb. sistemlerin topolojilerinin modellenmesinde oldukça yaygın kullanılmaktadır. Watts-Strogatz ağ modeli, her bir düğümün yaklaşık aynı sayıda bağlantıya sahip homojen bir ağ olarak düşünüldüğünde, Erdős-Rényi ağ modeliyle benzerdir. Şekil 3.2 ve Şekil 3.3’ de Erdős-Rényi ve Watts-Strogatz modellerinin şematik gösterimleri ve bağlanabilirlik dağılımları verilmiştir (Barabási et al. 1999).



Şekil 3.2 Erdős-Rényi ve Watts-Strogatz modellerinin şematik gösterimi (Barabási et al. 1999).

Şekil 3.2a’ da toplam $p_{ER}N(N-1)/2$ tane bağlantıya sahip, farklı p_{ER} olasılıklarına göre bağlanmış olan N düğümlü bir Erdős-Rényi modeli gösterilmiştir. Burada, $p_{ER} = 0$ için aralarında herhangi bir bağlantının olmadığı ayrık bir yapı ve $p_{ER} = 0.2$ için 9 adet rastgele bağlantılardan oluşan bir Erdős-Rényi ağ yapısı elde edilmiştir. Şekil 3.2 b’ de ise en yakın birinci ve en yakın ikinci komşuları ile bağlantılı, ortalama bağlantı derecesi $\langle k \rangle = 4$ olan başlangıçta düzenli tek boyutlu bir kafes yapısından elde edilen Watts-Strogatz ağ modeli gösterilmiştir. Burada $p_{WS} = 0.3$ olasılığına göre $2p_{WS}N = 6$ tane düğümün bağlantılarının bitiş noktaları kopararak yeniden rastgele seçilen düğümlere bağlanmasıyla elde edilen Watts-Strogatz ağı verilmiştir (Barabási et al. 1999).



Şekil 3.3 Erdős-Rényi ve Watts-Strogatz modellerinin bağlanabilirlik dağılımları. a) 10000 adet düğümden oluşan Erdős-Rényi ağ modeli için farklı p_{ER} değerlerinde bağlanabilirlik dağılımı $P(k)$ 'nin değişimi. $p_{ER} = 0.0006$ (yuvarlak), $p_{ER} = 0.001$ (kare), $p_{ER} = 0.0015$ (baklava şekli) b) 10000 adet düğümden oluşan Watts-Strogatz modeli için farklı p_{WS} değerlerinde bağlanabilirlik dağılımı $P(k)$ 'nin değişimi ($\langle k \rangle = 6$). $p_{WS} = 0$ (yuvarlak), $p_{WS} = 0.1$ (kare), $p_{WS} = 0.3$ (baklava şekli) (Barabási et al. 1999).

Ağların statik olduğu varsayımına dayanan Erdős-Rényi ve Watts-Strogatz ağ modellerinin ortak özelliği bağlantı dağılımlarının homojen olmasıdır. Yani ağın bağlanabilirlik dağılımı belli bir ortalama değerde maksimum değere ulaştıktan sonra eksponansiyel olarak azalmaktadırlar. Ancak gerçekte ağların yapıları dinamik olup bağlantı dağılımları kuvvet yasası şeklindedir. Bunları göz önüne alarak Barabási ve Albert (1999) ölçeksiz ağ olarak adlandırılan yeni bir ağ modeli önermişlerdir. Barabási-Albert ağ modelinin büyüme ve tercihli bağlanma olmak üzere iki önemli bileşeni vardır. Bu bileşenlerden ilki ağın yeni düğümlerin eklenmesiyle büyümesi, diğer bileşen ise yeni düğümlerin ağda çok bağlantılı düğüme bağlanacağını gösteren tercihli bağlanma özelliğidir. Bu ağ modelinde düğümlerin bağlanabilirliklerinde bir sınır söz konusu değildir.

Barabási-Albert ağ modelinin oluşum algoritması şu şekildedir:

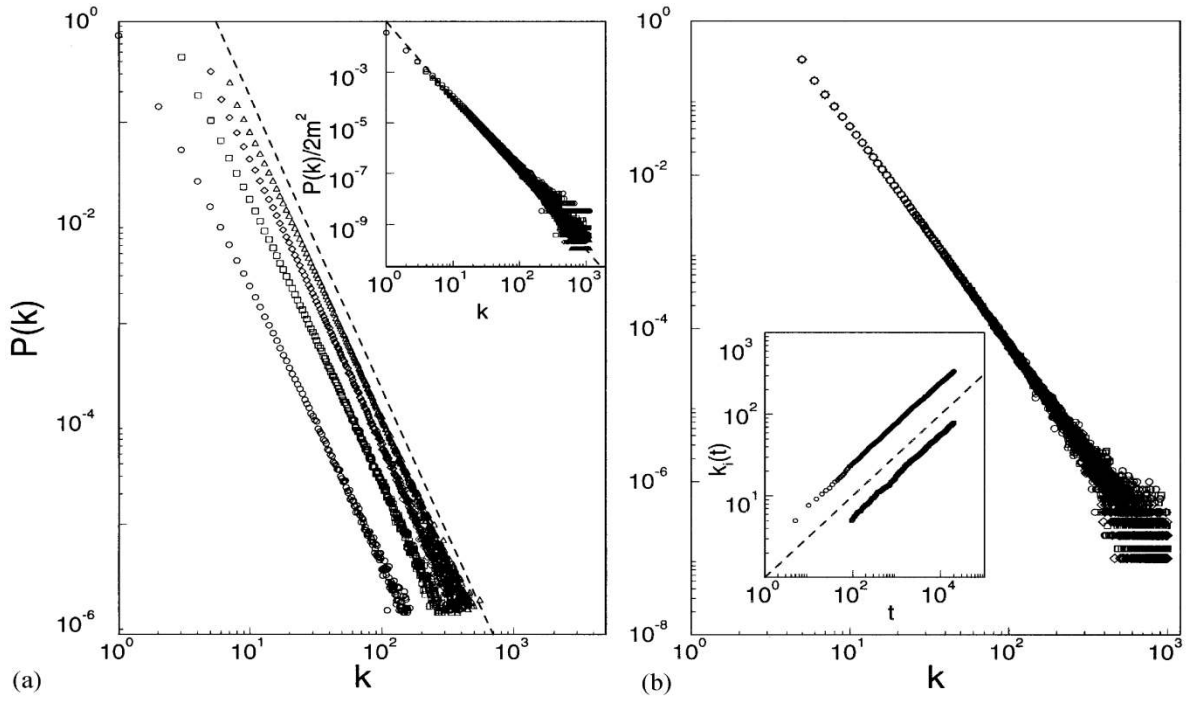
- 1) Büyüme: Ağ başlangıçta m_0 gibi küçük bir sayıda düğüm ile başlamakta ve her bir zaman aralığında ağa $m \leq m_0$ tane bağlantısı olan yeni bir düğüm eklenmektedir. Bu tane bağlantı ağda m farklı düğüme bağlanmaktadır.
- 2) Tercihli Bağlanma: Ağa yeni eklenen düğüm bağlanacağı düğümü belli bir olasılıkla seçmektedir. Yeni düğümün belli bir i düğüme bağlanma olasılığı (Π), i düğümün derecesine (k_i) bağlı olup aşağıdaki gibidir:

$$\Pi(k_i) = \frac{k_i}{\sum_j k_j} \quad (3.14)$$

Burada payda ağdaki düğümlerin bağlantı derecelerinin toplamını göstermektedir. T zaman adımıdan sonra ağda $N = m_0 + T$ adet düğüm ve $m_0 T$ adet bağlantı oluşacaktır. Bu şekilde büyüyen bir ağ ölçekten bağımsız hale gelecektir yani ağdaki düğümlerin bağlanabilirlik dağılımı kuvvet yasasına göre zamanla değişecektir (Şekil 3.4). Kuvvet yasasında ağdaki herhangi bir düğümün k adet bağlantıya sahip olma olasılığı (Barabási and Albert 1999):

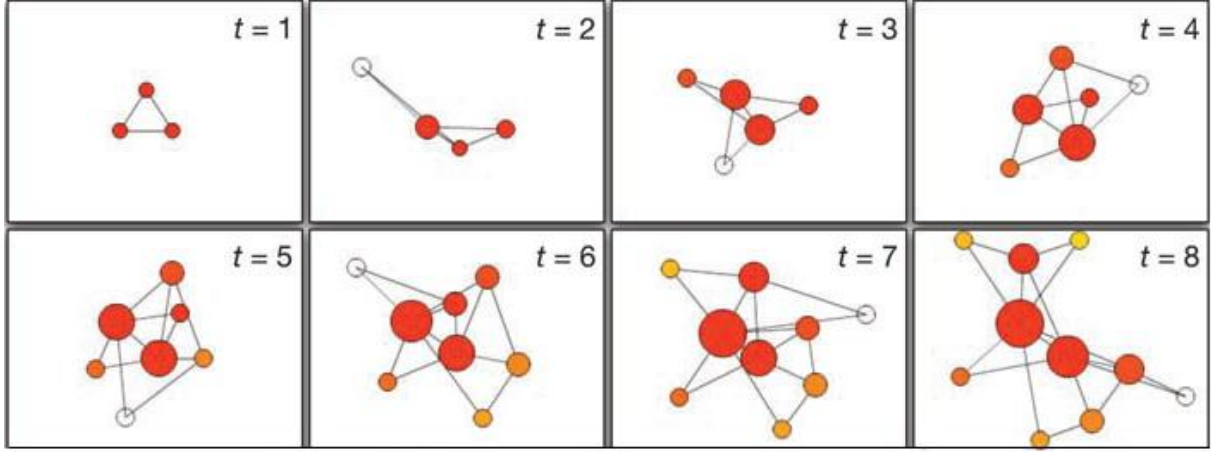
$$P(k) = k^{-\gamma} \quad (3.15)$$

eşitliği ile verilmektedir. Burada sönümlenme parametresi, γ , m' den bağımsız olup $2 < \gamma < 4$ aralığında değer almaktadır.



Şekil 3.4 a) Barabási-Albert ağının bağlanabilirlik dağılımı. 300000 düğümden oluşan ağ için farklı m ve m_0 değerlerinde $P(k)$ 'nin değişimi. $m_0=m=1$ (yuvarlak), $m_0=m=3$ (kare), $m_0=m=5$ (baklava dilimi), $m_0=m=7$ (üçgen). Kesikli çizginin eğimi $\gamma=2.9$. b) $m_0=m=5$ için farklı sistem büyüklüklerinde $P(k)$ 'nin değişimi. $N = 100\,000$ (yuvarlak), $N = 150\,000$ (kare), $N = 200\,000$ (baklava dilimi). Küçük resim $t_1=5$ ve $t_2=95$ anında ağa katılan iki düğümün bağlantı sayısının zamana bağlı değişimini göstermektedir (Barabási et al. 1999).

2005 yılında Eguíluz ve arkadaşları fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme tekniğini (fMRI) kullanarak yaptıkları istatistiksel ölçümlerde beyindeki fonksiyonel bölgelerin ilişkilerinin bir ölçeşiz ağ yapısı oluşturduğunu göstermişlerdir (Eguíluz et al. 2005). Heuvel ve arkadaşları (2008) üç boyutlu modelleme yapabilmek için voksel (piksel) tabanlı bir yaklaşımla dinlenme esnasında beyinde bazı fonksiyonel bölgelerdeki nöronlar arasındaki bağlantı topolojilerinin ölçeşiz ağ topolojisi ile modellenebileceğini ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada ölçeşiz ağ yapısı kullanılarak latans dinamikleri değişimi incelenmeye çalışılmıştır. Ağın oluşum süreci Şekil 3.5' de verilmiştir. Ağda aksi belirtilmedikçe $N=200$ nöron kullanılmış ve nöronlar arasında elektriksel kuplajın bulunduğu kabul edilmiştir. Ağdaki nöronlar iyon kanal iletkenliklerine dayalı olan ve ayrıca iyon kanal gürültüsünü de nöron dinamiklerine dahil eden stokastik Hodgkin-Huxley denklemleri ile modellenmiştir. Böylece ölçeşiz ağda bilginin işlenmesine biyofiziksel açıdan daha gerçekçi bir bakış açısı sağlanmaktadır.



Şekil 3.5 Ölçeksiz ağ oluşumu (Barabási 2009).

Yukarıda tek nöron için verilen denklemler ileri yönlü ağa uyarlanarak tüm ağın dinamikleri için yeni denklem takımları elde edilmiştir. Buna göre ağdaki her bir nöronun membran potansiyelinin zamanla değişimi:

$$C_m \frac{dV_i}{dt} = g_{Na}^{maks} m_i^3 h(E_{Na} - V_i) - g_K^{maks} n_i^4 (E_K - V_i) - g_L^{maks} (E_L - V_i) + \sum_j \varepsilon_{ij} [V_i - V_j] + I_{inj} \quad (3.16)$$

eşitliği ile verilmektedir. Eşitlikteki V_i , i. nöronun membran potansiyelini göstermektedir ($i = 1, 2, \dots, 200$). $C_m = 1 \mu F cm^{-2}$ membran kapasitansını, $g_{Na}^{maks} = 120 mScm^{-2}$ ve $g_K^{maks} = 36 mScm^{-2}$ ise sırasıyla sodyum ve potasyum kanallarının maksimum iletkenliklerini temsil etmektedir. Kaçak iyonlara ait iletkenlik değeri sabit olup değeri $g_L^{maks} = 0.3 mScm^{-2}$ dir. E_{Na} , E_K ve E_L parametreleri sırasıyla sodyum, potasyum ve kaçak iyonlarına ait dinlenme potansiyeli değerlerini göstermektedir. ε_{ij} ağdaki i. ve j. nöron arasındaki kuplaj şiddeti olup, nöronlar arasında bağlantı olması durumunda $\varepsilon_{ij} = \varepsilon$ olan sabit bir değeri vardır. Aksi halde $\varepsilon_{ij} = 0$ dir. I_{inj} dışarıdan uygulanan eşik-üstü sinüzoidal uyarımı, $I_{inj} = A \sin(\omega t)$ temsil etmektedir. Son olarak m_i ve h_i , i. nöronun sodyum iyon kanalı için sırasıyla aktivasyon ve inaktivasyon değişkenlerini, n_i ise potasyum kanalının aktivasyon değişkenini göstermektedir. Kapı parçacıklarının dinamikleri ve buna bağlı olarak ortaya çıkan iyon kanal gürültüsünü modellemede oldukça yaygın olarak kullanılan işlem yükü en hafif olan Fox kanal gürültü algoritması kullanılmıştır (Gong et al. 2005, Özer et al.

2008, Özer et al. 2009). Algoritmada iyon kanallarının stokastik davranışı aşağıdaki gibi bir Langevin genellemesi ile tanımlanmaktadır (Fox and Lu 1994, Fox 1997):

$$\frac{dm_i}{dt} = \alpha_m(V_i)(1 - m_i) - \beta_m(V_i)m_i + \xi_{m_i}(t) \quad (3.17a)$$

$$\frac{dn_i}{dt} = \alpha_n(V_i)(1 - n_i) - \beta_n(V_i)n_i + \xi_{n_i}(t) \quad (3.17b)$$

$$\frac{dh_i}{dt} = \alpha_h(V_i)(1 - h_i) - \beta_h(V_i)h_i + \xi_{h_i}(t) \quad (3.17c)$$

Burada $\alpha_x(V_i)$ ve $\beta_x(V_i)$ $x = (m, n, h)$ sırasıyla kapıların açık ve kapalı konuma geçmedeki membran gerilimine bağlı hız fonksiyonlarıdır. Kapıların stokastik davranışı, birbirinden bağımsız ortalaması sıfır olan ve otokorelasyonu aşağıdaki gibi tanımlanan beyaz Gauss gürültüsü ile modellenmektedir (Fox and Lu 1994, Fox 1997):

$$\langle \xi_{m_i}(t) \xi_{m_i}(t') \rangle = \frac{2\alpha_m\beta_m}{N_{Na}(\alpha_m + \beta_m)} \delta(t - t') \quad (3.18a)$$

$$\langle \xi_{h_i}(t) \xi_{h_i}(t') \rangle = \frac{2\alpha_h\beta_h}{N_{Na}(\alpha_h + \beta_h)} \delta(t - t') \quad (3.18b)$$

$$\langle \xi_{n_i}(t) \xi_{n_i}(t') \rangle = \frac{2\alpha_n\beta_n}{N_K(\alpha_n + \beta_n)} \delta(t - t') \quad (3.18c)$$

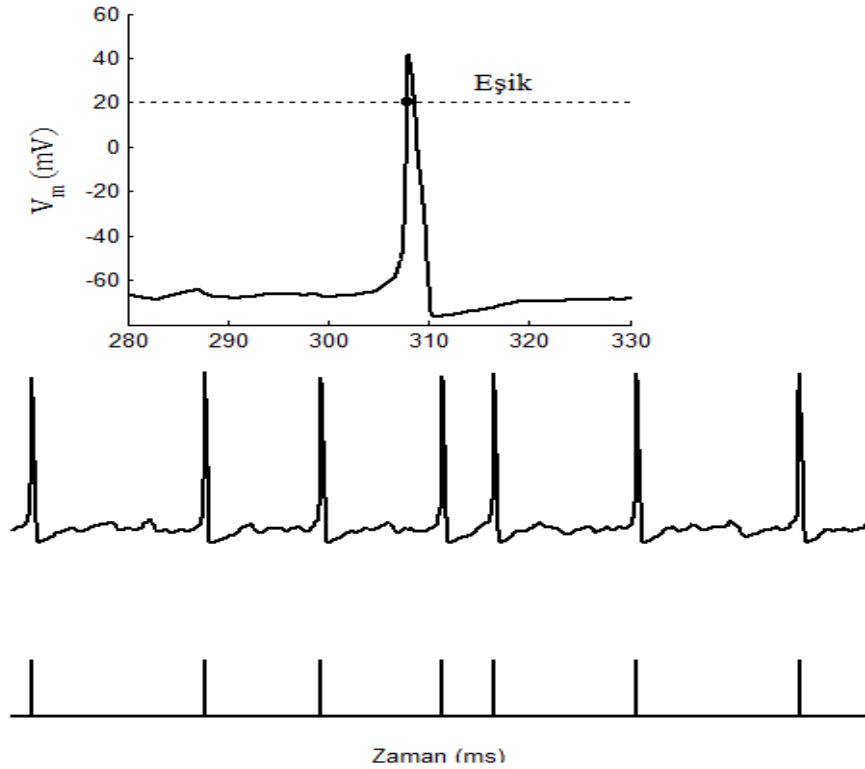
Eşitliklerde N_{Na} ve N_K sırasıyla toplam sodyum ve potasyum iyon kanal sayılarıdır. Deneysel olarak elde edilen iyon kanal yoğunlukları $\rho_{Na} = 60 \mu m^{-2}$ ve $\rho_K = 18 \mu m^{-2}$ değerleri kullanılarak, toplam kanal sayıları $N_{Na} = \rho_{Na}S$ ve $N_K = \rho_K S$ şeklinde hesaplanmaktadır. Eşitliklerden anlaşılacağı gibi S membran alanı arttıkça iyon kanal gürültüsü azalmakta, tersi durumda ise artmaktadır. Dolayısıyla S , nöron iç dinamiklerinden kaynaklanan kanal gürültüsü ölçeklemekte kullanılacak olan bir değişkendir. Ağın modellenmesinde kullanılacak olan model parametreleri Tablo 3.1’ de verilmiştir.

3.3 YÖNTEMLER

Biyolojik nöral ağlardaki latans dinamiklerinin incelendiği tez çalışmasının bu bölümünde, bilgisayar ortamında benzetimi gerçekleştirilen ve matematiksel modellerle tanımlanan tek bir nöronun ya da çok sayıda birbirine bağlı nöronlardan oluşan ölçeksiz ağdan alınan verilerin analizinde kullanılan yöntemlere değinilmiştir.

3.3.1 Ateşleme Zamanlamalarının Bulunması

Çalışmada kullanılan modellerde bilginin iletilmesinde ve kodlanmasında önemli bir parametre olan ilk spaykların oluşum zamanlarını belirlemek için membran potansiyelinin belirli sabit bir eşik seviyesini (V_{th}) pozitif eğimle geçtiği zamanlar kaydedilmiştir. Ateşleme anında membran potansiyeli hızlı bir şekilde yükseldiğinden eşik değerinin seçimi sonuçları çok fazla değiştirmemektedir (Schmid et al. 2004). Ancak burada elde edilen sonuçları önceki çalışmalarla karşılaştırmak için eşik değeri 20 mV olarak alınmıştır (Pankratova et al. 2005, Özer and Graham 2008, Uzun and Özer 2013, Uzuntarla et al. 2013). Tek bir nöronun membran potansiyelinden ateşleme zamanlamalarının tespit edilişi Şekil 3.6’da gösterilmiştir.

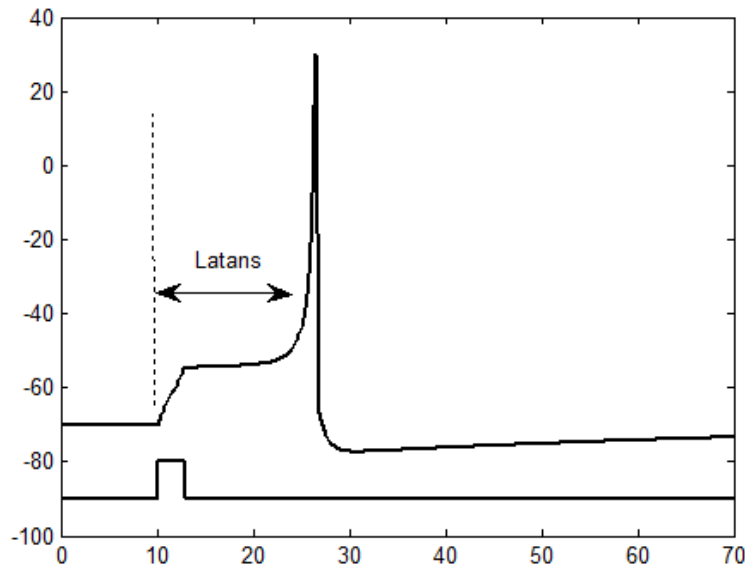


Şekil 3.6 Ateşleme anlarının tespit edilişi.

3.3.2 Latans Dinamiklerinin Ölçülmesi

Sinir sistemindeki birçok nöronun uyartım şiddetine bağlı olarak aksiyon potansiyellerini belli bir gecikme ile ateşlediği bilinmektedir. Eşik-üstü bir uyartıma maruz kalmış nöronda uyartımın verildiği andan aksiyon potansiyelinin oluşmasına kadar geçen süre *latans* (*gecikme*) *süresi* olarak adlandırılmaktadır (Pehlivan 1997). Bu süre düşük genlikli eşik-üstü uyartımlar için oldukça fazladır. Spayk latans kavramı Şekil 3.7’ de şematik olarak anlatılmaya çalışılmıştır.

Öte yandan bugüne kadar yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlardan nöronların bilgiyi kodlama karakteristiklerini belirlemede uyartım başlangıcı ile ilk aksiyon potansiyeli arasındaki zamansal uzaklığın (gecikme, latans) farklı uyartım durumlarına göre değiştiği gösterilmiştir (Pankratova et al. 2005, Uzun and Özer 2013, Uzuntarla et al. 2013, Özer and Graham 2008). Bu durum bilginin kodlamasında ilk aksiyon potansiyelinin oluşum zamanının dolayısıyla latans bilgisinin önemini göstermektedir.



Şekil 3.7 Spayk latansının şematik gösterimi (Izhikevich 2004).

Tek bir nöron seviyesinde latans dinamiklerinin nasıl değiştiğini incelemek için, N defa yapılan gerçeklemlerden elde edilen ilk aksiyon potansiyeli oluşum zamanlarının ortalaması alınarak hesaplanan ortalama latans ($\langle t \rangle$) parametresi kullanılmıştır. Ayrıca ortalama latansın

standart sapması (σ_L) da göz önünde bulundurulmuştur. Denklem (3.20)' de sırasıyla ortalaman latansın ve bunun standart sapmasının elde edilmiş formülleri verilmiştir.

$$\langle t \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N t_i \quad (3.19a)$$

$$\sigma_L = \sqrt{\langle t^2 \rangle - \langle t \rangle^2} \quad (3.19b)$$

Eşitliklerde; t_i i. denemede ilk aksiyon potansiyelinin oluşum zamanını, $\langle t^2 \rangle$ ise ortalama karesel latansını temsil etmektedir.

Ölçeksiz ağı latans dinamiklerini analiz etmek amacıyla ise, ağdaki her bir nöronun ilk spayk oluşum zamanları dikkate alınmış ve yapılan her bir ağ gerçekleştirilmesi için ilk spaykların oluşum zamanlarının denklem (3.20a)' daki gibi zamansal ortalaması alınarak ağın ortalama tepki süresi hesaplanmıştır. Ayrıca ağdaki nöronların latanslarının standart sapması (zamansal salınım) denklem (3.20b) ye göre hesaplanmıştır.

$$t_{avg}(t) = \langle \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N t_i(t) \rangle \quad (3.20a)$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N t_i^2 - \left(\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N t_i \right)^2}{N-1}} \quad (3.20b)$$

Burada N ağdaki nöron sayısı olmak üzere, t_i de i. nöronun tepki süresini (yani ilk spaykının oluşum zamanını) göstermektedir. Denklem (3.20) de $\langle . \rangle$, 50 farklı ağ gerçekleştirilmesi üzerinden ortalamayı ifade etmektedir. Yapılan simülasyonlarda, ağdaki bütün nöronlar için başlangıç koşullarının aynı olduğu kabul edilmiştir (Pankratova et al. 2005, Özer and Graham 2008, Özer and Uzuntarla 2009).

BÖLÜM 4

YAPILAN ÇALIŞMALAR

Nöronların hem iletişim halinde oldukları diğer nöronlardan hem de dış ortamdan aldıkları sinyalleri (bilgileri) aksiyon potansiyellerine dönüştürmeleri sinir sisteminde bilgi işlemenin temelini oluşturmaktadır (Schmitt et al. 1976, Pasztor and Bush 1982). Nöronal bilgi kodlamada önemli bir aşama olan bu süreci açıklamak için günümüze kadar birçok kodlama mekanizması önerilmiştir. Oransal kodlama (Dayan and Abbott 2001, Gerstner and Kistler 2001), zamansal kodlama (Abeles 1991, Abeles et al. 1993) ve popülasyon kodlaması (Rieke et al. 1999, Guo and Li 2012) bu önerilen kodlama mekanizmalarından yalnızca birkaç tanesidir. Bunların içinde öne çıkan zamansal kodlama çoğu durumda oransal kodlamaya göre daha etkilidir ve nöral bağlantıların kapasitesini daha iyi kullanmaktadır (Rieke 1999, Bhumbra and Dyball 2005, Mainen and Sejnowski 1995). Zamansal kodlama oransal kodlamayla ifade edilemeyen, uyartımın uygulanmasından sonra ilk spaykın oluşum zamanı (ilk spayk gecikmesi), spaykları tam oluşum zamanlarına göre sınıflandırma gibi ateşleme aktivitesinin birçok özelliğini içermektedir (Kostal et al. 2007).

Zamansal kodlama kapsamında, ilk spayk oluşum zaman bilgisinin kullanımı sinir sistemindeki kodlama işleminin nasıl gerçekleştiğini anlamak açısından oldukça önemlidir (Hengtong et al. 2013). Latans kodlaması olarak adlandırılan bu yöntem; uyartıma tepki olarak ilk spaykın oluşum zamanını dikkate alan, nöronun sadece tek spayk ile bilgi işlemeyi gerçekleştirebileceğini kabul eden hızlı ve enerji-verimli teorik bir hipotezdir (Uzuntarla et al. 2013). Bu kodlama yöntemi işitsel (Furukawa et al. 2002, Heil 2004), kokusal (Junek et al. 2010) ve görsel (Gawne et al. 1996, Reich et al. 2001) gibi farklı nöral yapılarda deneysel olarak incelenmiştir. Bu çalışmalarla ilk spayk latans bilgisinin diğer spayk zamanlamalarından daha fazla bilgi taşıdığı tespit edilmiştir. Ayrıca Reinagel ve Reid (2000)'in bilgi-teorik analizini kullanarak lateral genikulat çekirdeğindeki nöronal spayk trenlerini inceledikleri çalışmada, spaykların oluşum zamanlarının ateşleme oranına göre uyartım hakkında daha fazla bilgi içerdiği gösterilmiştir.

Diğer taraftan elektrofizyolojik çalışmalarda nörona aynı uyartım tekrar tekrar uygulandığında nöronun her defasında farklı ateşleme paterni oluşturduğu görülmüştür (Tomko and Crapper 1974, Tolhurst et al. 1983, Mainen and Sejnowski 1995, Tatenö and Robinson 2006). Bu durum sinir sisteminde bilgi işlemenin gürültülü elemanlarla üretildiğini ve bilgi akışının da gürültülü bir ortamda gerçekleştiğini göstermektedir. Nöronların iç dinamiklerinden ve çevresel etkenlerden kaynaklanan gürültü; nöronal bilgi işleme aşamalarında bilginin kodlanması, iletilmesi ve çözümlenmesi üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir. Bu nedenle farklı gürültü kaynaklarının spayk zamanlaması ya da ortalama ateşleme hızı üzerindeki etkileri nöral kodların hangi sınırlamalar altında çalışması gerektiğini belirlemektedir (Manwani et al. 2002). Buradan yola çıkarak zamansal kodlama kapsamında yapılan birçok çalışmada gürültünün nöronun ilk spayk latans dinamiklerini büyük ölçüde etkilediği gösterilmiştir. Bu bağlamda, Pankratova ve arkadaşları (2005a,b) eşik-üstü periyodik bir uyartıma maruz kalmış Fitzhugh-Nagumo ve Hodgkin-Huxley nöron modellerinde gürültüye bağlı olarak ilk spayk zamanlamalarını inceledikleri çalışmalarında gürültünün ilk spayk latansını arttıran bozucu bir etkiye sahip olmasına rağmen, bu etkinin uygun bir uyartım frekansının seçimiyle azaltılabileceğini göstermişlerdir. Bunun yanı sıra eşik-üstü ateşleme bölgesinde farklı uyartım frekansları için ortalama latansın gürültüyle olan değişimini elde ederek, bu değişimin frekans sınır değerlerinde rezonans benzeri bir davranış sergilediğini ortaya koymuşlardır. Daha açık ifade etmek gerekirse, ortalama latans düşük gürültülerde çok fazla değişmemektedir. Ancak belli bir değerin üzerindeki gürültünün daha da artırılması, ortalama latansı büyük ölçüde arttırmakta dolayısıyla uyartımın algılanmasına önemli bir gecikme katmaktadır. Bu şekilde gürültüyle artan latans, maksimum bir değere ulaştıktan sonra gürültüdeki daha fazla artış ile birlikte azalmaktadır. Yazarlar latansın gürültüye bağlı artışını daha önce kararsız sistemlerde (Magenta et al. 1996) tanımlanmış - gürültü ile geciktirilmiş bozulma (NDD) - olarak adlandırılan olguya atfetmişler ve elde ettikleri sonuçların uyarılabilir sistemlerde (yani nöronlarda) NDD etkisinin ilk örneğini oluşturduğunu ileri sürmüşlerdir. Tuckwell (2005) de analitiksel bir yaklaşımla beyaz Gauss gürültülü uyartıma maruz kalan 4 boyutlu ve 2 boyuta indirgenmiş Hodgkin-Huxley nöron modellerinde uyartımın farklı ateşleme seviyelerinde (eşiğin çok altında, hemen üstünde ve çok çok üstünde) ilk spayk zamanlamalarını incelemiş ve her iki modelde de eşiğin hemen üstündeki sabit uyartımlar için Pankratova ve arkadaşlarının (2005a,b) yaptıkları çalışmalara benzer sonuçlar elde etmiştir. Bu çalışmalarla uyarılabilir hücrelerde NDD etkisinin uyartım tipinden bağımsızken, uyartım eşik seviyesine bağlı olduğu ispatlanmıştır.

Özer ve Graham (2008) tek bir Hodgkin-Huxley nöron modelinde membran zaman sabitini değiştirerek nöral ağın aktivitesine göre ilk spayk latans dinamiklerinin değişimini irdeledikleri çalışmada uyarılabilir hücrelerde NDD etkisinin sadece uyarımın eşiğe olan yakınlığına değil, aynı zamanda membran zaman sabitine de bağlı olduğunu göstermişlerdir. Özer ve arkadaşları (2009) yukarıdaki çalışmaları NDD ile membran alanını (yani iyon kanal gürültüsünü) ilişkilendirme imkanı sağlayan biyofiziksel olarak daha gerçekçi bir nöron modeli kullanarak yeniden gerçekleştirmişler ve benzer sonuçlar elde etmişlerdir.

Uzuntarla ve arkadaşları (2012) hem eşik-üstü periyodik uyarıma hem de sinaptik arka plan aktivitesine maruz kalmış tek bir Hogkin-Huxley nöron modelinde latans dinamiklerini sistematik olarak inceleyerek; ilk spayk latansının değişken sinaptik akımlar aracılığıyla düzenlenebileceğini ortaya koymuşlardır. Bununla birlikte orta seviyedeki başarılı bir sinaptik iletim olasılığının ortalama latansı büyük ölçüde arttırdığını, dolayısıyla değişken sinaptik akımın sinyalin algılanmasını sınırladığını tespit etmişlerdir. Bozucu etkinin sinaptik giriş rejiminin ve uyarıcı (excitatory) kuplaj şiddetinin ayarlanması ile kontrol edilebileceğini de göstermişlerdir.

Ayrıca Özer ve Uzuntarla (2008), tek nöron seviyesinde yapılan bu çalışmaların dışında Hodgkin-Huxley nöronlarından oluşan bir küçük dünya nöral ağında NDD etkisinin ağın bağlantı topolojisi ve nöronlar arası kuplaj şiddeti ile nasıl değiştiğini araştırmışlardır. Yaptıkları çalışmada NDD etkisinin küçük ve orta kuplaj şiddetlerinde belirgin iken, büyük kuplaj şiddetlerinde bağlantı topolojisine bakmaksızın ortadan kaybolduğunu göstermişlerdir. Ağ yapısının NDD üzerindeki etkisinin; küçük kuplaj şiddetleri için ihmal edilebilecek seviyelerde olmasına rağmen, orta kuplaj şiddetleri için ise önemli bir etkiye sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Orta kuplaj şiddetinde, ağdaki rastgele bağlantıların sayısının arttırılmasının NDD etkisini azalttığı ve düzenli bir ağda olmayan ek bir çalışma rejiminin oluştuğunu ortaya koymuşlardır.

Yukarıda söz edilen çalışmalarda NDD etkisi geniş bir biçimde irdelenmiş olmasına rağmen, ilk spayk latansının dinamikleri ve temel mekanizması ayrıntılı olarak incelenmemiştir. NDD sinir sisteminin çalışma noktasına bağlı olarak iki farklı kodlama yapısı arasında anahtar görevi yapan tepki süresini etkilemesinden dolayı, bu tez çalışmasında NDD etkisi daha detaylı bir şekilde araştırılmıştır. Çalışma kapsamında NDD etkisi, öncelikle biyofiziksel olarak daha gerçekçi olan Hodgkin-Huxley nöron modeli kullanılarak tek nöron seviyesinde

ve sonrasında sinir sistemini daha iyi yansıtan ölçeksiz bir nöral ağ modelinde incelenmiştir. Kullanılan nöron modellerinin dinamikleri daha önce Bölüm 3’ de ayrıntılı bir biçimde verilmiştir. Biyolojik sistemlerde periyodik uyartımın, hücresel düzeyde sinir sisteminin altında yatan mekanizmaları ve bilgi kapasitelerini araştırmak için etkili bir araç olduğu gösterilmiştir (Kaplan et al. 1996, Hooper 1998, Segundo et al. 1998, Szücs et al. 2001). Bu nedenle çalışma kapsamında ilk spayk zamanlaması üzerindeki NDD etkisi eşik-üstü bir sinüzoidal periyodik uyartım, $I_{inj}(t) = A \sin(\omega t)$, durumunda incelenmiştir. Burada A parametresi eşik-üstü uyartımın genliğini, t_r periyot olmak üzere $\omega = 2\pi/t_r$ açısal frekansını göstermektedir.

4.1 STOKASTİK HODGKIN-HUXLEY NÖRON MODELİNDE LATANS DİNAMİKLERİ

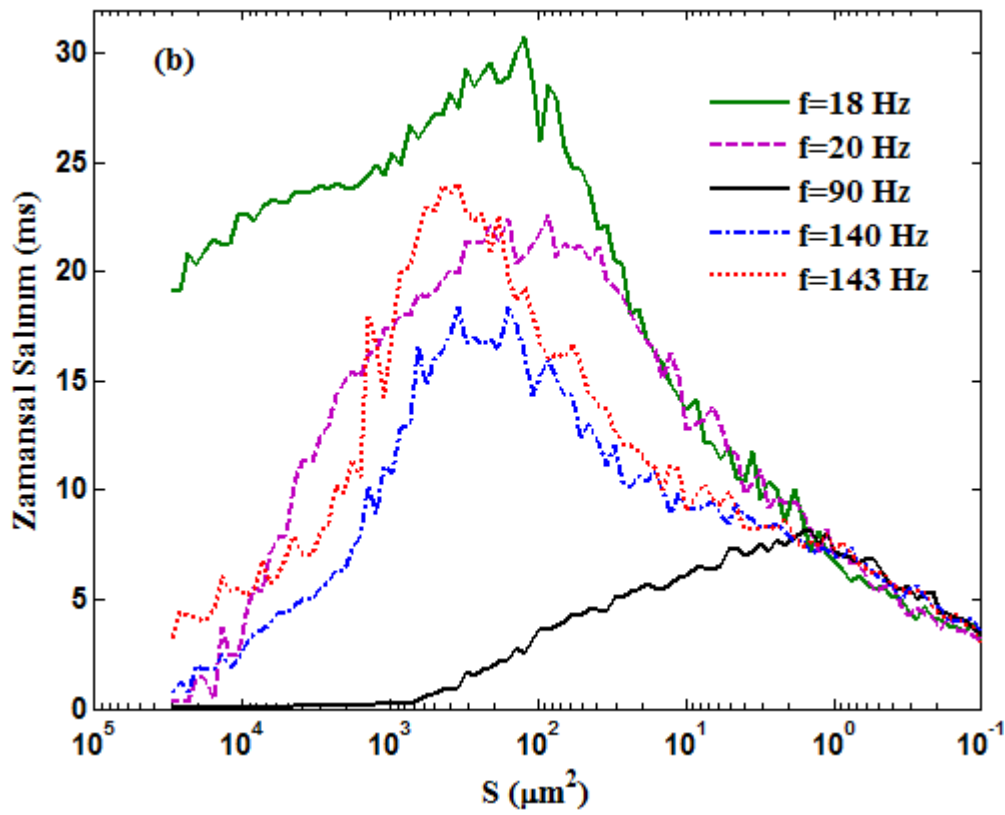
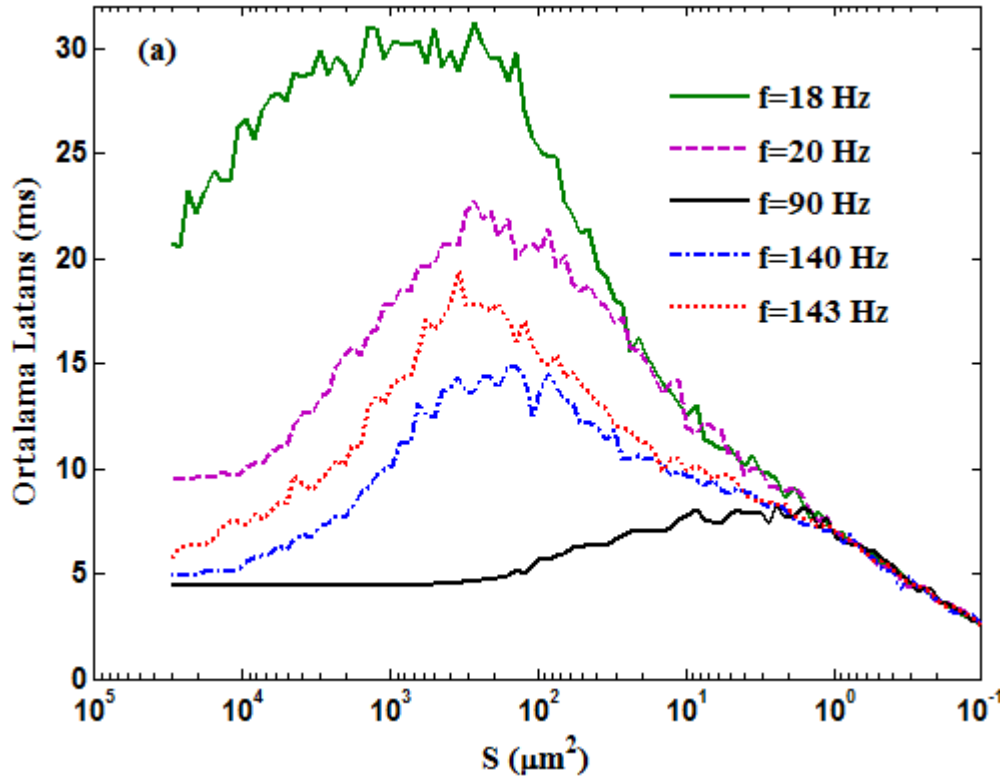
Çalışmanın ilk aşamasında, hesapsal yükü fazla olmasına rağmen biyofiziksel olarak daha gerçekçi olan Hodgkin-Huxley nöron modeli kullanılarak eşik-üstü periyodik uyartım durumunda nöronun ateşleme karakteristiği ve ilk spayk zamanlaması üzerinde uyartım parametreleri (genlik ve frekans), sıcaklık, kanal bloklama, iyon kanalları gibi faktörlerin etkileri incelenmiştir.

4.1.1 Periyodik Uyartım Parametrelerinin Etkisi

NDD etkisinin eşik yakınlığında belirgin olmasından dolayı (Pankartova et al. 2005a, b, Tuckwell 2005), çalışmada öncelikle eşik seviyesinden farklı uzaklıklarda bulunan periyodik uyartımlar için NDD etkisi ve iyon kanallarının stokastik davranışlarının nöron dinamiklerine kattığı iç gürültü arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu amaçla genliği $4.0 \mu A/cm^2$ olan periyodik uyartımın eşik-üstü olduğu $f = [17 - 143]$ Hz aralığındaki beş farklı frekans değerinde ($f = 18, 20, 90, 140$ ve 143 Hz) latans dinamiklerinin değişimi membran alanına (dolayısıyla kanal gürültüsüne) bağlı olarak incelenmiştir. Kullanılan her bir membran alan (S) değeri için 1000 tekrardan oluşan simülasyonlar yapılarak, ilk spayk oluşum zamanlarının ortalama latansı ve salınımı (bknz. Bölüm 3.3.2) hesaplanmıştır. Buna göre yapılan simülasyonlarla membran alanına bağlı olarak elde edilen latans istatistiklerinin (ortalama latansın ve zamansal salınımın) değişimi Şekil 4.1’ de verilmiştir.

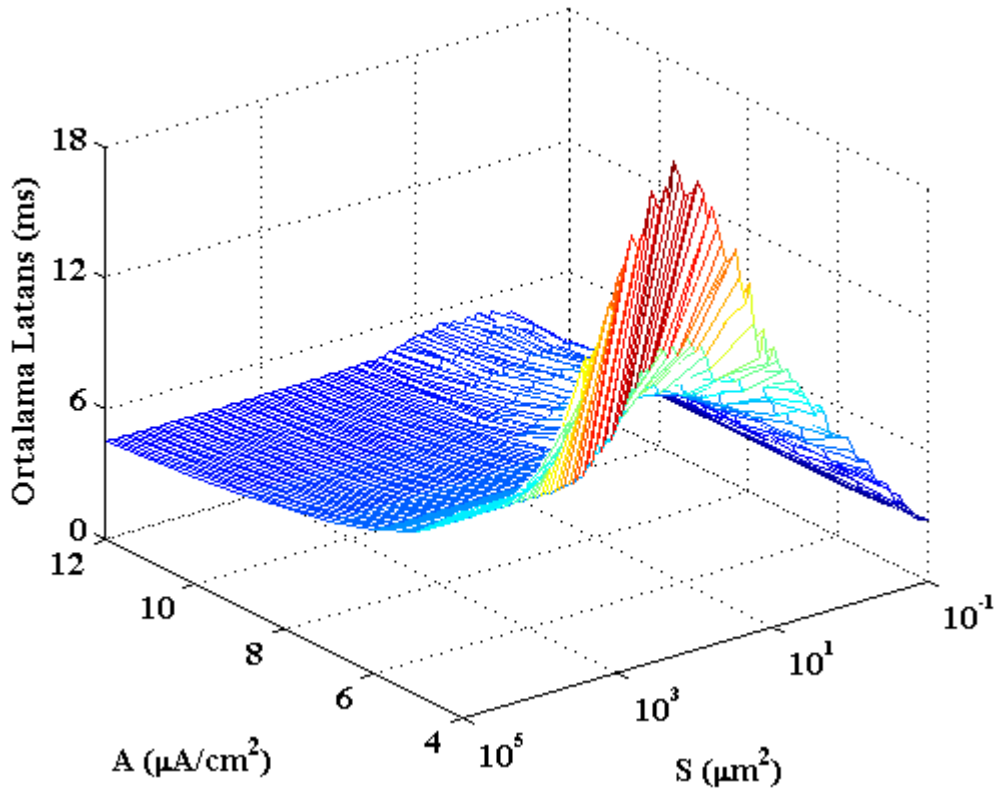
Şekilde görüldüğü gibi her bir frekans değeri için membran alanı küçüldükçe artan ortalama latans ve zamansal salınım, belli bir maksimum değere ulaştıktan sonra azalarak çok küçük membran alanlarında deterministik durumun altına düşmektedir. Ayrıca uyartımın eşik-üstü olduğu frekans aralığının sınır değerlerine yaklaşıldıkça NDD etkisinin artarak daha büyük membran alanlarında, tam tersi durumda (yani frekans sınır değerlerinden uzaklaştıkça) da azalarak daha küçük membran alanlarında olduğu görülmüştür. Örneğin; sabit genlikli uyartımın eşik-üstü ateşleme bölgesinin frekans sınırlarından oldukça uzak olan 90 Hz' lik bir uyartım için ortalama latansın ve salınımın maksimum değerleri sırasıyla yaklaşık 2.5 ve $8 \mu m^2$ ' lik membran alanlarında; alt frekans sınıra yakın 18 Hz' lik bir uyartımda ise sırasıyla yaklaşık 270 ve $125 \mu m^2$ ' lik membran alanlarında elde edilmiştir.

Deterministik durumda (yani iyon kanal gürültüsünün ihmal edildiği) $f = 18, 20, 90, 140$ ve 143 Hz için sabit genlikli eşik-üstü periyodik uyartımın ilk spayk ateşleme zamanı sırasıyla 11.32, 9.49, 4.38, 4.82 ve 5.1 ms ' dir. Stokastik durumda ise bu değerlerin çok büyük membran boyutları için deterministik duruma yakın iken, belli bir membran boyutu için maksimum olduğu ve küçük membran boyutlarında ise deterministik durumun altına düştüğü belirlenmiştir (Şekil 4.1). Bunun nedeni büyük membran boyutlarında, iyon kanal sayısı fazla dolayısıyla nöron dinamiklerine kattığı etki ihmal edilebilecek seviyelerde ve küçük membran boyutlarında da iyon kanal sayısı az dolayısıyla nöron dinamiklerine etkisinin daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır.



Şekil 4.1 Sabit genlikli eşik-üstü periyodik uyarımın frekansı ile latans dinamiklerinin membran alanına göre değişimi ($A = 4.0 \mu A/cm^2$): a) Ortalama Latans, b) Zamansal salınım.

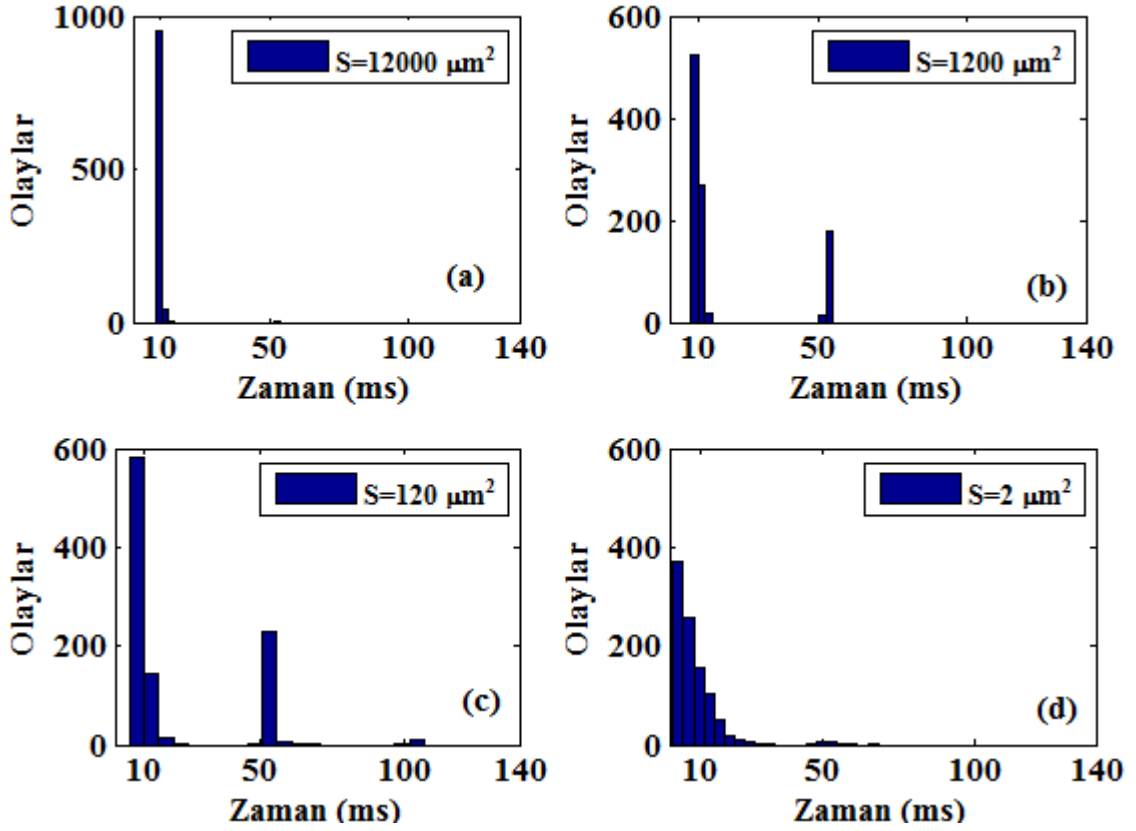
Latans dinamiklerinde kanal gürültüsünün etkisi; sabit genlikli eşik-üstü uyartımın farklı frekans değerleri için ortaya koyulduktan sonra uyartım genliğinin etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla sabit frekanslı ($f = 20 \text{ Hz}$) periyodik uyartımın genliği $A = 4 - 12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ aralığında değiştirilerek, kanal gürültüsüne bağlı olarak NDD ile uyartım genliği arasındaki ilişki irdelenmiştir. Kullanılan her bir değer için yapılan simülasyonlardan elde edilen sonuçlar Şekil 4.2' de verilmiştir. Sabit frekanslı periyodik uyartımın eşik-üstü olabilmesi için frekansının yanı sıra genliğinin belli bir eşik değerinin üstünde olması gerekmektedir (Pankratova et al. 2005a). Buna göre Şekil 4.2' de sabit frekanslı eşik-üstü periyodik uyartımın genliğinin arttırılmasıyla NDD etkisinin azaldığı ve eşik değerin oldukça üstündeki genliklerinde nöronun deterministik duruma yakın ateşlemeler yaptığı görülmektedir. Özetlemek gerekirse; nöronun benzer davranışlar sergilediği Şekil 4.1 ve Şekil 4.2' deki sonuçlardan uyartımın eşik-üstü olabilmesi için uyartım frekansına veya genliğine göre belirlenen eşik sınır değerine yaklaşıldıkça belirginleşen NDD etkisinin tam tersi durumda azaldığı tespit edilmiştir. Uyartım parametrelerinin (uyartımın genliği veya frekansı) eşik sınır değerleri yakın olması durumunda, kanal gürültüsü uyartımın eşik-altı olmasını kolaylaştırmaktadır. Fakat uyartım parametreleri eşik sınır değerlerinden yeteri kadar uzak olduğunda ise kanal gürültüsü nöron dinamiklerinde etkili olsa da uyartım eşik-üstü bölge içinde kalacağından nöronun tepki verme süresi kısılacaktır. Bu nedenle eşik-üstü uyartımın eşik sınır değerlerinden uzaklaştıkça kanal gürültüsünün nöron latans dinamikleri üzerindeki etkisi azalacaktır.



Şekil 4.2 Sabit frekanslı eşik-üstü periyodik uyartım durumunda ortalama latansın uyartım genliği (A) ve membran alanına (S) göre değişimi ($f = 20 \text{ Hz}$).

Şekil 4.3' de yukarıda elde edilen sonuçlara farklı bir bakış açısı sağlamak adına eşik-üstü uyartımın genliği ve frekansı sabit alınarak dört farklı membran alan değerleri için ilk spayk latans zamanlamalarının dağılımları çıkarılmıştır. Histogramların elde edilmesinde uyartım genliği ve frekansı sırasıyla $A = 4 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, $f = 20 \text{ Hz}$ olarak seçilmiştir. Şekilde görüldüğü gibi ilk spaykların çoğu kanal gürültüsünden bağımsız olarak deterministik duruma yakın bir gecikmeyle uyartımın ilk çevriminde ortaya çıkmasına rağmen diğer bir kısmı da sonraki çevrimlerin depolarizasyon evresinde oluşmaktadır. Dolayısıyla; eşğin hemen üstündeki bir sinüsoidal uyartım durumunda kanal gürültüsü, uyartımın ilk çevriminin atlanmasını (sıçranmasına, skipping) kolaylaştırmakta ve nicel olarak NDD etkisini çok modlu spayklar arası zaman aralığı (ISI) histogramına ilişkilendirmektedir. Periyodik uyartım ise ilk spaykın birinci depolarizasyon evresinde ateşlenmediği durumda, nöronun bir sonraki ateşleme için tam bir çevrim beklemesi gerektiğini garanti etmektedir. Bu özellikle uyartım frekansının birinci çevrimdeki spaykların latanslarından daha büyük olduğu durumlarda ortalama latansın daha da artmasına neden olmaktadır. Fakat çok yüksek kanal gürültülerinde (Şekil 4.3, $S = 2 \mu\text{m}^2$ için) ilk spaykların çoğunluğunluğu deterministik durumdan daha erken zamanlarda uyartım birinci çevriminin pozitif evresinde ateşlenmektedir. Bu durum çok

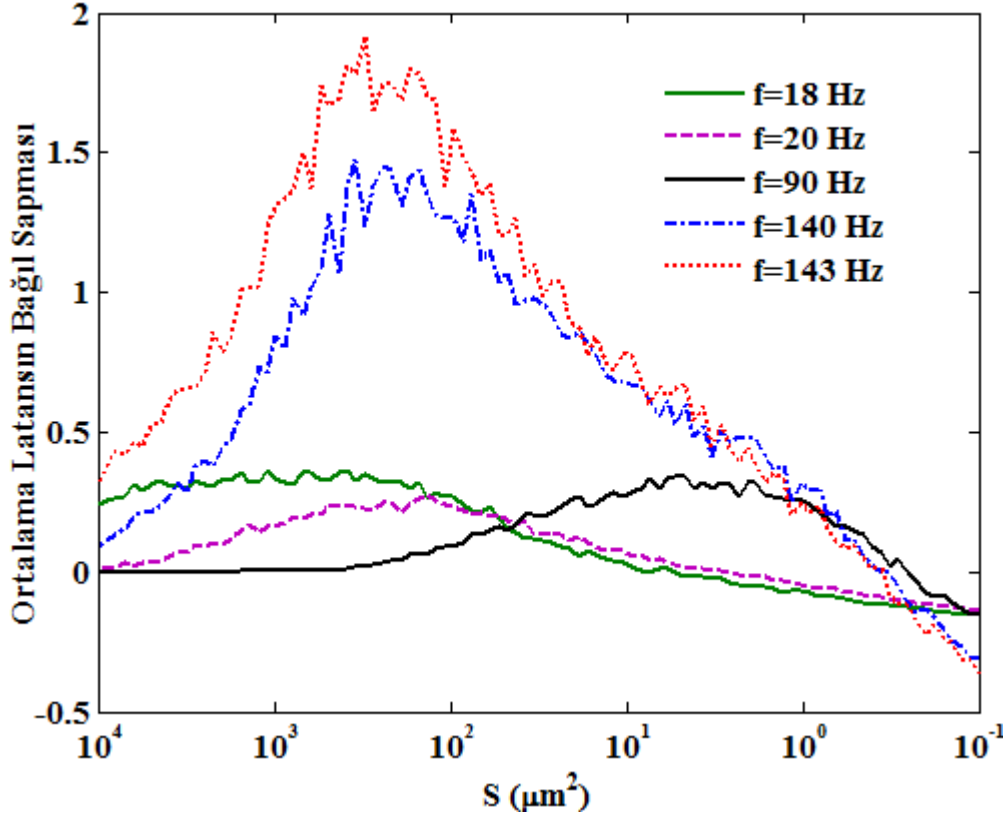
yüksek kanal gürültüleri için latansın deterministik değerin altına düşmesinin nedeni olarak gösterilebilir.



Şekil 4.3 Dört farklı membran alan değeri için 1000 deneme ile elde edilen ilk spayk zaman histogramları ($A = 4 \mu A/cm^2$, $f = 20 Hz$): a) $S = 12000 \mu m^2$ b) $S = 1200 \mu m^2$ c) $S = 120 \mu m^2$ d) $S = 2 \mu m^2$.

Son olarak bu kısımda periyodik uyartımın latans dinamiklerindeki etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için membran alanına bağlı olarak ilk ateşlenen spaykların çevrim atlama dereceleri karşılaştırılmıştır. Bu amaçla sabit genlikli uyartımın eşik-üstü olduğu beş farklı frekans değeri için ilk spaykın oluşum zamanının deterministik değerinden ne kadar saptığı, yani latansın bağıl sapması, $(t_i - t_{det})/T$ formülüne göre hesaplanmıştır. Burada t_i ve t_{det} sırasıyla stokastik ve deterministik durumlarda elde edilen latans değerleri olup, T de uyartımın periyodunu göstermektedir. Buna göre S membran alanı ile her bir frekans değerinde elde edilen ortalama latans bağıl sapma değerlerinin değişimi Şekil 4.4’ de verilmiştir. Şekilde ilk çevrimi atlayan spayk sayısının uyartım eşik frekansının üst sınırında alt sınırından daha fazla olduğu görülmektedir. Ayrıca eşik sınırlarından oldukça uzak olan $f = 90 Hz$ ’ lik bir frekans için $S > 100 \mu m^2$ ’ den büyük membran alanlarında bağıl

sapmanın yaklaşık sıfır olduğu görülmektedir ki bu da ilk spaykların çoğunun periyodik uyartımın ilk çevriminde oluştuğunu göstermektedir.

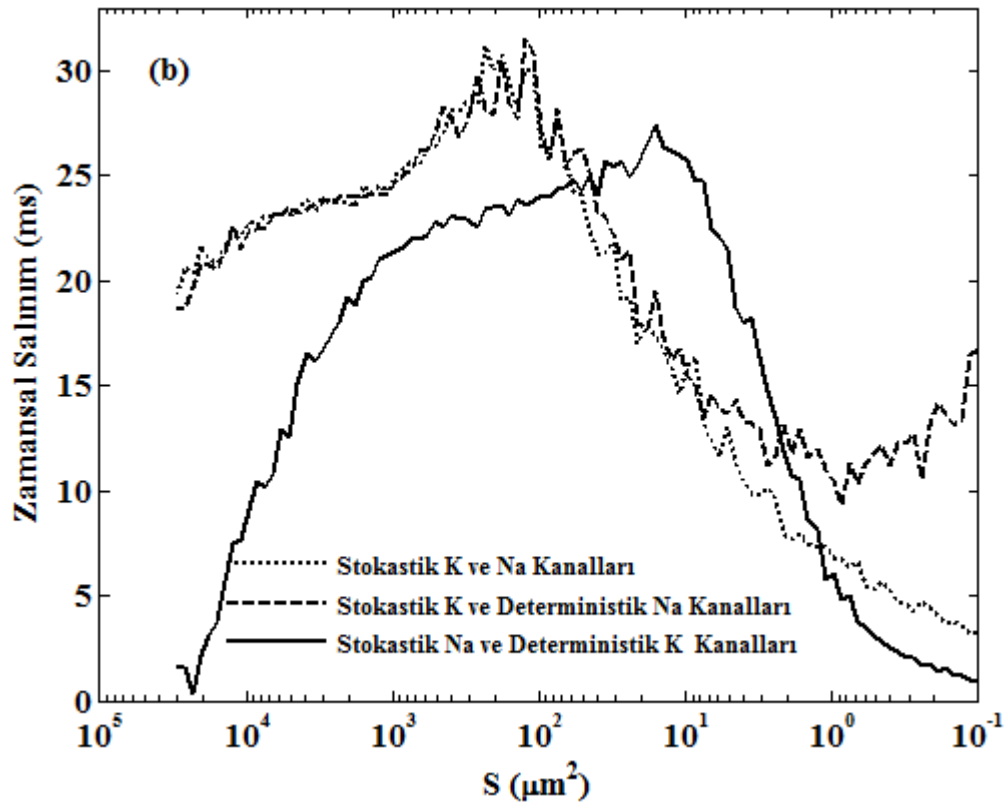
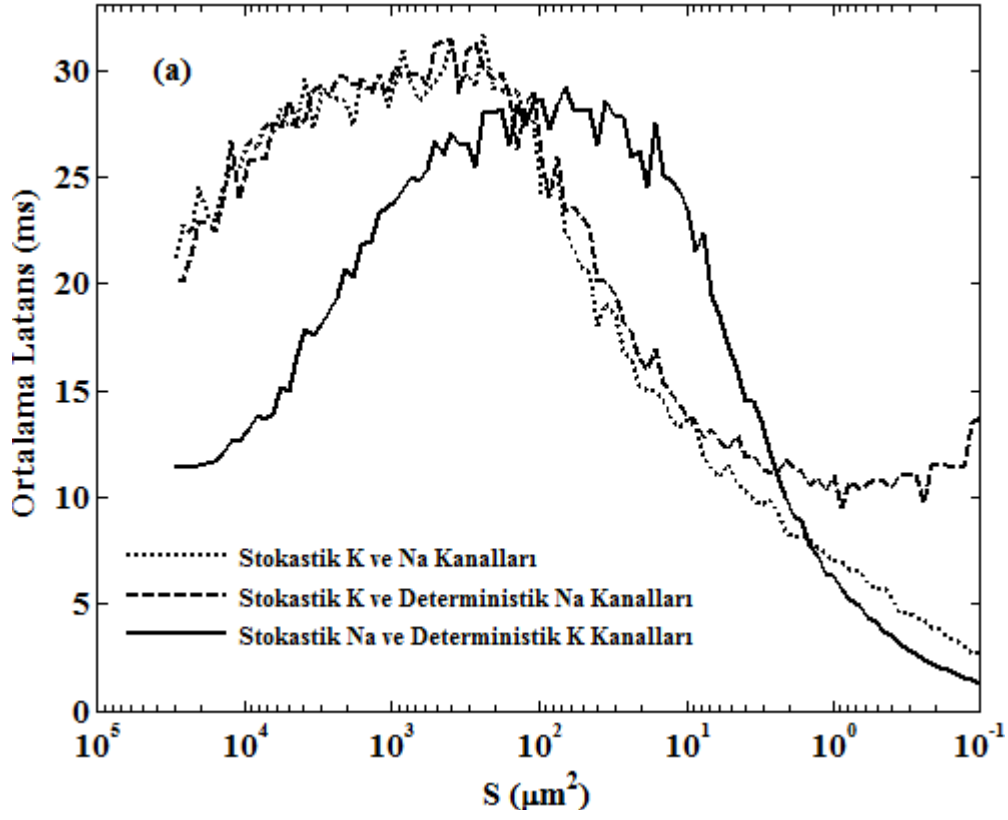


Şekil 4.4 Farklı eşik-üstü periyodik uyartım frekansları için ortalama latansın bağıl sapmasının membran alanına göre değişimi ($A = 4 \mu A/cm^2$).

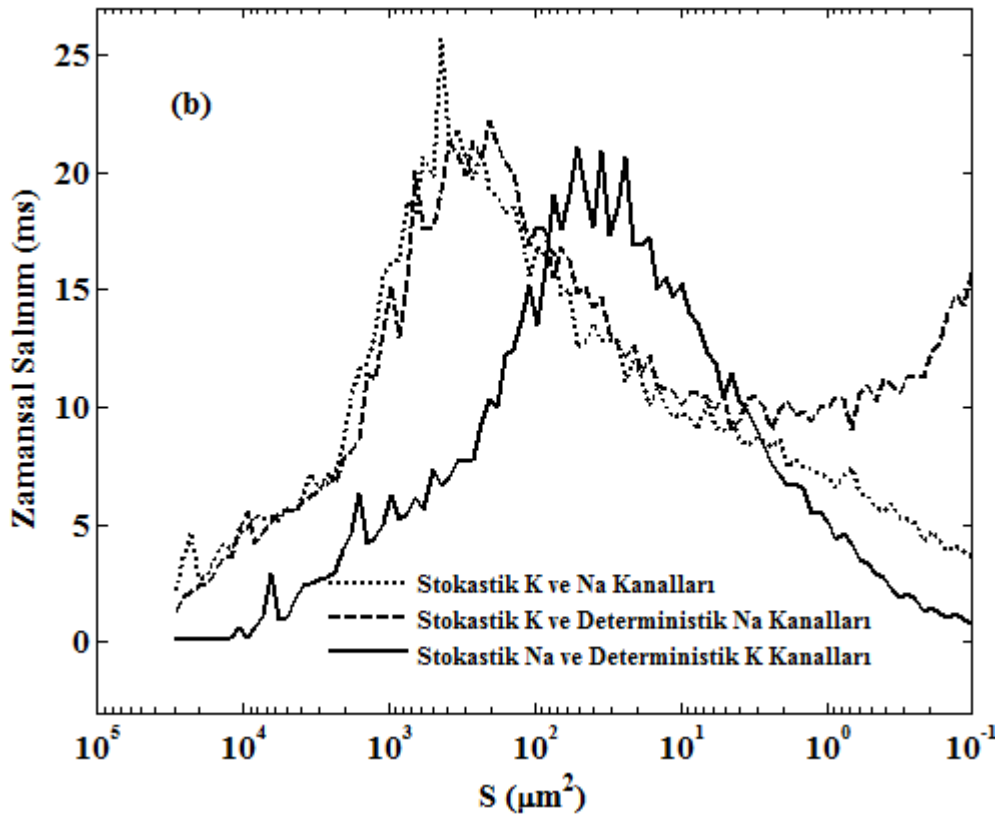
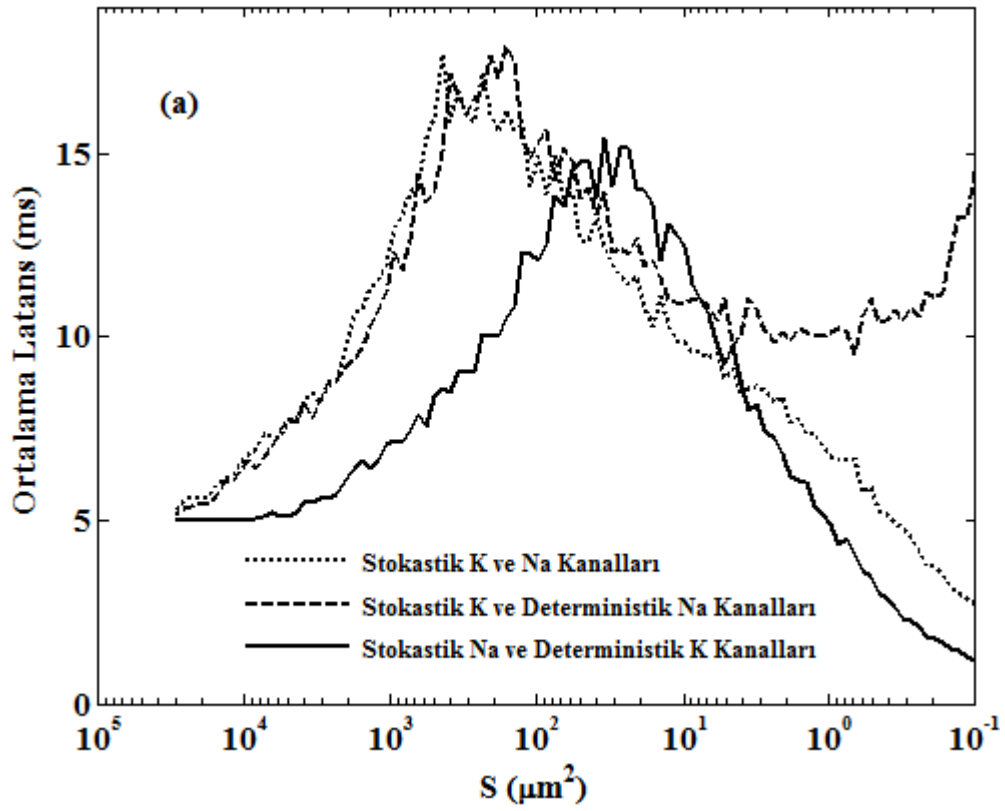
4.1.2 İyon Kanallarının Bağıl Etkileri

Nöron latans dinamiklerini önemli ölçüde etkileyen kanal gürültüsü, membran üzerinde gömülü olarak bulunan gerilim kontrollü iyon kanallarının rasgele açılıp-kapanmaları ile üretilmektedir. Bu bağlamda, uyarılabilir hücrelerde elektriksel sinyallerin üretilmesinde ve yayılmasında büyük rol oynayan potasyum ve sodyum gerilim kontrollü iyon kanallarının latans dinamikleri üzerindeki bağıl etkilerinin belirlenmesi önem arz etmektedir. Bu amaçla çalışmada; sabit genlikli uyartımın eşik sınırları yakınındaki iki farklı frekans değeri için (18 Hz ve 142 Hz) potasyum ve sodyum kanal gürültülerinin NDD etkisine olan bağıl katkıları yarı stokastik nöron modeli (yani kanallardan biri deterministik diğeri stokastik yapılmışla elde edilen model) kullanılarak araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar $f = 18 \text{ Hz}$ için Şekil 4.5' de, $f = 142 \text{ Hz}$ için Şekil 4.6' da verilmiştir. Şekillerde ayrıca iyon kanallarının latans dinamiklerindeki bağıl etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için her iki iyon

kanalının da stokastik olması durumunda ortalama latans ve salınım değışimleri gösterilmiştir. Şekiller incelendiğinde, bütün membran alanları için ilk spayk latansında NDD kaynaklı artıştan büyük ölçüde potasyum iyon kanallarının sorumlu olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra, sodyum iyon kanal gürültüsünün de belli bir membran alan aralığında latansın artmasına neden olduğu belirlenmiştir. Ancak bu artışın her iki kanal gürültüsünün ve sadece potasyum kanal gürültüsünün olduğu durumlara göre daha küçük olduğu saptanmıştır. Öte yandan, küçük membran alanlarında potasyum gürültüsüne sahip yarı stokastik modelde ortalama latansın değeri deterministik latans değerine yakın olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle küçük membran alanlarında, latansda meydana gelen azalmanın nedeni olarak sodyum kanal gürültüsü gösterilebilir. Kısaca NDD etkisinin; orta seviyedeki gürültüler (dolayısıyla orta boyutlu membran alanlarında) için potasyum iyon kanallarının etkisiyle artarken, büyük gürültüler için de sodyum iyon kanallarının etkisiyle azaldığı belirlenmiştir.

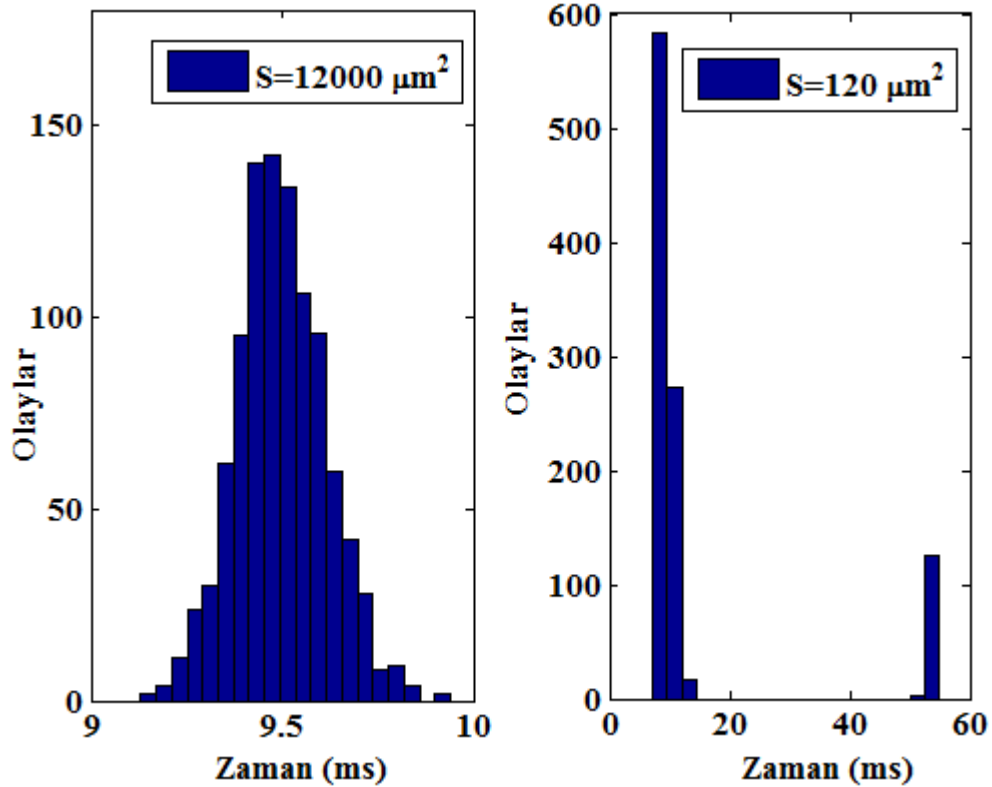


Şekil 4.5 18 Hz' lik bir uyartım frekansında membran alanına bağlı olarak her bir iyon kanalının latans istatistiklerindeki bağıl etkileri a) Ortalama latans b) Zamansal salınım.

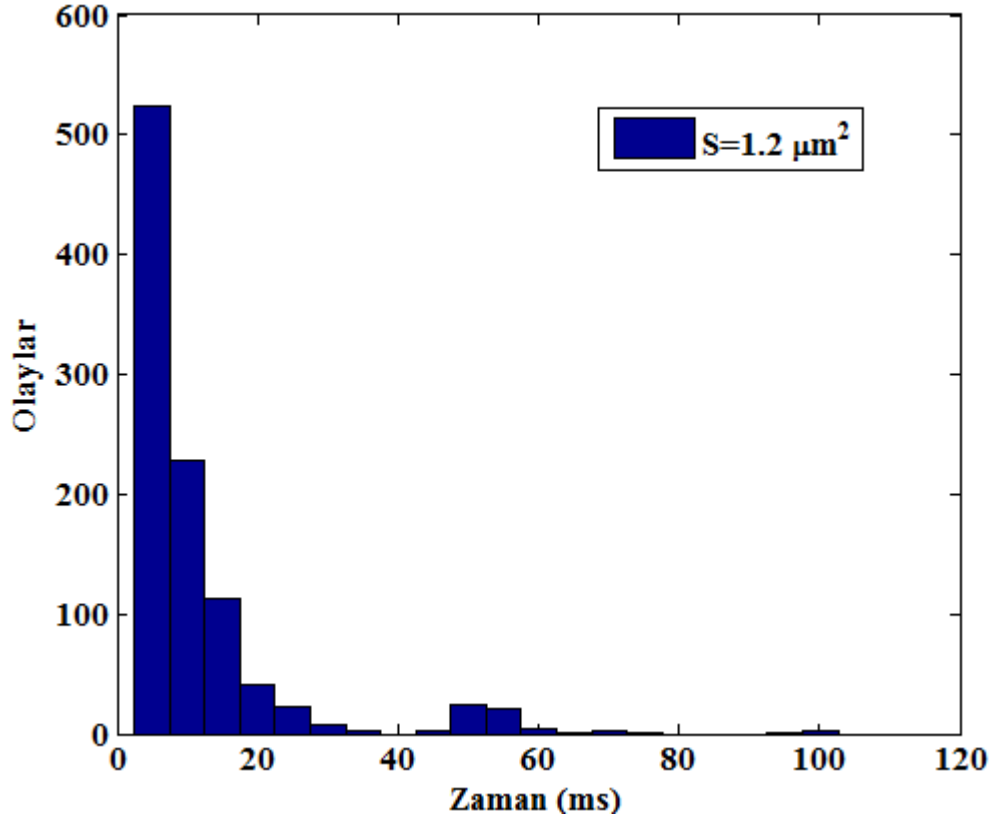


Şekil 4.6 142 Hz' lik bir uyarım frekansında membran alanına bağlı olarak her bir iyon kanalının latans istatistiklerindeki bağıl etkileri a) Ortalama latans b) Zamansal salınım.

Bu kısımda ayrıca iyon kanallarının latans dinamikleri üzerindeki bağıl etkilerini daha açık bir şekilde göstermek için, sabit bir uyartım frekansında ($f = 20 \text{ Hz}$) üç farklı membran alanında ilk spayk zaman histogramları çıkarılmıştır. Şekil 4.7’ de iki farklı membran alanında ($S = 12000 - 120 \mu\text{m}^2$) sadece sodyum kanal gürültüsünü ve Şekil 4.8’ de ise $S = 1.2 \mu\text{m}^2$ ’ lik bir membran alanında sadece potasyum kanal gürültüsünü içeren yarı stokastik nöron modellerinde elde edilen histogramlar verilmiştir. Şekil 4.7’ de verilen histogramlardan $S = 12000 \mu\text{m}^2$ için latansın, deterministik değerinin ($t \approx 9.5 \text{ ms}$) etrafında bir Gauss dağılımına sahip olduğu görülmektedir. Buna karşılık $S = 120 \mu\text{m}^2$ için ilk spaykların tamamının, birincisinde daha fazla olmakla birlikte uyartımın birinci ve ikinci depolarizasyon evrelerinde ateşlenmektedir. Şekil 4.8’ deki histogramlardan potasyum iyon kanal gürültüsünün tek başına küçük membran boyutlarında arada spayk atlamalarına neden olduğu görülmektedir. Bu atlamalar çok küçük membran alanlarında, her iki kanal türünün latans istatistiklerindeki farklılıkları ve latansda meydana gelen azalmada sodyum kanal gürültüsünün neden baskın olduğunu açıklamaktadır.



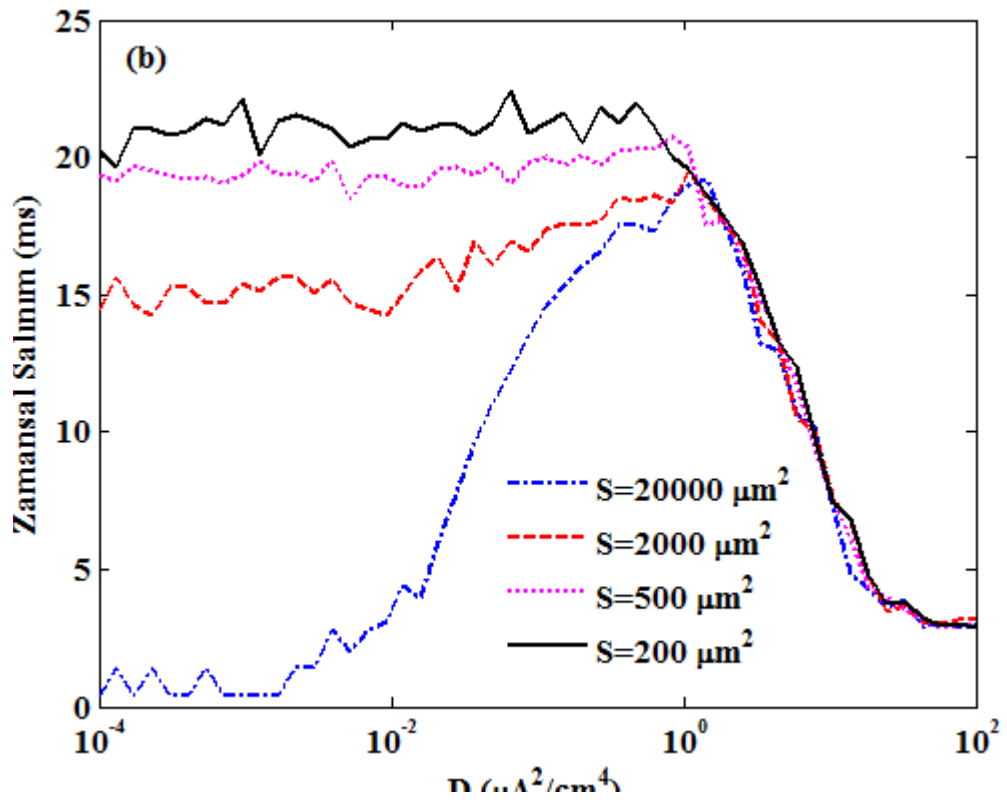
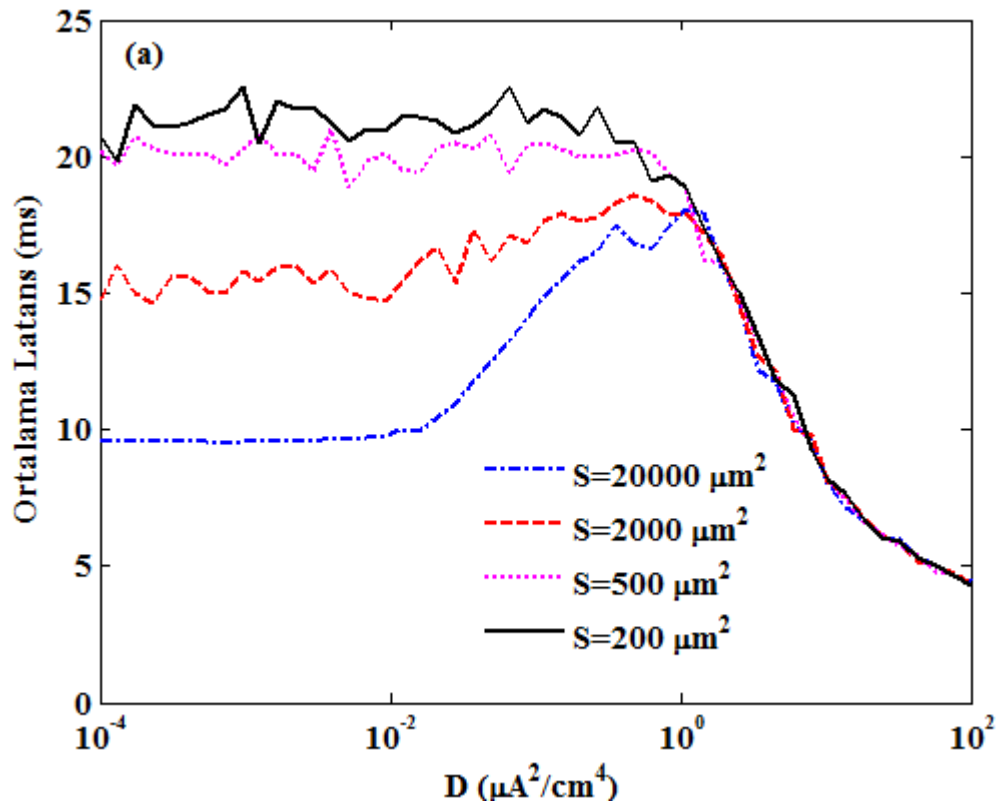
Şekil 4.7 Sadece sodyum iyon kanal gürültüsü yarı stokastik modelde iki farklı membran alanı için elde edilen ilk spayk zaman histogramları ($A = 4 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, $f = 20 \text{ Hz}$)
a) $S = 12000 \mu\text{m}^2$ b) $S = 120 \mu\text{m}^2$.



Şekil 4.8 Sadece potasyum iyon kanal gürültülü yarı stokastik modelde $S = 1.2 \mu m^2$ ’ lik membran alanı için elde edilen ilk spayk zaman histogramı ($A = 4 \mu A/cm^2$, $f = 20 Hz$)

4.1.3 Harici Gürültünün Etkisi

Çalışmada çoğunlukla nöral gürültü kaynağı olarak iyon kanal gürültüsü (dolayısıyla iç gürültü) kullanılmıştır. Ancak nöronlar hem iç hem de dış gürültü etkisinde çalıştığından, bu kısımda latans dinamiklerinin değişimi her iki gürültü kaynağına bağlı olarak incelenmiştir. Bu amaçla sabit bir uyartım frekansında ($f = 20 Hz$), 4 farklı membran alanı için dış gürültü geniş bir aralıkta değiştirilerek ortalama latans ve salınım hesaplanmıştır. $S = 20000 \mu m^2$, $S = 2000 \mu m^2$, $S = 500 \mu m^2$ ve $S = 200 \mu m^2$ için dış gürültüye bağlı olarak elde edilen latans istatistikleri Şekil 4.9’ de verilmiştir. Simülasyonlarda dış gürültü, sıfır ortalamalı ($\langle \eta(t) \rangle = 0$) ve otokorelasyon fonksiyonu $\langle \eta(t)\eta(t + \tau) \rangle = D\delta(t)$ olan bir beyaz Gauss gürültüsü ($\eta(t)$) ile modellenerek periyodik uyartıma eklenmiştir. Burada D dış gürültünün varyansını göstermekte olup, beyaz Gauss gürültüsünün şiddetini kontrol etmek için kullanılmıştır.



Şekil 4.9 Farklı membran alanları için latans dinamiklerinin dış gürültünün varyansına (D) bağlı olarak değişimi ($A = 4 \mu A/cm^2$, $f = 20 Hz$): a) Ortalama latans b) Zamansal salınım.

Elde edilen sonuçlardan $S = 2000 \mu m^2$, $S = 500 \mu m^2$ ve $S = 200 \mu m^2$ için yaklaşık $D \sim 1$ değerine kadar latans istatistiklerinin dış gürültüdeki değişimden çok fazla etkilenmedikleri, buna karşılık iyon kanal gürültüsünün büyük olduğu küçük membran alanlarında NDD etkisinin daha fazla olduğu görülmüştür. Fakat çok küçük membran alanlarında, iyon kanal gürültüsünün baskın olması ve dolayısıyla ortalama latansın deterministik durumun altına düşmesi nedeniyle bu alanlar için dış gürültü etkili olamamaktadır. Yapılan simülasyonlardan $S = 2000, 500$ ve $200 \mu m^2$ için yaklaşık $D \sim 1$ değerine kadar, dış gürültünün kanal dalgalanmalarıyla (yani iyon kanal gürültüsüyle) belirlenen latans istatistiklerinde küçük değişimlere neden olduğu saptanmıştır. İyon kanal gürültüsünün ihmal edilebilecek kadar küçük olduğu $S = 20000 \mu m^2$ için ise, dış gürültünün latans istatistiklerini önemli ölçüde etkilediği görülmüştür: Yaklaşık $D \sim 1$ değerine kadar ortalama latans ve salınım dış gürültüyle artarak, $D = 1$ civarında maksimum değerine ulaşmaktadır. Öte yandan, $D \sim 1$ ' den daha büyük dış gürültü şiddetlerinde latans istatistiklerinin kanal gürültüsünden bağımsız olarak azaldığı belirlenmiştir. Böylece nöronun latans dinamiklerinin, uyartımdaki dalgalanmalar (değişimler) çok olduğunda kanal gürültüsünden bağımsız hale geldiği tespit edilmiştir.

4.1.4 Kanal Bloklamanın Etkisi

Nöron latans dinamiklerinde önemli etkileri olan iyon kanal gürültüsünün şiddeti, hücre membranının üzerinde bulunan toplam iyon kanal sayısına ve dolayısıyla hücre membran alanına bağlıdır. Fakat gürültünün asıl şiddetini, nöronun ateşleme eşik değeri yakınlarında açık durumunda bulunan kanal sayısı belirlemektedir (Schneidman et al. 1998). Schneidman ve arkadaşları (1998) çalışmalarında, nöronlarda ateşleme olan ve olmayan kararlı durumlar arasında açık kanal sayısı bakımından çok fark olmadığı ve bu kararlı durumlar arasındaki geçişten eşik civarındaki açık kanal sayılarında meydana gelen değişimlerin sorumlu olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte bu değişimlerin, bazı durumlarda kayıp spaklara ve membran gerilimde eşik altı dalgalanmalara neden olduğu ispatlanmıştır (Schneidman et al. 1998). Bu nedenle, nöron dinamikleri açısından belirli bir membran alanındaki aktif iyon kanal sayısının kontrolü önem kazanmaktadır. Bu bağlamda tetraethylammonium (TEA), tetrodotoxin (TTX) ve saxitoxin (STX) gibi bazı toksinler iyon kanallarını tamamen bloklamak veya aktif kanal sayısını azaltmak için deneysel çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Hille 1992). Bunun yanı sıra matematiksel nöron modelleri ile de iyon kanal sayısındaki değişimin nöronun dinamikleri üzerindeki etkilerini incelemek mümkündür. Schmid ve arkadaşları

(2004a,b) stokastik H-H nöron modelini kullanarak tek nöron seviyesinde yaptıkları çalışmalarında, nöronun iç dinamiklerine bağlı olarak kendiliğinden oluşan spaykların düzenliliğinin potasyum veya sodyum iyon kanallarının bloklanması ile kontrol edilebileceğini göstermişlerdir. Gong ve arkadaşları (2008) da ağ seviyesinde yaptıkları benzer bir çalışmada nöronların kollektif ateşleme düzenliliğinin belli membran alanlarında kanal bloklama ile arttırılabileceği veya azaltılabileceğini ortaya koymuşlardır. Özer ve arkadaşlarının (2009) küçük dünya nöral ağında ağ topolojisine bağlı olarak kanal bloklamanın ateşleme düzenliliği üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmada, ateşleme düzenliliğinin membran alanının yanı sıra ağ topolojisine de bağlı olduğu ve bunun kanal bloklama ile kontrol edilebileceği gösterilmiştir. Yılmaz ve arkadaşları (2011) da ölçeysiz nöral ağda gerçekleştirdikleri benzer bir çalışmada ateşleme düzenliliğinin kanal bloklama oranına ve membran alanına bağlı olduğunu göstermişlerdir. Yapılan tez çalışmasının bu kısmında ise nöron dinamiklerini büyük ölçüde etkileyen kanal bloklamanın latans dinamiklerine olan etkileri araştırılmıştır.

Nöron membranı üzerinde herhangi bir iyonla ait toplam kanal sayısı, ilgili iyonun iletkenliğini ve nöron dinamiklerine kattığı gürültü şiddetini belirlemektedir. Bu yüzden kanal bloklama durumunda nöronların iyonik iletkenliklerini ve gürültü varyanslarını belirleyen parametrelerin yeniden tanımlanması gerekmektedir. Buna göre daha önce Bölüm 3.1.1’ de verilen model denklemlerinde nöronlarda sodyum ve potasyum kanallarının bloklanması sonucu ilgili iyonlara ait iletkenlikler aşağıdaki gibi değiştirilmektedir (Schmid et al 2004a,b, Gong et al. 2008, Özer et al. 2008):

$$G_{Na}(m_i, h_i) = g_{Na}^{max} \chi_{Na} m_i^3 h \quad (4.1a)$$

$$G_K(n_i) = g_K^{max} \chi_K n_i^4 \quad (4.1b)$$

Burada G_{Na} ve G_K sırasıyla sodyum ve potasyum iyon kanallarının iletkenliklerini göstermektedir. g_{Na}^{maks} ve g_K^{maks} sırasıyla sodyum ve potasyum kanallarının birim membran alanı başına maksimum iletkenliklerini ya da diğer bir ifade ile iyon kanallarının tümünün açık olduğu durumdaki makroskobik iletkenlik değerlerini göstermektedir. χ_{Na} ve χ_K da sırasıyla sodyum ve potasyum iyon kanallarından bloklanmamış olanlarının (yani ilgili iyon aktif kanal sayısının) toplam kanal sayısına oranını ifade eden katsayılar olup 0-1 aralığında

değer almaktadırlar. "0" değeri tüm kanalların bloklanmasına, "1" değeri ise bloklanmanın olmadığı duruma karşılık gelmektedir.

Kanal bloklamanın iyon kanal gürültüsünün şiddeti üzerindeki etkisi stokastik nöron modelinde kullanılan Fox algoritmasındaki gürültü bileşenlerinin özilişki fonksiyonlarında ortaya çıkmaktadır. Buna göre nöronun kapılama değişkenlerine (m, n, h) eklenen Gauss gürültüsünün özilişki fonksiyonları aşağıdaki gibi modifiye edilmektedir (Schmid et al. 2004a,b, Gong et al. 2008, Özer et al. 2008):

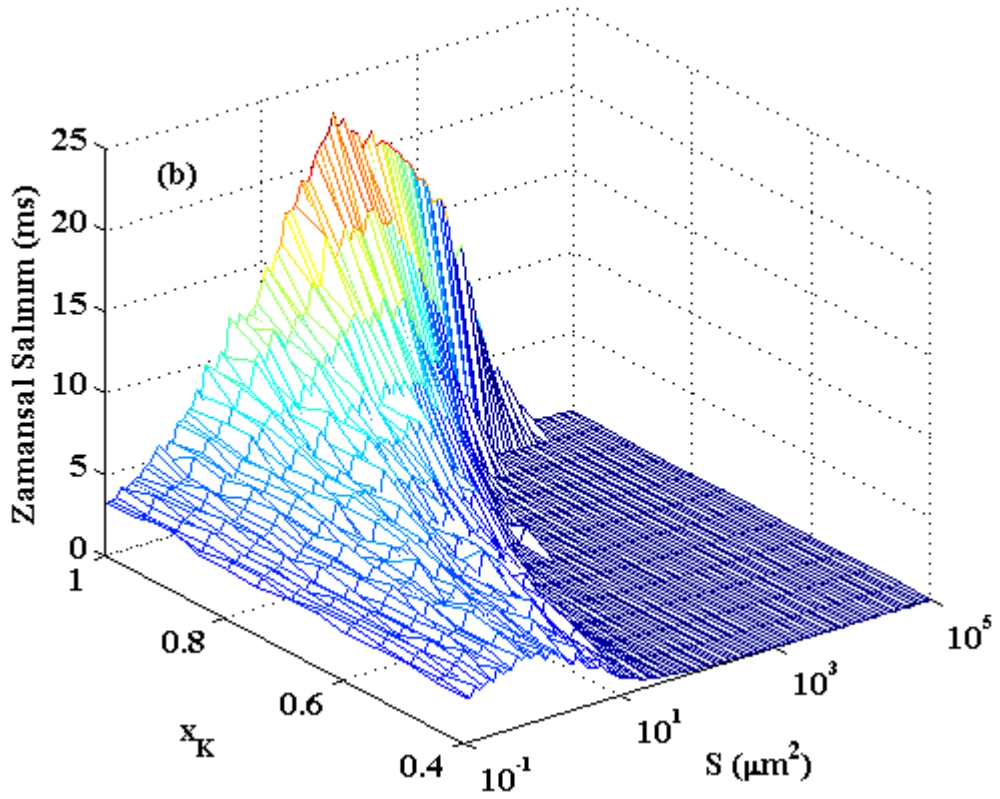
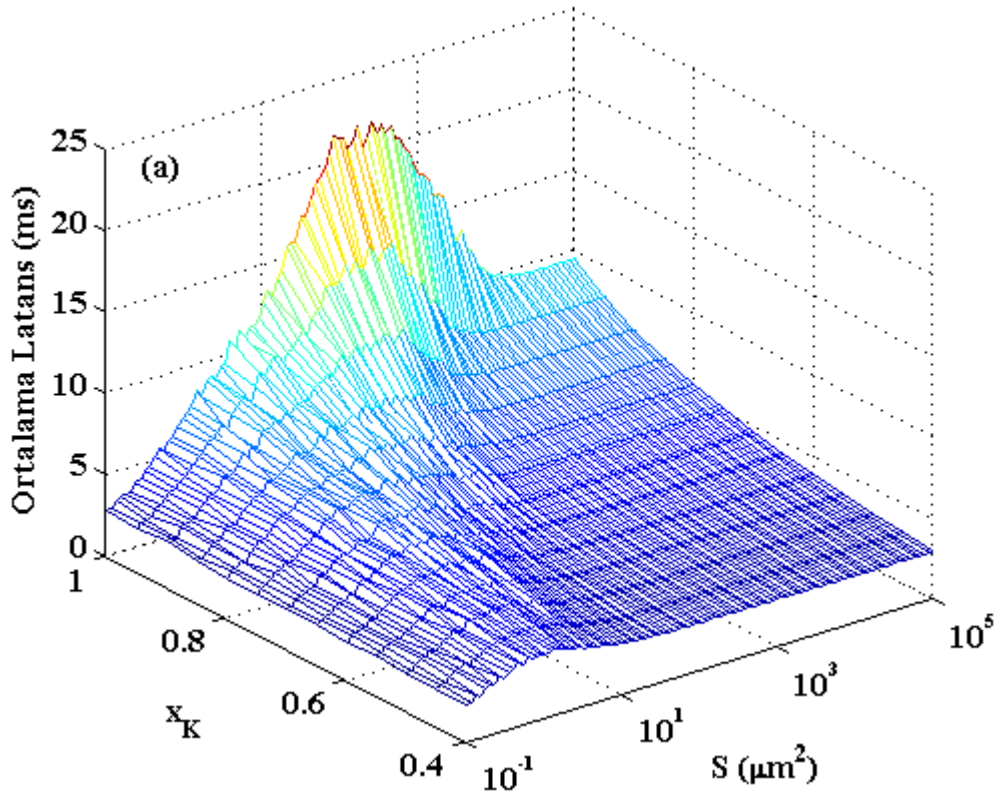
$$\langle \xi_{m_i}(t) \xi_{m_i}(t') \rangle = \frac{2\alpha_m \beta_m}{N_{Na} \chi_{Na}(\alpha_m + \beta_m)} \delta(t - t') \quad (4.2a)$$

$$\langle \xi_{h_i}(t) \xi_{h_i}(t') \rangle = \frac{2\alpha_h \beta_h}{N_{Na} \chi_{Na}(\alpha_h + \beta_h)} \delta(t - t') \quad (4.2b)$$

$$\langle \xi_{n_i}(t) \xi_{n_i}(t') \rangle = \frac{2\alpha_n \beta_n}{N_K \chi_K(\alpha_n + \beta_n)} \delta(t - t') \quad (4.2c)$$

Sonuç olarak 4.1 ve 4.2 denklemlerine göre aktif iyon kanal sayısındaki azalma (bloklamanın artması) iyon kanal yoğunluğunu değiştirerek membranın iletkenliğini azaltırken, öte yandan etkin iyon kanal sayısını azaltarak kanal gürültüsünün artmasına neden olmaktadır (Schmid et al. 2004a,b).

Kanal bloklamanın nöronun latans dinamikleri üzerindeki etkisini göstermek için, geniş bir membran alan aralığında sodyum ve potasyum iyon kanalları farklı oranlarda bloklanarak ortalama latans ve zamansal salınım hesaplanmıştır. Membrandaki kanal yoğunluklarını belirleyen χ_{Na} ve χ_K 'nin değişimi sistemli bir şekilde yapılmış ve birinin değeri değiştirilirken diğeri 1'e sabitlenmiştir. Böylece farklı tipteki kanalların etkileri ayrı ayrı elde edilmiştir. Uyarımın genliği ve frekansı sırasıyla $4 \mu A/cm^2$ ve $20 Hz$ olarak seçilmiştir. Buna göre yapılan simülasyonlarla elde edilen sonuçlar potasyum kanal bloklaması için Şekil 4.10'de, sodyum kanal bloklaması için Şekil 4.11'de verilmiştir.



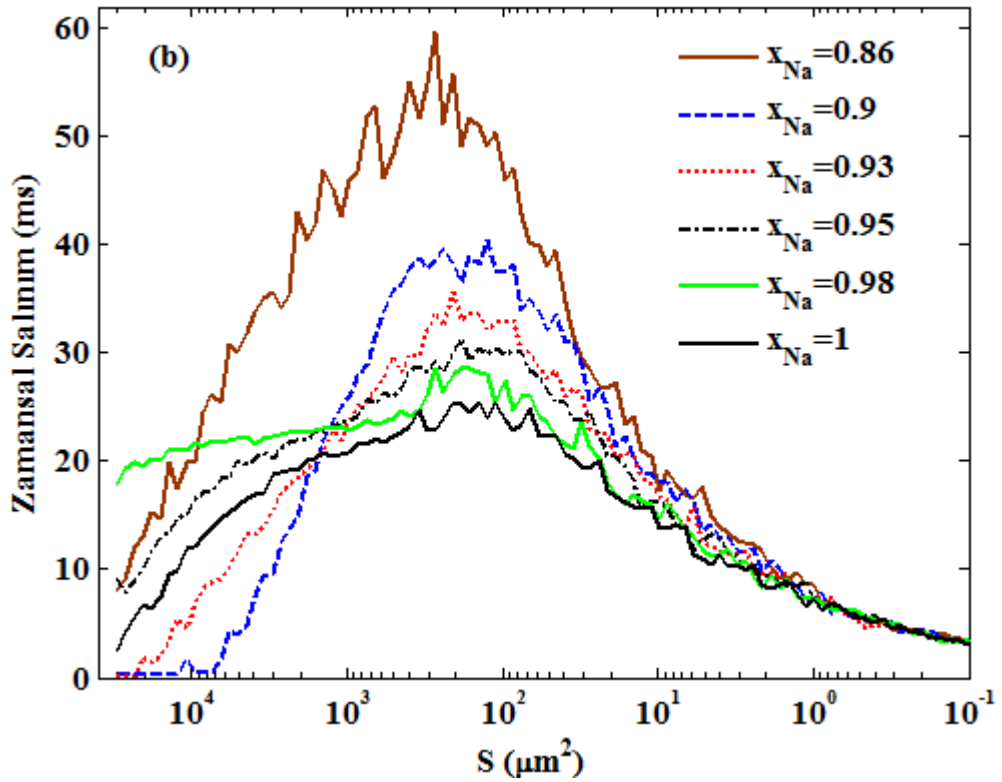
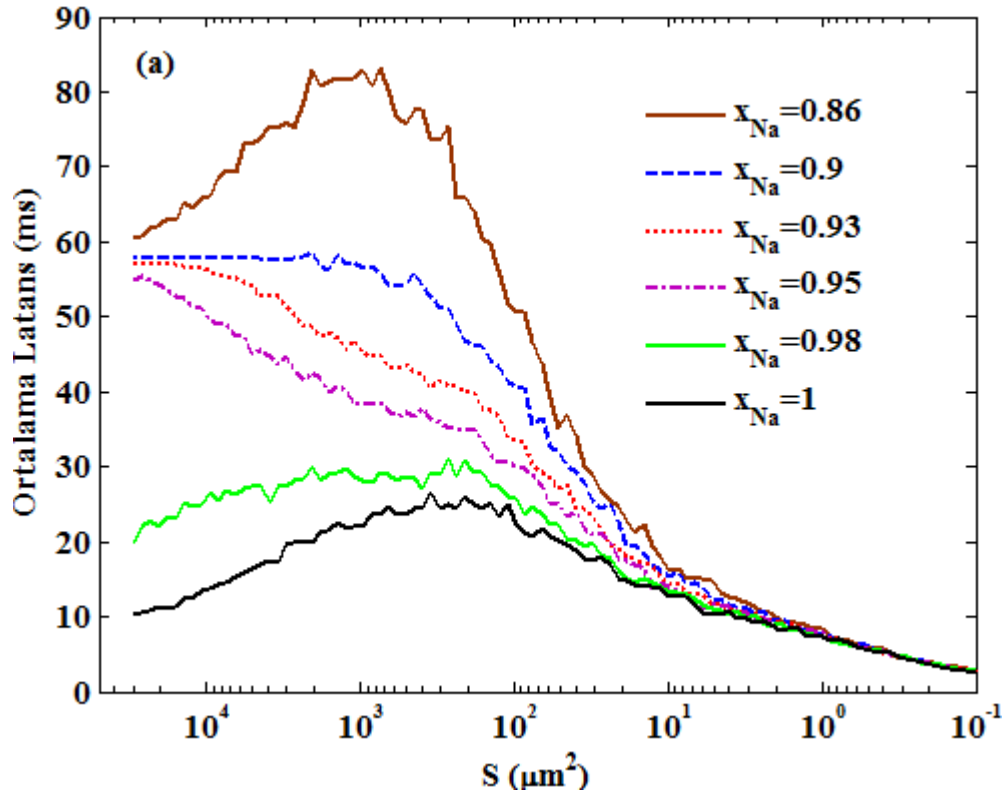
Şekil 4.10 Farklı potasyum kanal bloklama oranları için membran alanına karşın latans istatistiklerinin değişimi ($A = 4 \mu A/cm^2$, $f = 20 Hz$, $\chi_{Na} = 1$): a) Ortalama Latans b) Zamansal salınım.

Şekil 4.10' da görüldüğü gibi potasyum kanallarının bloklama oranı azaldıkça (yani χ_K arttıkça) latans istatistikleri yaklaşık $\chi_K \approx 0.8$ değerinden sonra büyük ölçüde değişmektedir. Hücre membranının repolarizasyonundan sorumlu olan potasyum iyon kanallarının bloklama oranı arttıkça; sabit bir membran alanı için ilgili iyon kanalının stokastik davranışından kaynaklanan kanal gürültüsünün şiddeti artarken (Denklem 4.2c), diğer taraftan ilgili kanalın iletkenliği azalmaktadır (Denklem 4.1b). Buna bağlı olarak $\chi_K < 0.8$ için, ikinci etkinin (yani iletkenlikteki azalmanın) birincisine (yani potasyum kanal gürültüsüne) göre daha baskın olduğu ve bu nedenle latans istatistiklerinin membran alanındaki değişimlere nispeten duyarsız hale geldiği belirlenmiştir. $\chi_K \geq 0.8$ için ise, çok küçük membran boyutları hariç latans istatistiklerinin potasyum kanal gürültüsüne bağlı olarak önce belli bir maksimum değere kadar arttığı daha sonra da azaldığı, yani NDD etkisinin oluştuğu tespit edilmiştir. Çok küçük membran boyutlarında sodyum kanal gürültüsü baskın hale gelmekte ve nöron ilk spaykı deterministik değerden daha erken ateşlemektedir. Kısaca potasyum kanal bloklama durumunda, χ_K arttıkça iyon kanal gürültüsüne daha duyarlı hale gelen latans dinamiklerinde NDD etkisinin giderek belirginleştiği ortaya koyulmuştur. Ayrıca NDD etkisinin, aktif potasyum kanal sayısı azaldıkça daha küçük membran alanlarına doğru kaydığı ve daha dar bir membran aralığında oluştuğu belirlenmiştir. χ_K ' nin 0.4 den küçük değerleri için ilk spayk zamanlamaları deterministik değerlerine çok yakın olması nedeniyle yapılan simülasyonlar da göz önünde bulundurulmamıştır.

Potasyum bloklama durumunda NDD üzerinde böyle bir etkinin elde edilmesinin iki önemli nedeni vardır. Bu nedenlerden biri aktif potasyum kanal sayısındaki azalma (yani potasyum kanal gürültüsündeki artış) nöronun uyarılabilirliğini artırmakta (Schmid et al. 2001) ve dolayısıyla spayk üretmesi için gerekli olan eşik seviyesinin düşmesine neden olmaktadır. Sonuçta nöron bloklayanın yapılmadığı duruma göre daha hızlı ateşlemeler yapabilmekte, böylece nöronun ortalama cevap verme süresi (diğer bir ifadeyle NDD etkisi) azalmaktadır. Diğer neden ise χ_K ' nin azalmasıyla sabit genlikli uyartımın eşik-üstü olduğu frekans aralığını değiştirmekte ve eşik sınır değeri daha küçük frekanslara doğru kaymaktadır. Böylelikle $A = 4 \mu A/cm^2$ ve $f = 20 Hz$ lik uyartım eşiğın oldukça üstünde çıkmakta, dolayısıyla NDD' nin etkisi azalarak daha yüksek gürültü güçlerinde elde edilmektedir.

Sodyum kanallarının bloklanması durumunda latans dinamiklerinde önemli farklılıklar elde edilmiştir (Şekil 4.11). Eşik-üstü sinüzoidal uyartıma maruz kalan bir deterministik nöron modelinde (kanalların stokastik etkilerinin ihmal edildiği) ilk spayk zamanlamaları sodyum

kanal bloklama oranına (χ_{Na} ' ya) bağı olarak iki farklı bölgede kümelenmektedir: $\chi_{Na} > 0.95$ için uyartımın ilk çevriminde ya da $0.85 \leq \chi_{Na} \leq 0.95$ için uyartımın ikinci çevriminde. Buna göre Şekil 4.11' de görüldüğü üzere latans istatistikleri (ortalama latans ve zamansal salınım) ilk bölgede χ_{Na} ' a küçüldükçe artmakta ve NDD etkisi daha belirgin hale gelmektedir. Bunun nedeni sodyum bloklama oranı arttıkça nöronun ateşleme bariyerinin artmasından kaynaklanmaktadır. İkinci bölgede ise aktif sodyum iyon kanallarının bloklanmasıyla sodyum kanal iletkenliğindeki azalmanın ilgili kanal gürültüsündeki artışa baskın geldiği bu nedenle de NDD etkisinin ortadan kaybolduğu görülmektedir. Ancak bloklama oranının daha da arttırılması ile yaklaşık $0.8 < \chi_{Na} < 0.88$ değerinden sonra ilk spayk zamanlamasının gürültüye olan duyarlılığı artması nedeniyle NDD etkisinin yeniden oluştuğu görülmektedir. χ_{Na} ' nın 0.8 den küçük değerleri deterministik modelin spayk içermemesi nedeniyle simülasyonlar da hesaba katılmamıştır. Sonuç olarak sodyum kanal bloklama durumunda nöronun uyartımı algılama yeteneği azalmaktadır.



Şekil 4.11 Farklı sodyum kanal bloklama oranları için membran alanına karşılık latans istatistiklerinin değişimi ($A = 4 \mu A/cm^2$, $f = 20 Hz$, $\chi_K = 1$): a) Ortalama Latans b) Zamansal salınım.

4.1.5 Sıcaklığın Etkisi

Bütün biyokimyasal reaksiyonların hızlarının büyük ölçüde sıcaklıktan etkilendiğine dayanarak, sinir sisteminde meydana gelen fizyolojik işlevlerin de sıcaklık değişiminden etkilenmeleri normaldir. Yapılan birçok çalışmada ortam sıcaklığının değişiminin nöronların ateşleme karakteristiklerini büyük ölçüde değiştirdiği gösterilmiştir (Hodgkin and Huxley 1952, Zhao and Boulant 2005, Bezanilla and Taylor 1978). Çalışmanın bu kısmında ortam sıcaklığındaki değişimin latans dinamikleri üzerindeki etkileri incelenmiştir.

Gerilim kenetleme deneyleri ile ortam sıcaklığı değiştiğinde, membrandan geçen iyonik akımların zaman sabitlerinin etkilendiği görülmüştür. Sıcaklıktaki değişimin zaman sabiti üzerindeki etkisi, kapı parçacıklarının açık olma olasılığını gösteren birinci dereceden diferansiyel denklemlerdeki hız sabitlerinin bir sıcaklık faktörü ile yeniden ölçeklendirilerek modellenmektedir (Weiss 1996):

$$\frac{d_m}{dt} = \phi[\alpha_m(V_m)(1 - m) - \beta_m(V_m)m] \quad (4.3a)$$

$$\frac{d_h}{dt} = \phi[\alpha_h(V_m)(1 - h) - \beta_h(V_m)h] \quad (4.3b)$$

$$\frac{d_n}{dt} = \phi[\alpha_n(V_m)(1 - n) - \beta_n(V_m)n] \quad (4.3c)$$

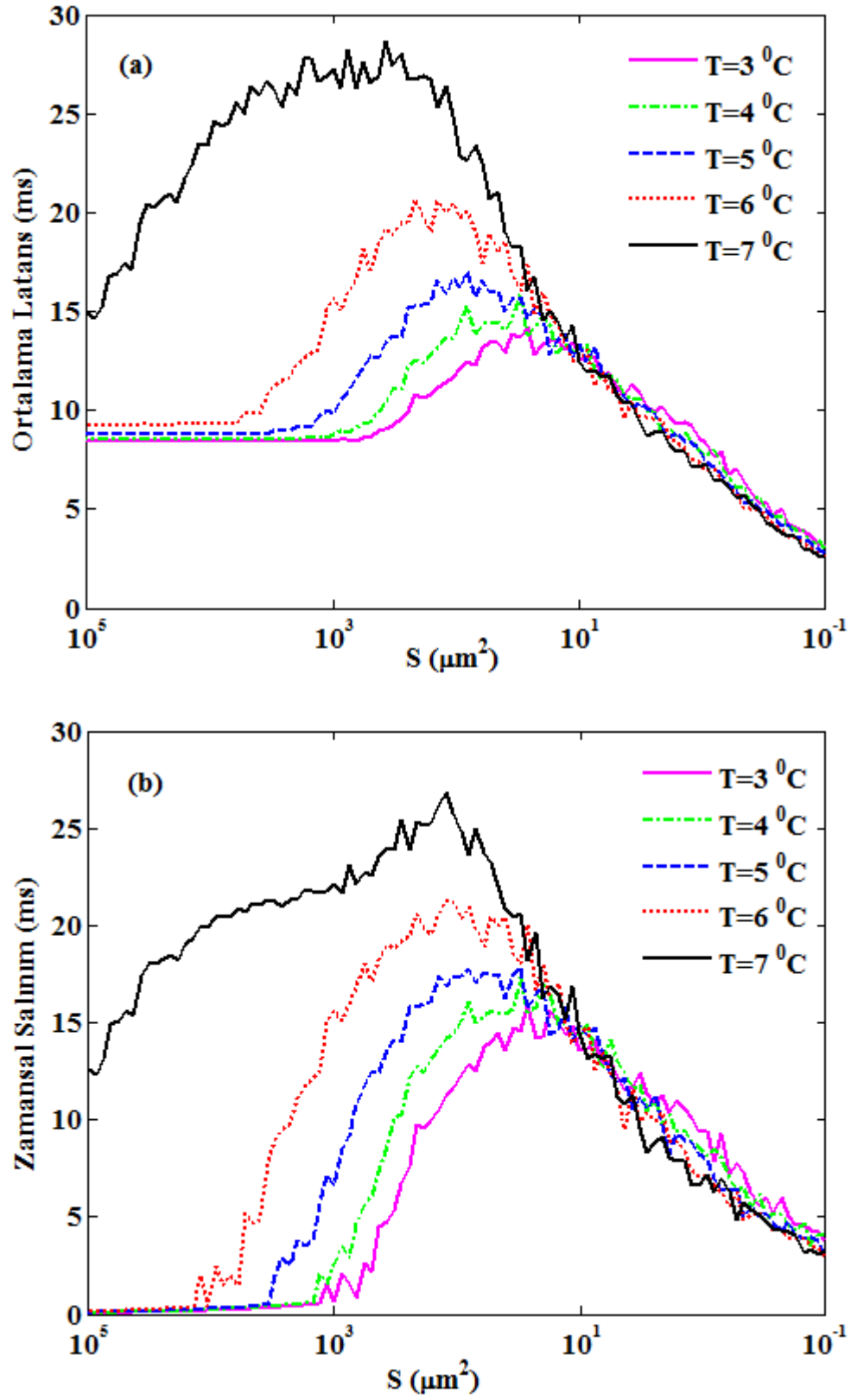
$$\phi(T) = Q_{10}^{(T-6.3)/10} \quad (4.3d)$$

Burada $\phi(T)$ sıcaklık ölçeklendirme faktörünü, T ise °C cinsinden ortam sıcaklığını temsil etmektedir. $T = 6.3^0$ için sıcaklık ölçekleme faktörü 1 olmakta ve bu dereceden itibaren ortam sıcaklığının her 10 derece artışı hız fonksiyonunu üç kat arttırmaktadır. İyon kanallarının çoğu için $Q_{10} = 3$ ’ tür (Hodgkin and Huxley 1952).

Biyofiziksel olarak sıcaklık değişimi, nöronun ateşleme dinamiklerini iyon kanallarının aktivasyon/inaktivasyon değişkenlerinin zaman sabitlerinin ve iyon kanal iletkenliklerinin sıcaklığa olan bağımlılığı nedeniyle büyük ölçüde değiştirmektedir (Rothman and Manis 2003). Böylelikle sıcaklık değişimi aksiyon potansiyelinin (spayk) şekli ve süresi, spayk

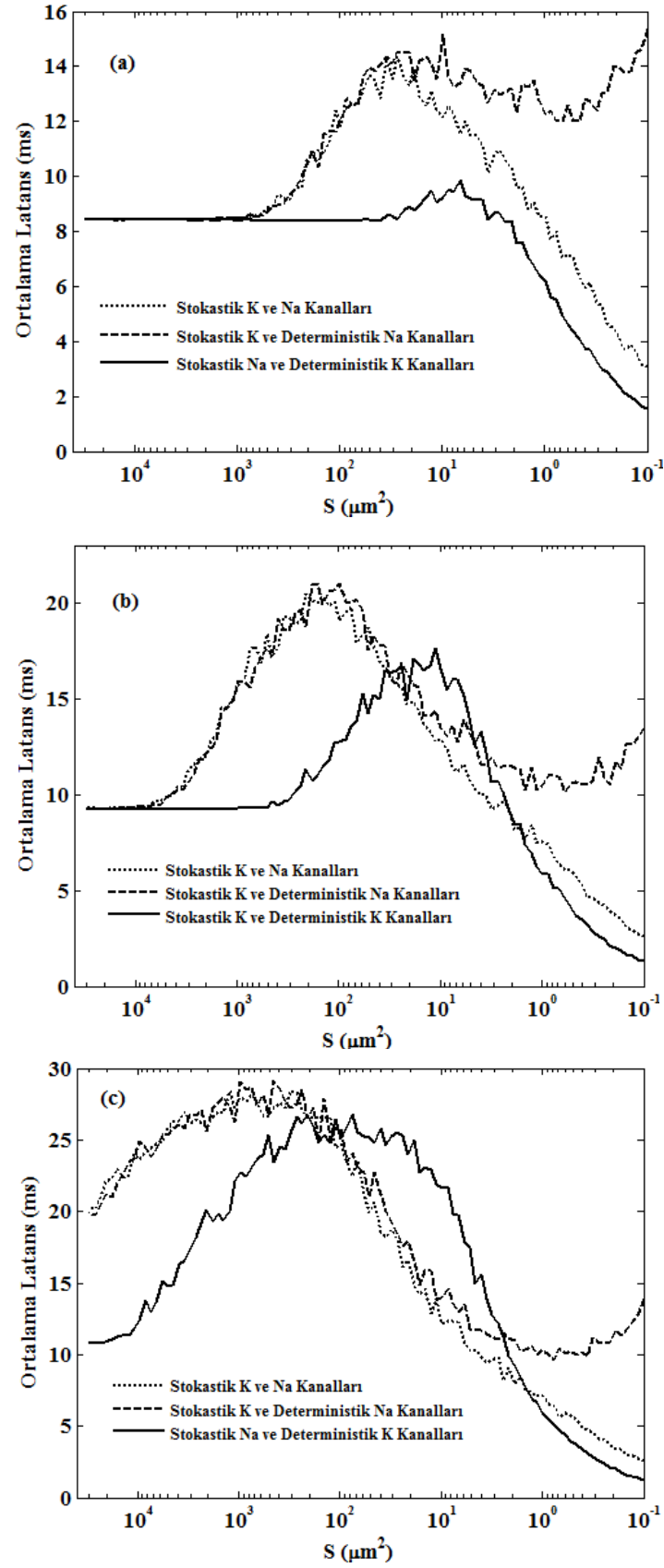
oluşumu ve yayılımı gibi nöronun temel özelliklerini değiştirmektedir (Griffin and Boulant 1995, Maxim et al. 2000, Cabanes et al. 2003, Cao and Oertel 2005).

Sıcaklık değişimin nöron latans dinamikleri üzerindeki etkisini göstermek için ilk olarak sabit bir uyartım frekansında ($f = 20 \text{ Hz}$) üç farklı sıcaklık değeri için latans istatistikleri membran alanına bağlı olarak hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar Şekil 4.12’ de verilmiştir. Şekilden görüldüğü gibi bütün sıcaklık değerleri için NDD etkisi, membran alanı azaldıkça önce belli bir maksimum değere kadar artmakta ve bu değerden sonra azalarak deterministik durumun altına düşmektedir. Ayrıca sıcaklık yükseldikçe NDD etkisinin hem arttığı hem de daha büyük membran alanlarına ortaya çıktığı görülmektedir (Uzun and Özer 2013). Sıcaklığın artmasıyla nöronun uyarılabilirliğinin azalması NDD üzerinde böyle bir etkinin oluşmasına neden olmaktadır.



Şekil 4.12 Farklı sıcaklık değerleri için latans istatistiklerinin membran alanına göre değişimi ($A = 4 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, $f = 20 \text{ Hz}$): a) Ortalama Latans b) Zamansal salınım.

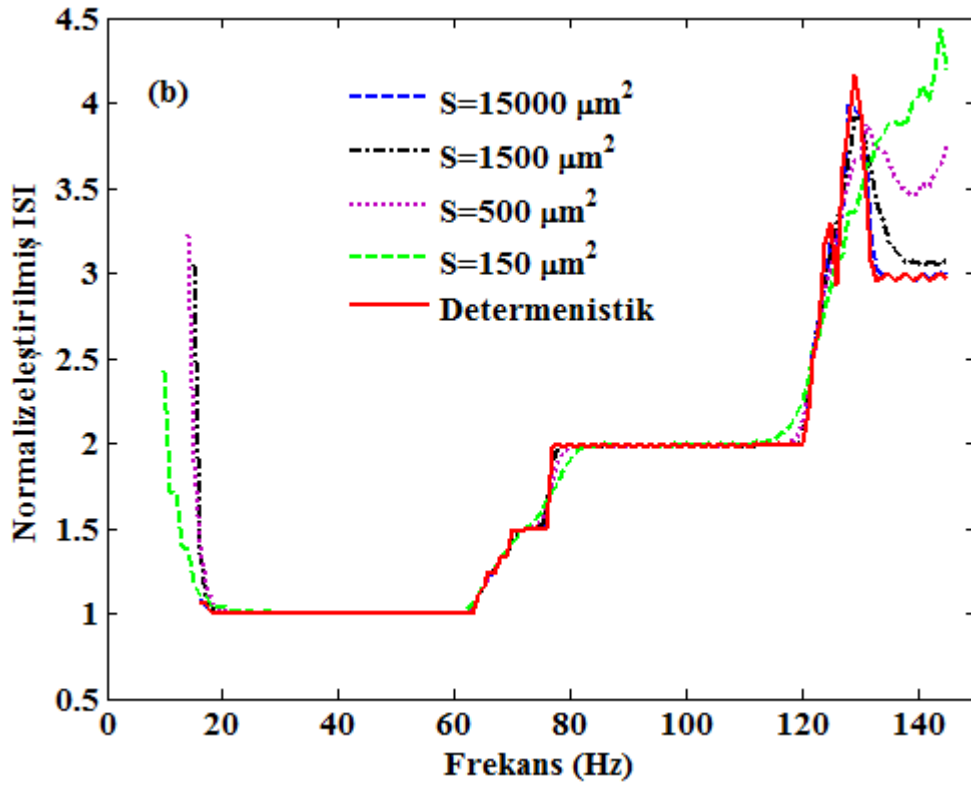
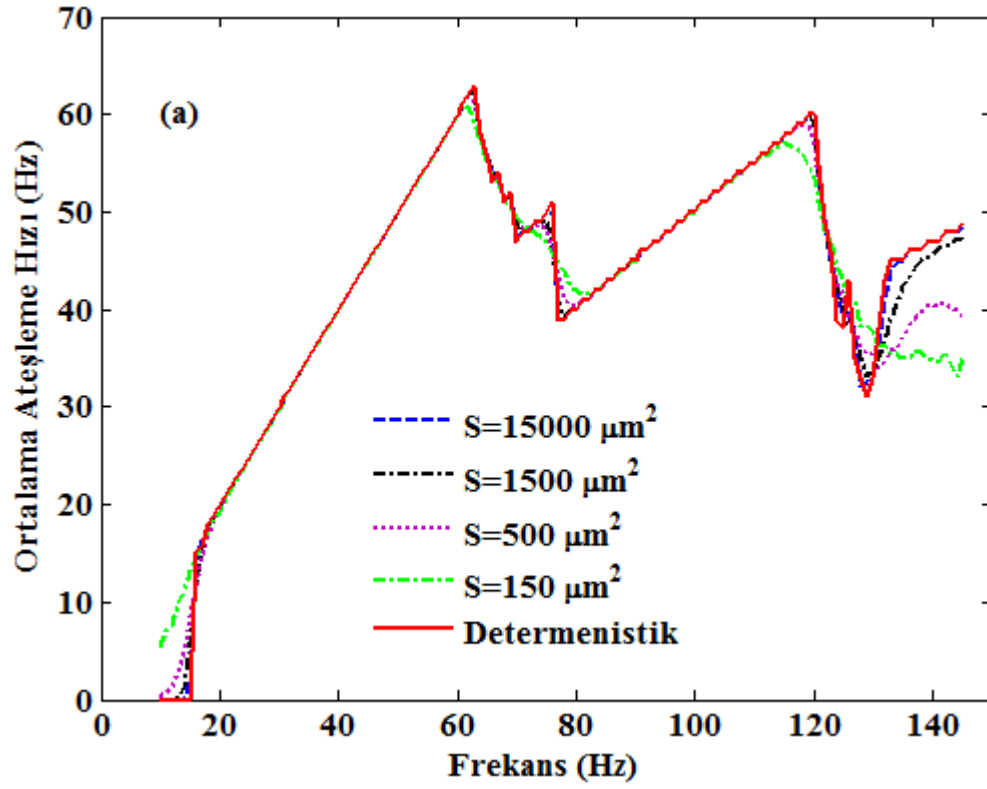
Bu kısımda ayrıca farklı sıcaklık değerleri için potasyum ve sodyum iyon kanal gürültülerinin NDD etkisine olan bağıl katkılarını araştırılmak amacıyla, Bölüm 4.1.2' deki gibi yarı stokastik nöron modeli kullanılarak sabit bir uyartım frekansında ($f = 20 \text{ Hz}$) üç farklı sıcaklık değeri için ortalama latansın değişimi hesaplanmıştır (Şekil 4.13). Şekil 4.13' den Şekil 4.5 ve Şekil 4.6' ya benzer şekilde spayk latansında NDD kaynaklı artıştan genel olarak potasyum iyon kanallarının sorumlu olduğu belirlenmiştir. Stokastik potasyum iyon kanallarına göre daha az etkili olan stokastik sodyum iyon kanallarının NDD üzerindeki etkisinin belirli bir membran aralığında latansda artışa neden olduğu ve bu etkinin sıcaklığın artmasıyla belirginleştiği görülmüştür. Bu sıcaklık artışının potasyum kanallarına oranla sodyum kanalları üzerindeki etkisinin daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır. Stokastik sodyum iyon kanallarının, küçük membran alanlarında latansın deterministik değerinin altına düşmesinden sorumlu oldukları tespit edilmiştir. Ayrıca küçük membran alanlarında yalnız stokastik potasyum iyon kanalı içeren modelde spayk latansının düşük sıcaklıklarda deterministik değerinin oldukça üstünde olduğu ve bunun sıcaklığın yükselmesiyle deterministik değerine yaklaştığı görülmüştür (Uzun and Özer 2013). Bunun nedeni sıcaklık arttıkça potasyum kanallarının açık durumdan kapalıya ya da tam tersi duruma geçiş hızlarının artması, dolayısıyla membran gerilimindeki dalgalanmanın fazla olması ve böylelikle daha sık ateşlemeler yapmasındandır.



Şekil 4.13 İyon kanallarının latans istatistiklerine bağlı katkıları: membran alanına göre ortalama latansın değişimi ($A = 4 \mu A/cm^2$, $f = 20 Hz$) a) $T = 3 ^\circ C$, b) $T = 6 ^\circ C$, c) $T = 7 ^\circ C$.

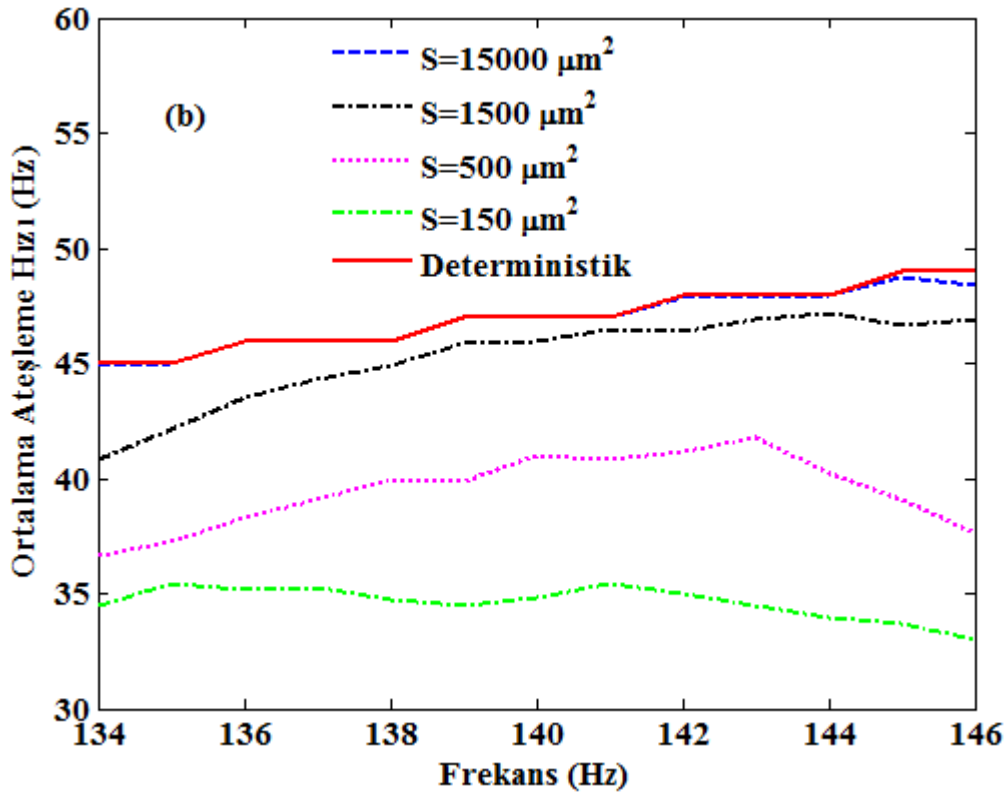
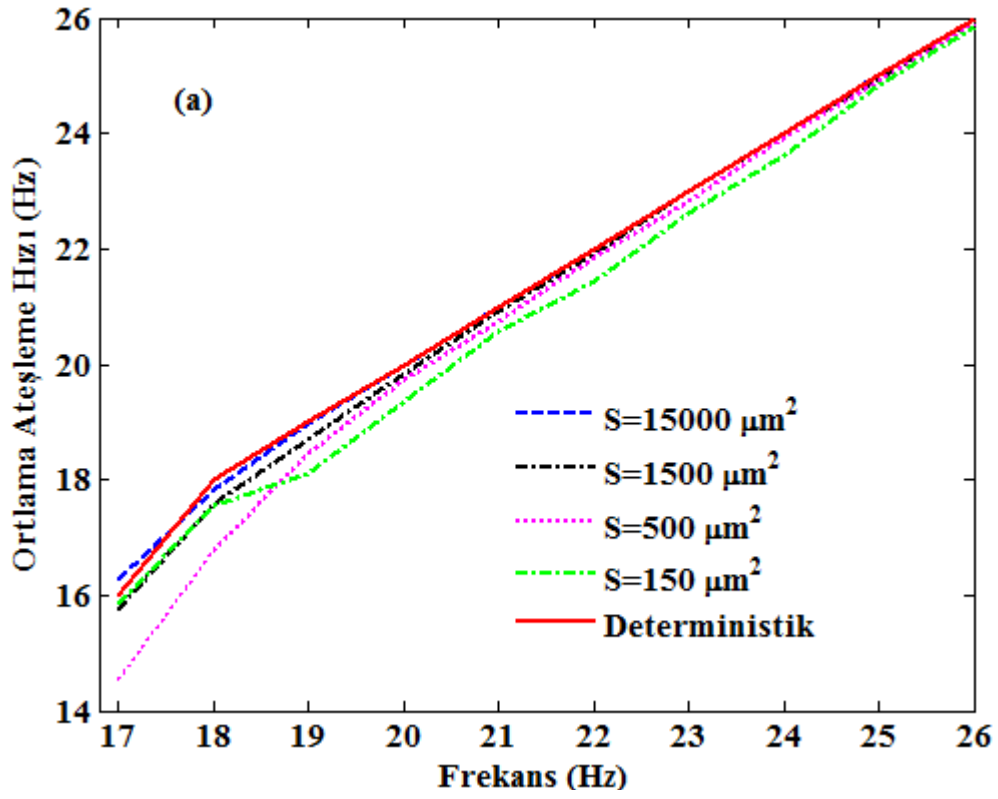
4.1.6 Yinemeli Ateşleme Karakteristikleri

Çalışmanın bu kısmında iyon kanal gürültüsünün nöronun ateşleme karakteristiğini nasıl etkilediğini incelemek için, eşik-üstü sinüzoidal bir periyodik uyartıma maruz bırakılan stokastik Hodgkin-Huxley nöron modelinin yinemeli ateşleme karakteristikleri incelenmiştir. Bu amaçla her biri 1 saniye süreli 50 denemeli simülasyonlar yapılarak, hem deterministik hem de farklı membran alanlarına sahip stokastik durumlar için ortalama ateşleme hızları ve uyartımın periyoduna göre normalize edilmiş spayklar arası zaman aralıkları hesaplanmıştır (Şekil 4.14). Bunun yanı sıra tez kapsamında yapılan çalışmalarda nöron dinamikleri çoğunlukla sabit genlikli ($A = 4 \mu A/cm^2$) uyartımın eşik-üstü olduğu bölgenin eşik frekans sınırlarının yakınında incelendiğinden dolayı, ateşleme karakteristikleri bu sınır değerlerde daha ayrıntılı olarak elde edilmiş ve sonuçlar Şekil 4.15’de verilmiştir.



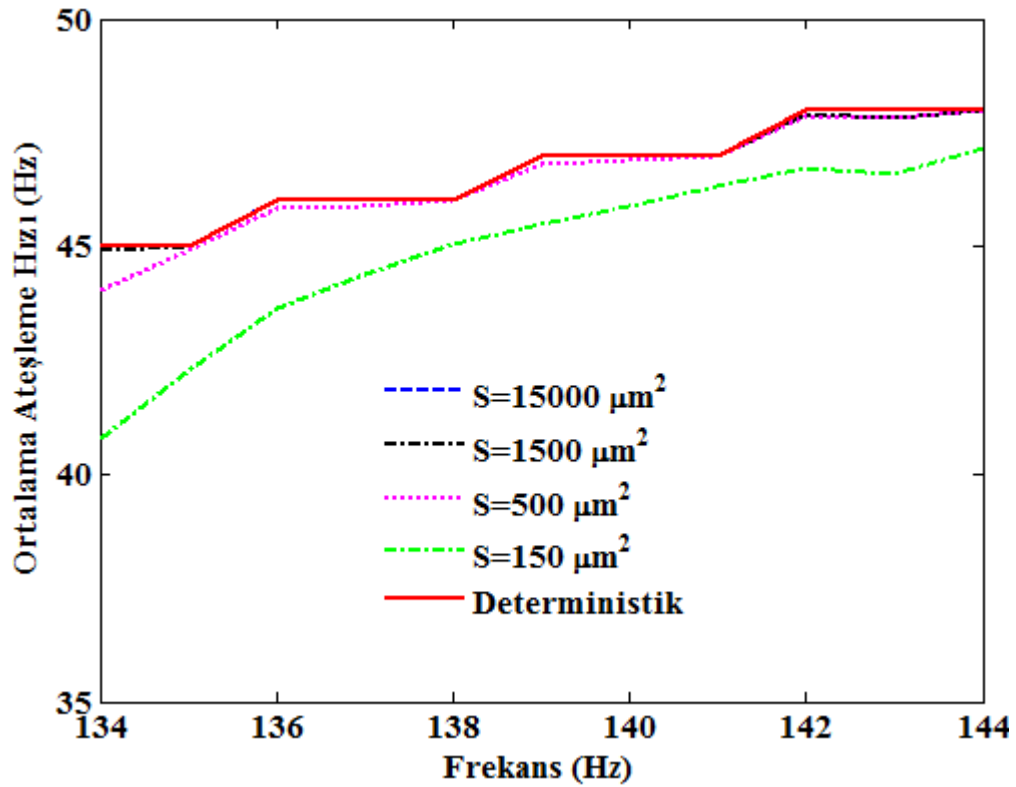
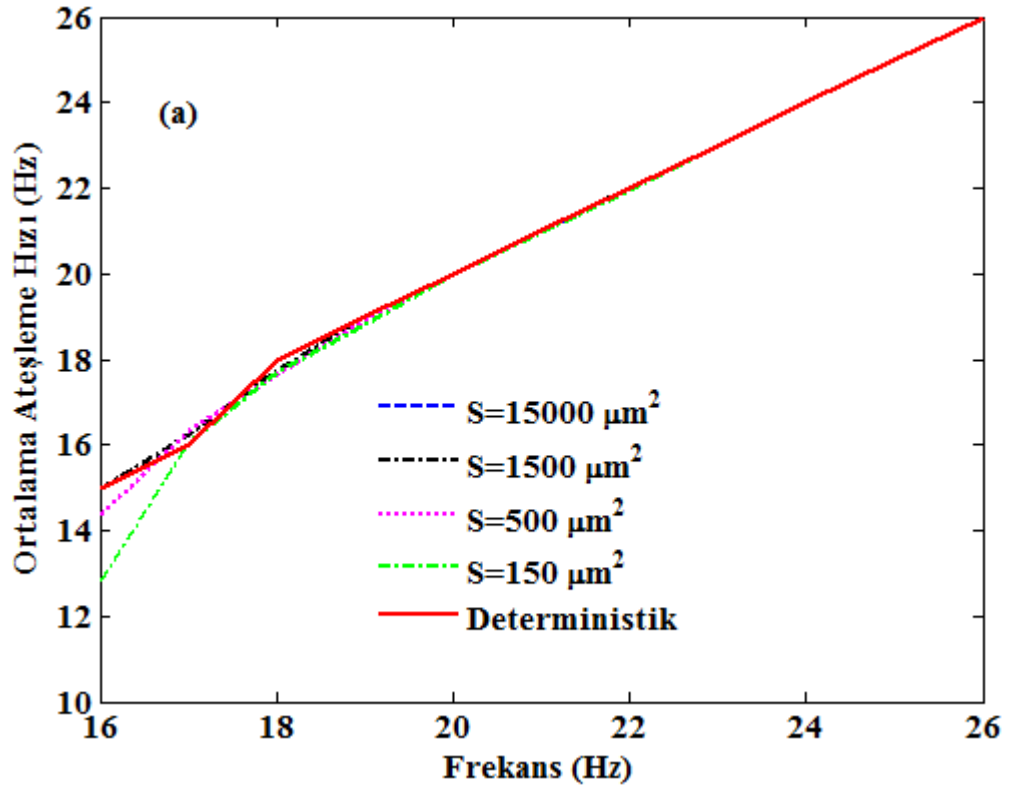
Şekil 4.14 Stokastik Hodgkin-Huxley nöron modelinin ateşleme karakteristikleri. Uyarım frekansına karşılık ($A = 4 \mu\text{A}/\text{cm}^2$) a) Ortalama ateşleme hızının değişimi b) Spyaklar arası zaman aralığının (ISI) değişimi.

Şekil 4.14b' de görüldüğü gibi sabit genlikli sinüzoidal uyartıma maruz kalan nöronda uzun düzlüklerle gösterilen $n:1$ (n tane uyartım çevrimine karşı tek bir spayk) biçiminde faz-kenetleme (phase-locking) bölgeleri oluşmaktadır. Buna dayanarak sabit genlikli eşik-üstü uyartıma maruz kalan nöronun uyartımın alt ve üst eşik frekans sınır değerleri yakınlığında sırasıyla $1:1$ ve $3:1$ biçiminde ateşlemeler yaptığı görülmektedir (Şekil 4.14b). Buna rağmen kanal gürültüsü nedeniyle, eşik-üstü uyartımın alt ve üst eşik frekans sınır civarlarında ortalama ateşleme hızının azaldığı (Şekil 4.14, Şekil 4.15), faz-kenetleme bölgelerinin ortadan kalktığı ve nöron tepkilerinin rasgele hale geldiği tespit edilmiştir. Kanal gürültüsü eşik-üstü uyartımın üst eşik frekans yakınlığında daha etkili (Pankratova et al. 2006) olması nedeniyle gürültüye bağlı olarak meydana gelen bu rasgeleliğin uyartımın üst eşik frekans sınır civarında daha belirgin olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.15b). Öte yandan, sabit genlikli uyartımın eşik frekans sınır değerlerinden uzaklaştıkça kanal gürültüsünün tek başına $n:1$ modunu etkilemediği ve kanal gürültüsünün daha çok $n:1$ modları arasındaki frekansa bağlı olan geçişleri yumuşatarak, frekansa karşılık çıkış ateşleme hızını doğrusallaştırdığı saptanmıştır. Özet olarak latans istatistiklerindeki gibi, sabit genlikli eşik-üstü periyodik uyartım durumunda kayıp spayklar nedeniyle nöronun ateşleme hızında azalmanın meydana geldiği, uyartımın alt ve üst eşik frekans sınır yakınlığında kanal gürültüsünün etkisinin daha baskın olduğu kanıtlanmıştır. Bunun yanı sıra bazı faz kenetleme geçiş bölgelerinde ateşleme hızının, kanal gürültüsü sayesinde oluşan fazladan spayklar ile artabileceği ortaya konulmuştur.



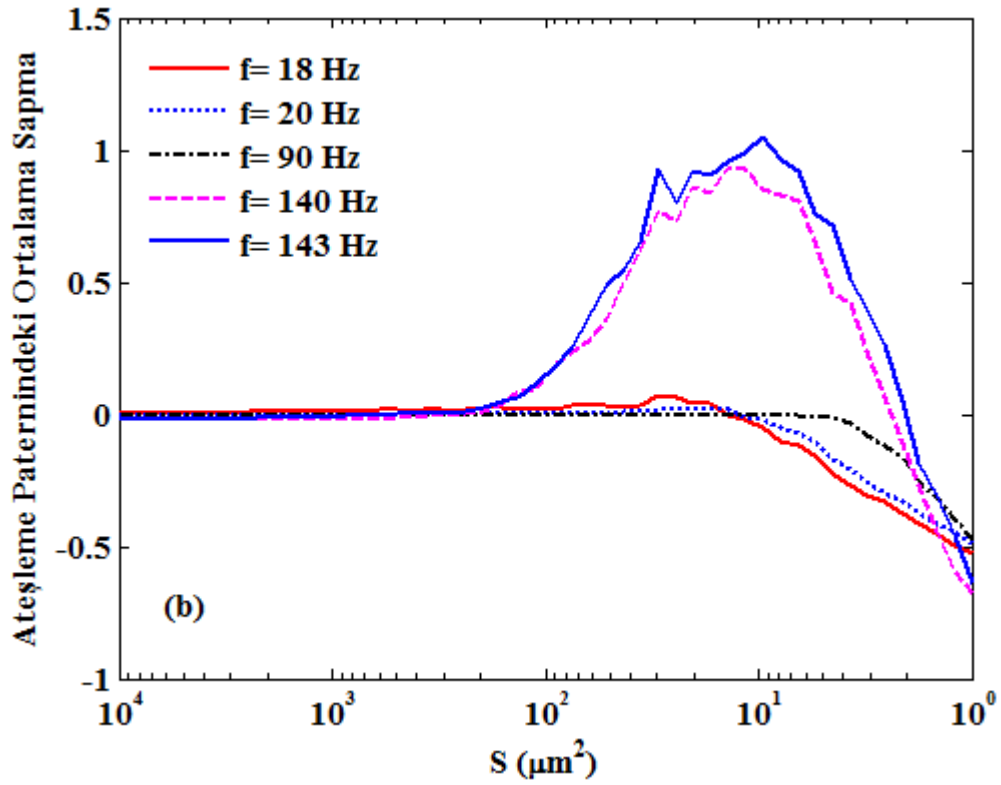
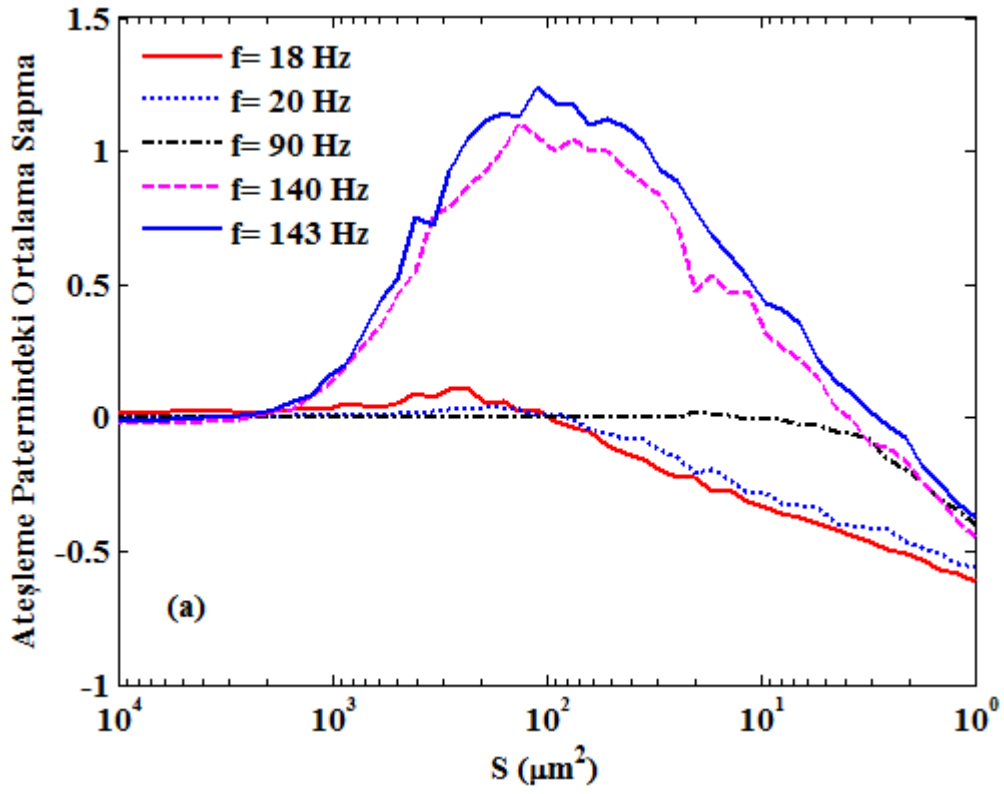
Şekil 4.15 Uyarım frekansına göre eşik-üstü uyarımın eşik frekans sınır değerlerinde ateşleme frekans karakteristiğinin değişimi ($A = 4 \mu\text{A}/\text{cm}^2$): a) Alt eşik frekans sınır değeri yakınlarında b) Üst eşik frekans sınır değeri yakınlarında.

Bu kısımda ayrıca nöron latans dinamiklerini belirlemede büyük ölçüde etkili olan potasyum iyon kanallarının ateşleme hızındaki katkısı, deterministik potasyum ve stokastik sodyum kanalları içeren yarı stokastik nöron modeli kullanılarak sabit genlikli ($A = 4 \mu A/cm^2$) periyodik uyarımın alt ve üst eşik frekans sınır değerlerinin yakınında incelenmiştir (Şekil 4.16). Şekilden görüldüğü gibi sadece sodyum kanal gürültüsü olması durumunda nöronun ortalama ateşleme hızları çok yüksek gürültü şiddetleri hariç deterministik duruma oldukça yakın çıkmaktadır. Bu önceki kısımlarda elde edilen sonuçlarla tutarlı olarak, çok yüksek gürültülerde ateşleme hızında gürültüye bağlı meydana gelen azalmanın özellikle potasyum kanal gürültüsünden kaynaklandığını göstermektedir. Ateşleme hızındaki azalma kayıp spayklarla (veya spayk atlaması) ile ilintili olduğundan, bu potasyum kanal gürültüsünün frekans sınırlara yakın yerlerde spayk atlamasını desteklediğini belirtmektedir.



Şekil 4.16 Yarı stokastik nöron modelinde (deterministik potasyum ve stokastik sodyum kanalı) uyartım frekansına karşılık ateşleme frekansının değişimi ($A = 4 \mu A/cm^2$): a) Alt sınır eşik değeri yakınında b) Üst eşik değeri yakınında.

Son olarak bu kısımda ortalama ateşleme hızında azalmaya neden olan spayk atlama derecelerini karşılaştırılmıştır. Bu amaçla eşik-üstü periyodik uyartımın farklı frekans değerlerinde $(n:1)$ faz-kenetleme bölgesinde ateşleme paterninin bağıl sapması $(ISI - n_i T)/T$ formülüne göre hesaplanmıştır. Burada T uyartımın periyodunu ve ISI spayklar arası zaman aralığını göstermektedir. n_i ise $(n:1)$ faz-kenetleme modunu göstermekte olup; alt eşik frekans sınır yakınlığında 1, eşik sınırlarından uzak orta frekanslarda 2 ve üst eşik sınır yakınlığında da 3 değerini almaktadır. Buna göre Şekil 4.17a ve Şekil 4.17b' de sırasıyla her iki tip iyon kanal gürültüsünü de içeren tam stokastik nöron modeli ve sadece sodyum kanal gürültüsü içeren yarı stokastik nöron modeli için elde edilen simülasyon sonuçları verilmiştir. Şekil 4.17a' da tam stokastik nöron modelinde ateşleme paternindeki sapmanın, orta büyüklükteki membran alanları için uyartımın eşik frekans sınır değerlerinde arttığı görülmektedir. Ayrıca bu artışın uyartımın üst eşik sınıra yakın frekanslarda alt eşik sınır yakınlarna göre daha fazla olduğu gözükmemektedir. Bununla birlikte sınır frekanslarından yeteri kadar uzakta olan bir uyartım frekansı için (ki burada $f = 90 \text{ Hz}$) ateşleme paternindeki sapmanın minimum olduğu görülmektedir. Şekil 4.17b' de sadece sodyum iyon kanal gürültüsü içeren yarı stokastik nöron modelinde ateşleme paternindeki sapmanın beklenildiği gibi, sadece çok büyük gürültülerde ve her iki kanal gürültüsünü de içeren tam stokastik modele göre daha küçük genliklerde meydana geldiği görülmektedir. Elde edilen bu sonuçlar ile potasyum iyon kanal gürültüsünün uyartımın eşik frekans sınır yakınlığında spayk atlanmasını desteklediği ve yanı sıra ateşleme paternini bozduğu yeniden ispatlanmıştır.

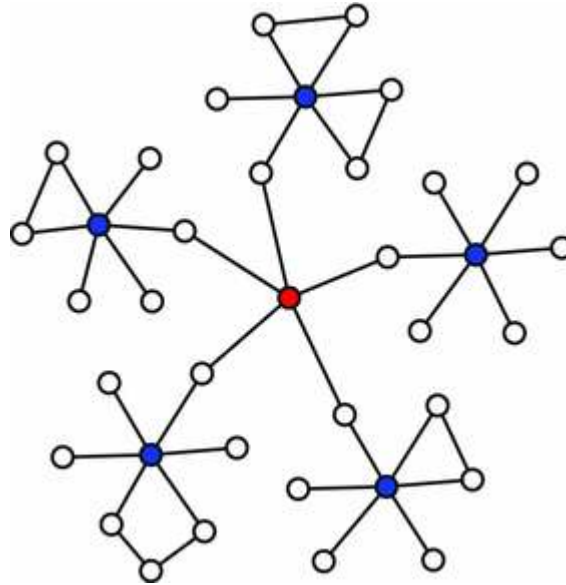


Şekil 4.17 Membran alanına karşılık ateşleme paternindeki sapma ($A = 4 \mu A/cm^2$): a) Stokastik model (Sodyum ve Potasyum iyon kanallarının her ikisi de stokastik) b) Yarı-stokastik model (Sodyum iyon kanalları stokastik, potasyum iyon kanalları deterministik).

4.2 ÖLÇEKSİZ BİYOLOJİK NÖRAL AĞDA LATANS DİNAMİKLERİ

Çalışmanın bu aşamasında; latans dinamiklerinin değişimleri Hodgkin-Huxley nöronlarından oluşan ölçeksiz bir nöral ağda ele alınmıştır. Bu amaçla eşik-üstü periyodik uyarımın tüm nöronlara uygulandığı ağda; uyarım, ağ parametreleri (düğüm sayısı, kuplaj şiddeti, ortalama bağlanabilirlik derecesi gibi) ve kanal bloklama gibi faktörlerin latans dinamikleri üzerindeki etkileri membran alanına (dolayısıyla iyon kanal gürültüsüne) bağlı olarak incelenmiştir.

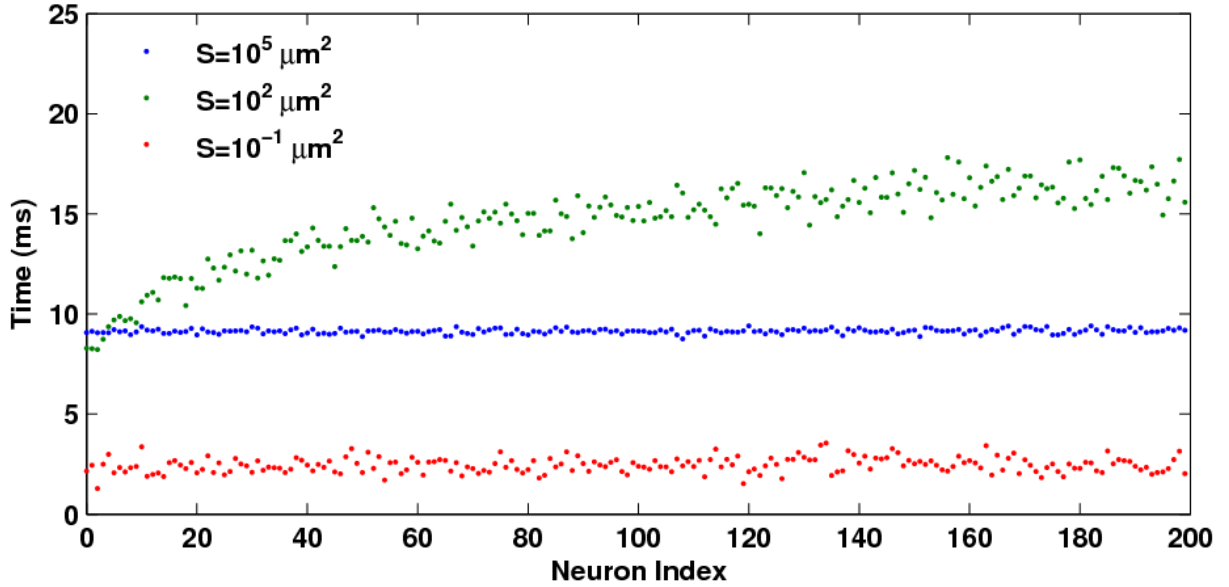
Çalışmada kullanılan ölçeksiz ağ topolojisi benzeri Şekil 4.18’ de gösterilmiştir. Ağ topolojisine ait ayrıntılar daha önce Bölüm 3.2’ de verilmiştir.



Şekil 4.18 Ölçeksiz ağ modeli.

Eşik-üstü periyodik uyarıma maruz kalmış 200 nörondan oluşan bir ölçeksiz ağda nöronların ilk ateşleme zamanlarının zaman-uzamsal dağılımı Şekil 4.19’ da verilmiştir. Şekilden açıkça görüldüğü gibi deterministik duruma kıyasla ilk ateşleme zamanları $S = 0.1 \mu m^2$ ve $S = 10^5 \mu m^2$ için oldukça kısa iken, orta boyutlu bir membran alanında ($S = 100 \mu m^2$) maksimumdur. Bu ölçeksiz ağda NDD etkisinin oluştuğunu kanıtlar niteliktedir. Orta şiddetindeki bir gürültü yoğunluğu nöral ağın tepki süresini büyük ölçüde geciktirmekte, ve böylece ağın uyarım başlangıcını algılama yeteneğinin yanı sıra iletilen bilginin etkili bir şekilde kodlama yeteneğini de azaltmaktadır. Bununla birlikte Şekil 4.19’ da $S = 100 \mu m^2$ için ateşleme zamanlamalarının nöron sayısına (i) bağlı olarak önemli ölçüde değiştiği

görülmektedir. Büyüme ve tercihli bağlanma algoritmasına göre (Barabási and Albert 1999), ağ içerisinde düşük indeksli nöronlar en eski ve dolayısıyla en çok bağlantıya sahip nöronlardır. Bu nöronlar yüksek indeksli nöronlara göre uyartımı daha hızlı algılayabilmekte ve tepki verebilmektedirler. Şekil 4.19’ da $S = 100 \mu\text{m}^2$ için nöron sayısı 0’ dan $N - 1$ ’ e kadar artarken t_i ’ in (yani ilk spayk zamanlamalarının) giderek arttığı ve bu artışın ilk ≈ 20 nöronda daha belirgin olduğu görülmektedir. Ölçeksiz ağlardaki kuvvet yasası dağılımına göre; yüksek-dereceli nöronlar ağdaki diğer nöronların çoğunluğu ile temas halindedir. Diğer nöronlardan gelen harici girişler, yüksek dereceli nöronlara düşük dereceli nöronlara kıyasla uyartımı daha hızlı bir şekilde algılamasına yardımcı olmaktadır. Buna dayanarak ölçeksiz ağlarda gürültü ile geciktirilmiş bozulmayı (yani NDD etkisini) tamamen önleyebilen bir mekanizma geliştirilebilir.

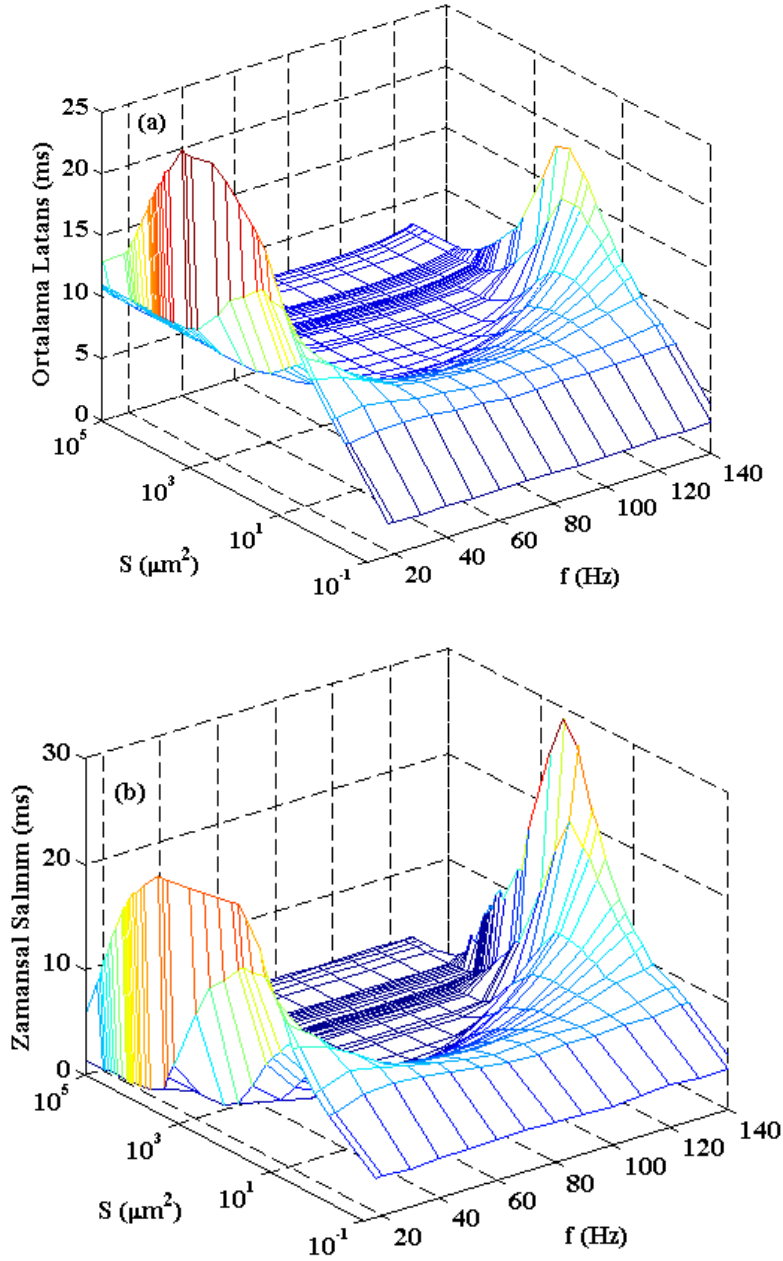


Şekil 4.19 Ölçeksiz ağda eşik-üstü periyodik bir uyartıma maruz kalmış 200 nöron tarafından üretilen ilk spaykların zaman-uzamsal dağılımı ($A = 4 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, $f = 20 \text{ Hz}$, $k_{avg} = 4$, $\varepsilon = 0.01$).

4.2.1 Periyodik Uyartım Parametrelerinin Etkisi

Ölçeksiz ağda NDD etkisinin olduğu gösterildikten sonra, latans dinamikleri üzerinde eşik-üstü uyartım parametrelerinin (yani uyartımın genliğinin ve frekansının) etkileri incelenmiştir. Bu amaçla ilk olarak genliği $4.0 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ eşik-üstü periyodik sinyalin frekansı $f = [17 - 143] \text{ Hz}$ aralığında sırasıyla değiştirilerek uyartım frekansının ağın latans dinamikleri üzerindeki etkileri iyon kanal gürültüsüne bağlı olarak araştırılmıştır. Ağ parametreleri olarak

ortalama bağlanabilirlik derecesi, $k_{avg} = 4$ seçilmiş, nöronlar arası kuplaj şiddeti, $\varepsilon = 0.008$ alınmıştır. Kullanılan her bir S membran alanı için yapılan 50 farklı ağ gerçekleştirilmesinden ilk spayk oluşum anları tespit edilerek ortalama latans ve salınımı hesaplanmıştır. S membran alanına bağlı olarak farklı iyon kanal gürültü yoğunluklarında uyartım frekansına bağlı olarak elde edilen latans istatistiklerinin değişimi Şekil 4.20’ de verilmiştir.

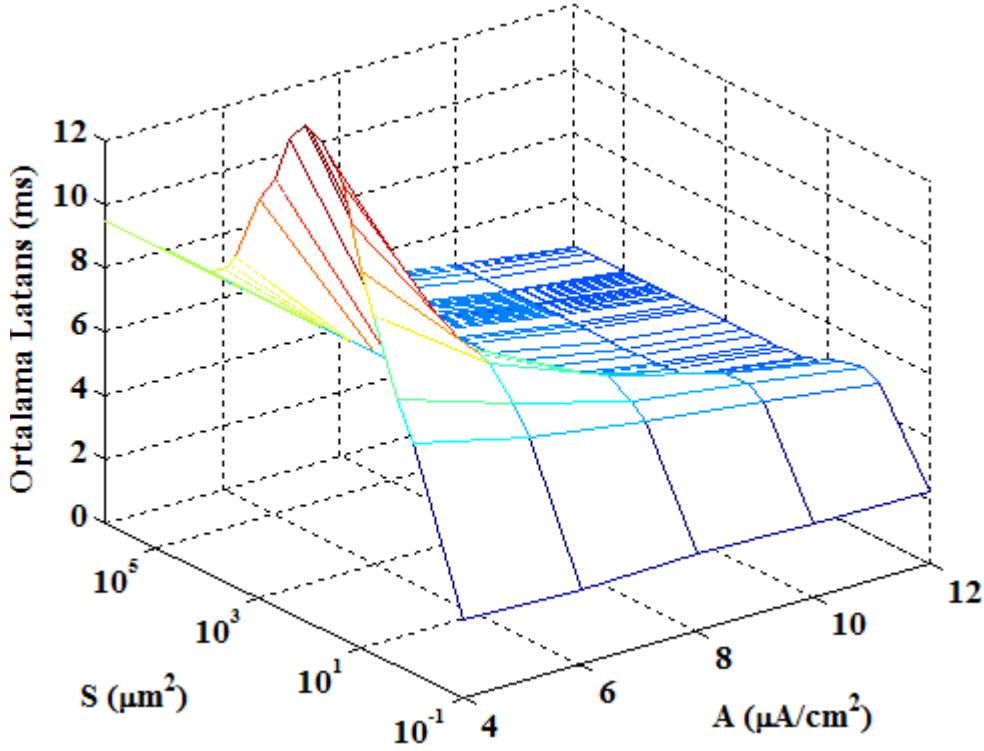


Şekil 4.20 Latans istatistiklerinin membran alanına (S) ve eşik-üstü uyartım frekansına (f) bağlı olarak değişimi: a) Ortalama Latans, b) Zamansal Salınım ($A = 4 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, $k_{avg} = 4$, $\varepsilon = 0.008$, $N = 200$).

Şekil 4.20' den ölksiz ağı $f - S$ uzayında latans istatistiklerinin (ortalama latans ve salınım) belirli bir frekans değerinde minimum olduğu ve bu frekans değerinden uzaklaştıkça arttığı görölmektedir. Latans istatistiklerinde minimum değerin elde edildiği eşik-üstü uyartım frekansının optimal değerleri yaklaşık $f = 90 \text{ Hz}$ olarak elde edilmiştir. Bununla birlikte Şekil 4.1' de tek nöron seviyesinde elde edilen sonuçlarla benzer şekilde; sabit bir uyartım frekansında, küçük gürültülerden çok fazla etkilenmeyen ortalama latansın ve salınımın belli bir gürültü değerinden sonra artarak maksimum değere ulaştığı ve bu maksimum değerden sonra gürültüdeki artışla azaldığı tespit edilmiştir.

Ölksiz ağda latans dinamikleri üzerinde eşik-üstü uyartım frekansının etkisi gösterildikten sonra genliğin etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla sabit frekanslı ($f = 20 \text{ Hz}$) eşik-üstü uyartımın genliği $A = 4 - 12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ aralığında değiştirilerek geniş bir membran alan aralığında latans istatistikleri hesaplanmıştır. Yukarıda olduğu gibi aynı ağ parametreleri kullanılarak geręekleştirilen simölasyonlardan elde edilen sonuçlar Şekil 4.21' de verilmiştir. Şekil 4.2' te elde edilen sonuçlarla tutarlı olarak, Şekil 4.20' de uyartım genliğinin arttırılması ile NDD etkisinin giderek azaldığı görölmektedir.

Sonuç olarak tek nöron seviyesinde elde edilen simölasyon sonuçlarıyla benzer şekilde ölksiz ağda da uyartım frekansına ve genliğine bağlı olarak değişen NDD etkisinin, uyartım parametrelerinin eşik sınır değerlerinden uzaklaştıkça azaldığı belirlenmiştir. Uyartım parametreleri (genlik ve frekans) eşik sınır değerlerinden uzaklaştıkça, kanal gürültüsü ağdaki nöronların ateşleme dinamiklerini etkilemesine rağmen uyartımın yine de eşik-üstü bölgede kalmasından dolayı ağın tepki süresinin azalmasına neden olmuştur.

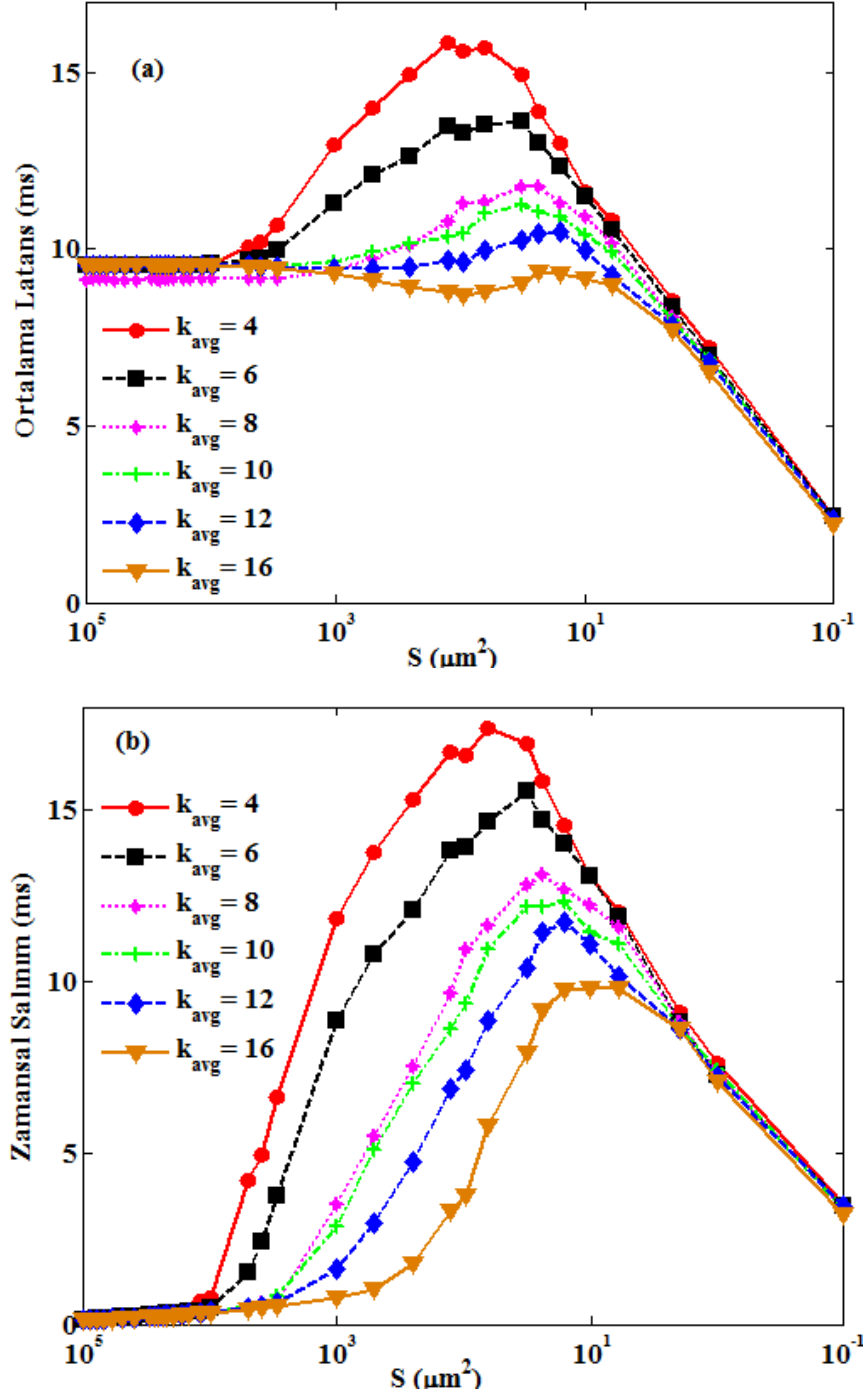


Şekil 4.21 Farklı uyartım genlikleri için latans istatistiklerinin membran alanına (S) ve eşik-üstü uyartım genliğine (A) bağlı olarak ortalama latansın değişimi ($f = 20 \text{ Hz}$, $k_{avg} = 4$, $\varepsilon = 0.01$, $N = 200$).

4.2.2 Ortalama Bağlantı Derecesinin Etkisi

Ölçeksiz ağı topolojikel özelliklerinden biri olan ortalama bağlantı derecesi (k_{avg}); ağda bulunan nöronlar arasındaki bağlantıların yoğunluğunu belirleyen bir parametre olmasından dolayı, ilk spayk oluşum zamanlamaları üzerindeki etkisinin belirlenmesi önem arz etmektedir. Bu amaçla; çalışmada altı farklı ortalama bağlantı derecesi ($k_{avg} = 4, 6, 8, 10$ ve 12) için latans istatistiklerinin değişimi iyon kanal gürültüsüne bağlı olarak incelenmiştir. Nöronlar arası kuplaj katsayısının değeri $\varepsilon = 0.01$ olarak alınırken, $A = 4 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ genlikli sinüzoidal uyartımın frekansı $f = 20 \text{ Hz}$ olarak seçilmiştir. Buna göre her bir membran alanı için simülasyonlarda 50 farklı ağ gerçekleştirilerek, elde edilen sonuçlar Şekil 4.22’ de verilmiştir. Şekilde görüldüğü gibi k_{avg} değeri büyüdükçe; ortalama latans ve zamansal salınımın maksimum değerleri giderek azalırken, daha küçük alanlarda (yani daha yüksek iyon kanal gürültülerinde) elde edilmiştir. Böylece ağda nöronlar arasında sabit bir kuplaj şiddeti olmasına rağmen; ortalama bağlantı derecesinin arttırılmasının ağı tepki verme yeteneğini iyileştirdiği, dolayısıyla ağı iyon kanal

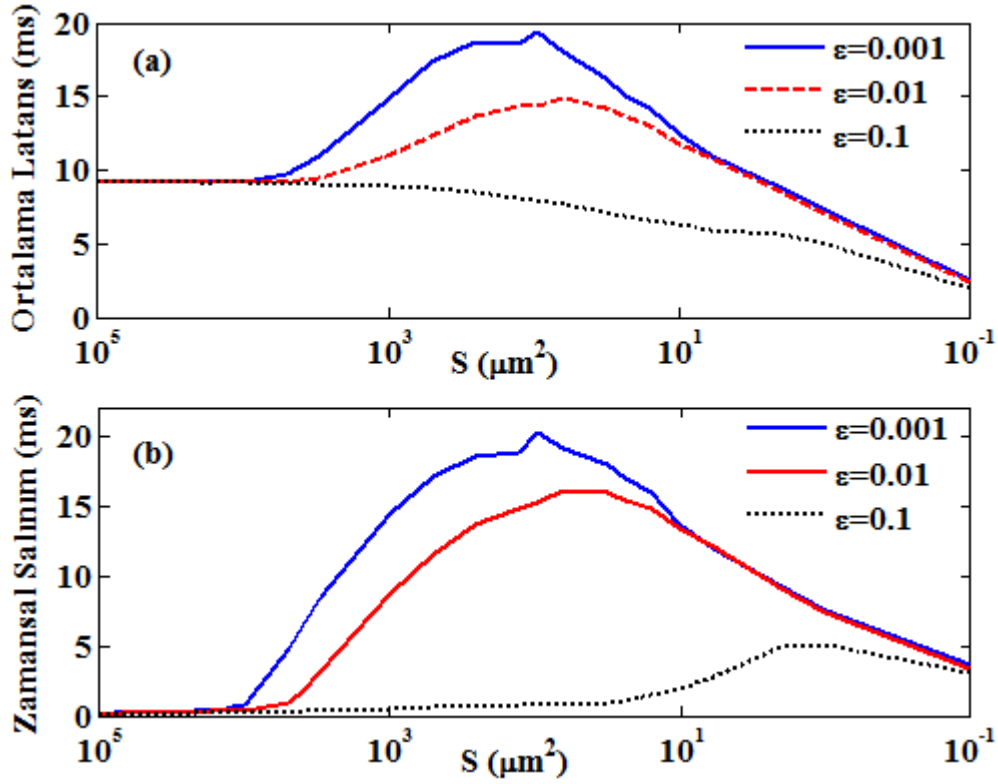
gürültüsüne bağlı olarak uyartıma tepki verme süresini azaltarak NDD etkisinin ortadan kalmasına neden olduğu belirlenmiştir.



Şekil 4.22 Farklı ortalama düğüm derecesi (k_{avg}) değerleri için ölçeksiz nöral ağı latans istatistiklerinin membran alanına (S) bağlı değişimi: a) Ortalama Latans, b) Zamansal Salınım ($A = 4 \mu A/cm^2$, $f = 20 Hz$, $N = 200$, $\varepsilon = 0.01$).

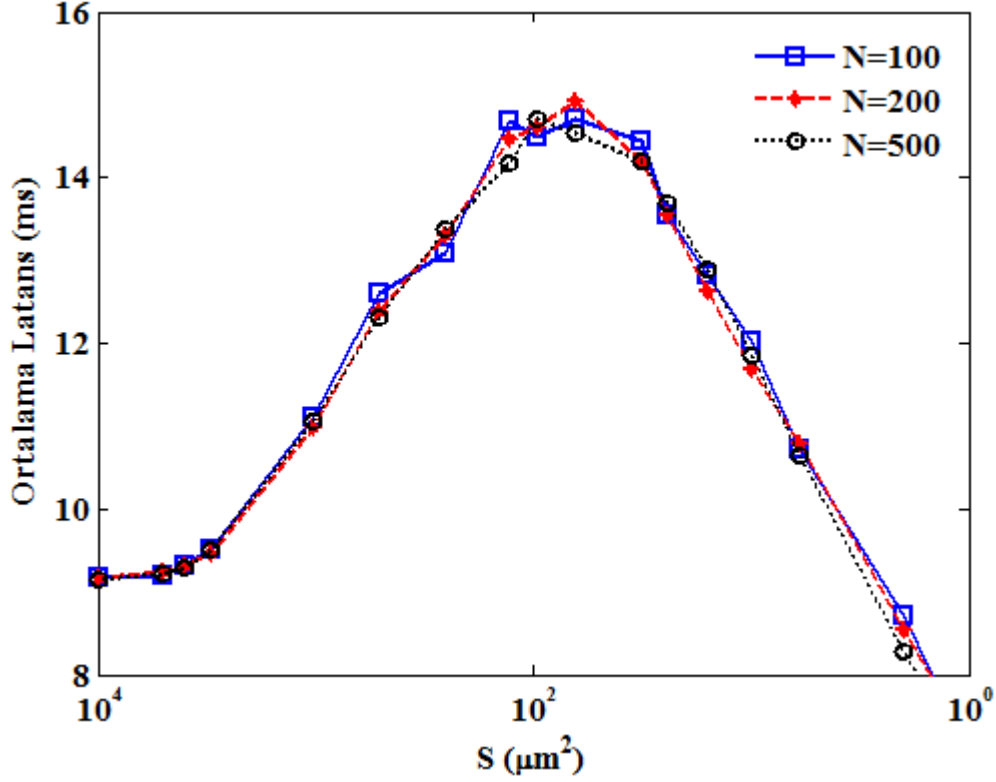
4.2.3 Kuplaj Şiddetinin ve Ağın Büyüklüğünün Etkisi

Ölçeksiz ağın topolojikel özellikleri ile NDD arasındaki ilişkiyi daha iyi açıklayabilmek adına, ağda nöronlar arası kuplaj şiddetinin (ϵ) ilk spayk latansı üzerindeki etkisi de araştırılmıştır. Ağın ortalama bağlanabilirlik derecesi, $k_{avg} = 4$ olarak alınmıştır. Uyarımın genliği ve frekansı da sırasıyla $A = 4 \mu A/cm^2$ ve $f = 20 Hz$ olarak seçilmiştir. Daha sonra üç farklı kuplaj şiddeti değeri ($\epsilon = 0.001, 0.01$ ve 0.1) için membran alanına bağlı olarak latans istatistikleri hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar Şekil 4.23’ te verilmiştir. Düşük gürültülerde (dolayısıyla büyük membran alanlarında), kuplaj şiddetinin değerine bakmaksızın ağın ortalama cevap verme süresi deterministik nöronun ilk spayk zamanlamasına oldukça yakın olduğu görülmüştür. Buna karşılık membran alanının küçülmesiyle, kanal gürültüsü ve kuplaj şiddeti etkilerinin belirginleşmeye başladığı görülmektedir. Daha açık ifade etmek gerekirse, $\epsilon=0.001$ ve $\epsilon=0.01$ değerleri için belli bir değerin üzerindeki gürültünün daha da artırılması, ortalama latansı büyük ölçüde arttırmakta dolayısıyla uyarımın algılanmasına önemli bir gecikme katmaktadır. Bu şekilde gürültüyle artan latans, maksimum bir değere ulaştıktan sonra gürültüdeki daha fazla artış ile birlikte azalmaktadır (yani NDD etkisi oluşmaktadır). Ancak oldukça büyük kuplaj değerlerinde (yani burada $\epsilon=0.1$ değeri için) gürültünün latans üzerindeki NDD etkisi ortadan kalkmaktadır. Kısaca ağda NDD seviyesini belirleyen bir ölçekleme faktörü olarak görev yapan kuplaj şiddetinin artmasıyla ağın tepki verme yeteneğinin arttığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.23 Farklı kuplaj şiddetleri (ϵ) için ölçeşiz nöral ağı latans istatistiklerinin membran alanına (S) bağlı olarak değişimi: a) Ortalama Latans, b) Zamansal Salınım ($A = 4 \mu A/cm^2$, $f = 20 Hz$, $N = 200$, $k_{avg} = 4$).

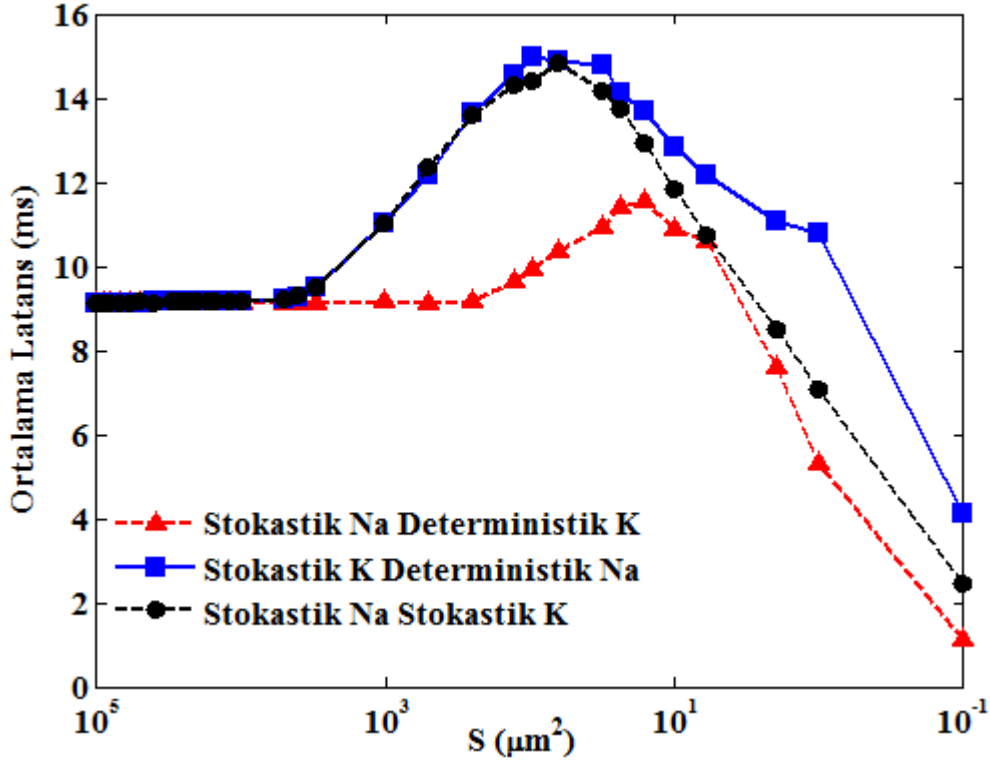
Latans dinamiklerinde ortalama bağlantı derecesinin (Şekil 4.22) ve kuplaj şiddetinin (Şekil 4.23) etkileri bulunduktan sonra, Şekil 4.24' de ölçeşiz ağı büyüklüğünün (yani ağdaki nöron sayısının) ilk ateşleme zamanlamaları üzerindeki etkisi gösterilmiştir. Yapılan simülasyonlarda ağ parametreleri olarak ortalama bağlanabilirlik derecesi, $k_{avg} = 4$ seçilmiş, nöronlar arası kuplaj şiddeti, $\epsilon=0.01$ alınmıştır. Elde edilen sonuçlardan ağ büyüklüğünün (yani ağda bulunan nöron sayısının) ilk spayk latansı üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.24 Ölçeksiz nöral ağda ortalama latansın nöron sayısı ile değişimi ($A = 4 \mu A/cm^2$, $f = 20 Hz$, $k_{avg} = 4$, $\varepsilon = 0.01$).

4.2.4 İyon Kanallarının Bağlı Etkisi

Ölçeksiz ağda latans dinamiklerinin incelendiği yukarıdaki çalışmalarda, nöral sistemlerde NDD etkisinin iyon kanallarının stokastik yapısının bir sonucu olarak olduğu ve ağ parametrelerinin bu etkiyi azaltmada yapıcı bir unsur olduğu saptanmıştır. Bu olayın (NDD) oluşumuna neden olan iyon kanallarının bağlı etkilerini elde etmek amacıyla, çalışmanın bu kısmında ağdaki her bir nöron için kanal popülasyonlarından birinin stokastik diğerinin deterministik olduğu bir hibrit stokastik Hodgkin-Huxley modeli oluşturulmuştur. Daha sonra ağda ortalama latansın değişimi membran alanına bağlı olarak üç farklı durum için hesaplanmıştır. Birinci durumda her iki iyon kanalı stokastik, ikinci durumda potasyum iyon kanalları stokastik sodyum iyon kanalları deterministik ve üçüncü durumda ise sodyum iyon kanalları stokastik potasyum iyon kanalları deterministik yapılmıştır. Ağ parametreleri olarak ortalama bağlanabilirlik derecesi, $k_{avg} = 4$ seçilmiş, nöronlar arası kuplaj şiddeti, $\varepsilon = 0.01$ alınmıştır. Buna göre elde edilen sonuçlar Şekil 4.25’ de gösterilmiştir.



Şekil 4.25 Ölçeksiz nöral ağda potasyum ve sodyum iyon kanallarının NDD üzerindeki bağıl etkileri ($A = 4 \mu A/cm^2$, $f = 20 \text{ Hz}$, $N=200$, $\varepsilon=0.01$, $k_{avg}=4$).

Şekil 4.25’ de iyon kanallarından doğan gürültü kaynağına bakılmaksızın, her bir durum için membran alanına bağlı olarak NDD etkisinin oluştuğu görülmektedir. Sadece sodyum kanallarının stokastik olduğu durumda, diğer durumlara kıyasla daha düşük olan ortalama latansın maksimum değeri aynı zamanda küçük membran boyutlarında elde edilmiştir. Bu belli bir membran alanındaki sodyum ve potasyum iyon kanallarının sayıları arasındaki farktan kaynaklanmaktadır. Sabit bir membran alanında sodyum kanallarının sayısı potasyum kanallarının sayısından 3,3 kat daha fazladır (White et al. 2000). White ve arkadaşlarının (2000) iyon kanallarının stokastik etkilerini inceledikleri çalışmada, açık kanal sayısındaki dalgalanmanın şiddetinin $1/\sqrt{N_{ch}}$ ile orantılı olduğunu ve sayıca fazla olan iyon kanallarının ilgili kanal iletkenliğinde daha az değişime yol açtığını göstermişlerdir. Dolayısıyla sadece sodyum kanal gürültüsü olması durumunda, NDD etkisinin meydana gelebilmesi için gereken iletkenlik dalgalanması daha küçük membran boyutlarında elde edilmiştir. Şekil 4.25’ de sadece potasyum kanallarının stokastik olması durumunda, ortalama latans değişiminin her iki kanal gürültüsünün olduğu duruma benzer bir değişim sergilediği görülmektedir. Bu ağın latans dinamiklerini belirlemede potasyum kanallarının baskın olduğunu belirtmektedir. Potasyum iyon kanalının latans dinamiklerinde baskın olmasının nedeni kapı kinetiklerinin

sodyum kanalına göre daha yavaş olmasından kaynaklanmaktadır (Uzuntarla et al. 2013). Çünkü membran elektriksel özelliği gereği bir alçak geçiren filtre gibi davranmakta, dolayısıyla hızlı kinetiklere (sodyum kanalları) sahip kanallardan kaynaklanan gürültü yavaş kinetiklere sahip kanallara (potasyum kanalları) kaynaklanan gürültüye göre daha fazla zayıflatılmaktadır (Cannon et al. 2010, O'Donnell 2012). Burada elde edilen sonuçlar; potasyum kanallarının, toplam iyon kanal gürültüsünün %75' ini oluşturduğunu (Skaugen and Walloe 1979, O'Donnell 2012, Rossum et al. 2003) ve spayk zaman güvenilirliğinde baskın olduğunu (Schneidman et al. 2000, Rossum et al. 2003) gösteren önceki çalışmalarla tutarlıdır (Uzuntarla et al. 2013).

4.2.5 Kanal Bloklamanın Etkisi

Ölçeksiz ağda latans dinamiklerinin değişiminin irdelendiği yukarıdaki çalışmalarda, ilk spayk latansının iyon kanal gürültüsüne bağlı olarak büyük ölçüde değiştiği görülmüştür. Ancak membran alanına bağlı olarak değişen iyon kanal gürültüsünün asıl şiddetini membrandaki aktif kanal sayısı belirlediğinden, bu kısımda membranda bulunan iyon kanalları bloklanarak her bir iyon kanal türünün ürettiği gürültünün ilk spayk zamanlaması üzerinde etkileri incelenmiştir.

Kanalların seçici olarak bloklanması durumunda daha önce Bölüm 3.2.1' de verilen ölçeksiz ağ modelindeki nöronların iyonik iletkenliklerini ve gürültü varyanslarını belirleyen parametreler aşağıdaki gibi yeniden modifiye edilmektedir (Schmid et al 2004a,b, Gong et al. 2008, Özer et al. 2008):

$$G_{Na}(m_i, h_i) = g_{Na}^{max} \chi_{Na} m_i^3 h \quad (4.4a)$$

$$G_K(n_i) = g_K^{max} \chi_K n_i^4 \quad (4.4b)$$

$$\langle \xi_{m_i}(t) \xi_{m_i}(t') \rangle = \frac{2\alpha_m \beta_m}{N_{Na} \chi_{Na} (\alpha_m + \beta_m)} \delta(t - t') \quad (4.4c)$$

$$\langle \xi_{h_i}(t) \xi_{h_i}(t') \rangle = \frac{2\alpha_h \beta_h}{N_{Na} \chi_{Na} (\alpha_h + \beta_h)} \delta(t - t') \quad (4.4d)$$

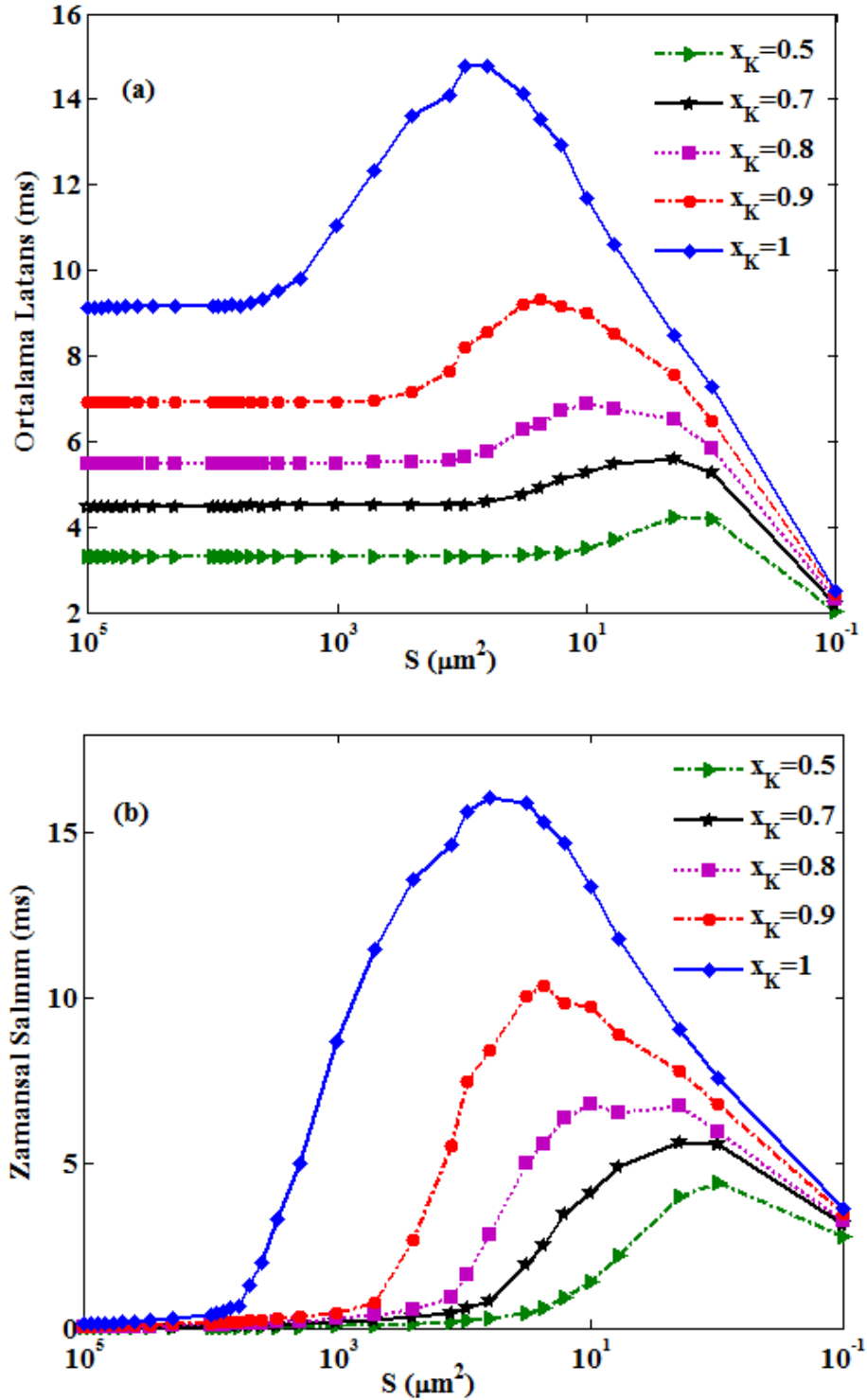
$$\langle \xi_{n_i}(t) \xi_{n_i}(t') \rangle = \frac{2\alpha_n \beta_n}{N_K \chi_K (\alpha_n + \beta_n)} \delta(t - t') \quad (4.4e)$$

Burada G_{Na} ve G_K sırasıyla sodyum ve potasyum iyon kanallarının iletkenliklerini göstermektedir. g_{Na}^{maks} ve g_K^{maks} sırasıyla sodyum ve potasyum kanallarının birim membran alanı başına maksimum iletkenliklerini ya da diğer bir ifade ile iyon kanallarının tümünün açık olduğu durumdaki makroskobik iletkenlik değerlerini göstermektedir. χ_{Na} ve χ_K da sırasıyla sodyum ve potasyum iyon kanallarından bloklanmamış olanların toplam kanal sayısına oranını ifade eden katsayılar olup 0-1 aralığında değer almaktadırlar.

Kanal bloklamanın ağın latans dinamikleri üzerindeki etkisi göstermek amacıyla farklı potasyum ve sodyum kanal bloklama oranları için geniş bir membran alan aralığında ortalama latans ve zamansal salınım hesaplanmıştır. Zar üzerindeki kanal yoğunluklarını belirleyen χ_{Na} ve χ_K 'nin değişimi sistematik biçimde yapılmış birinin değeri değiştirilirken, diğeri 1'e sabitlenmiştir. Böylece farklı tip kanalların etkileri ayrı ayrı belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar potasyum kanal bloklaması için Şekil 4.26' da, sodyum kanal bloklaması için Şekil 4.27' de verilmiştir.

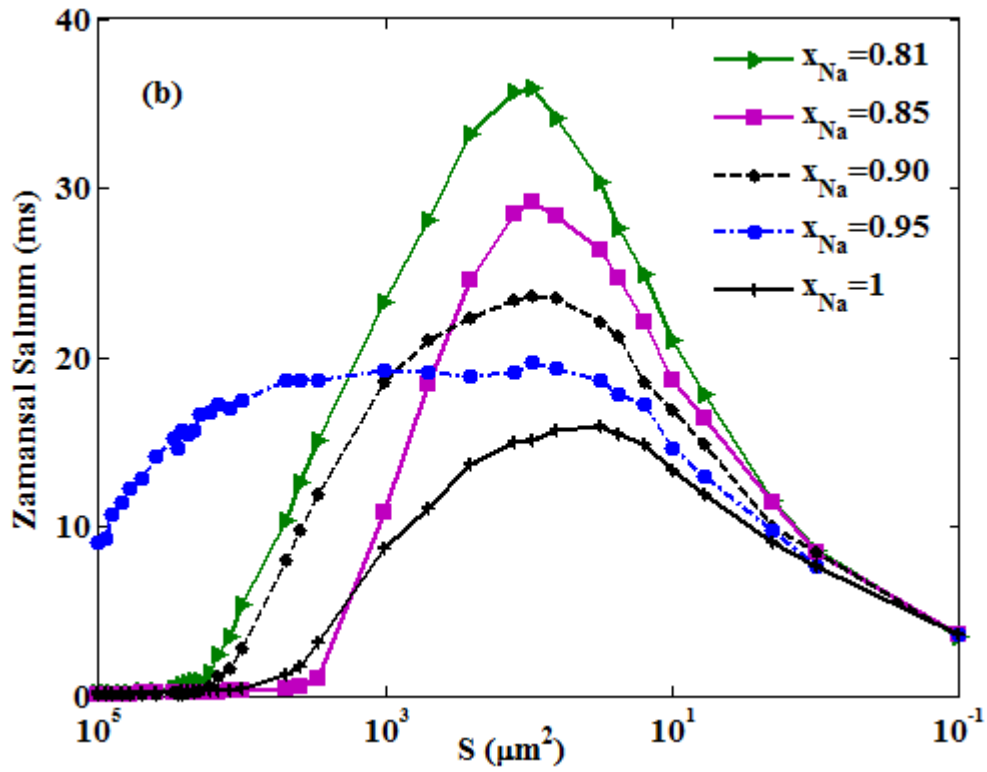
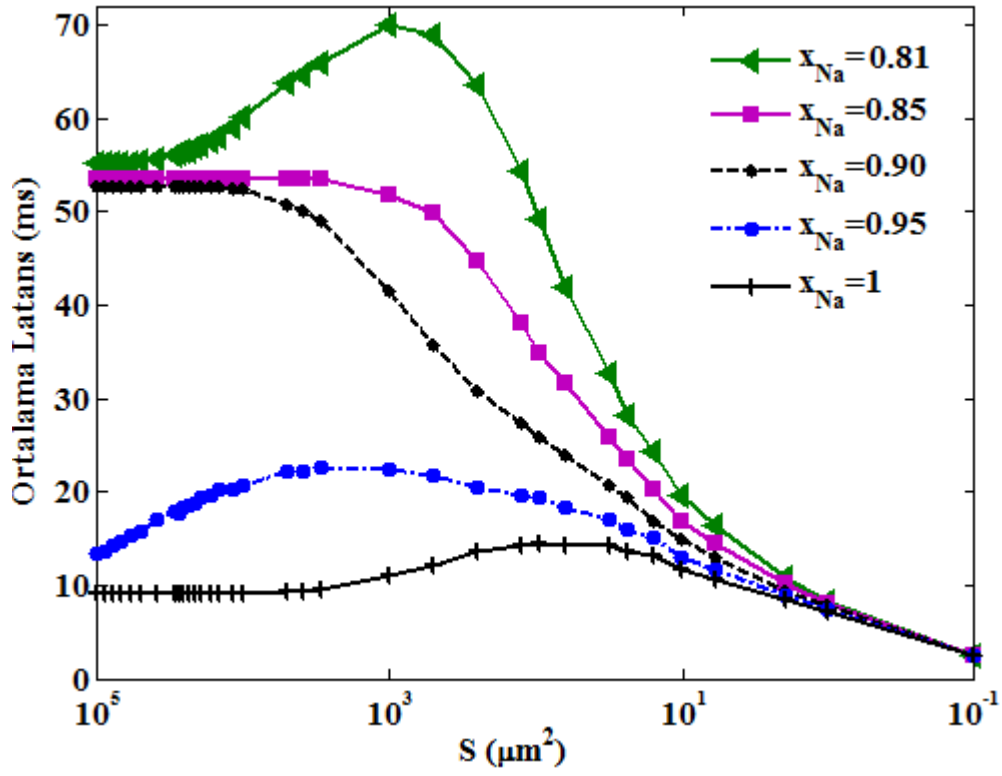
Potasyum iyon kanalının bloklanması durumunda, ağın ortalama tepki süresinin aktif potasyum kanal sayısındaki azalma ile giderek azaldığı görülmüştür (Şekil 4.26). Bunun yanı sıra potasyum kanal bloklama oranı arttıkça (χ_K azaldıkça) ağın ortalama tepki süresi üzerindeki NDD etkisinin, yüksek gürültü güçlerinde (yani daha küçük membran alanlarında) daha az olmakla birlikte gittikçe daralan bir gürültü aralığında olduğu bulunmuştur. Yapılan simülasyonlarda χ_K 'nin 0.5 den küçük değerleri için ağın tepki süresi çok fazla değişmemesi nedeniyle dikkate alınmamıştır. Potasyum bloklama durumunda NDD üzerinde böyle bir etkinin elde edilmesinin iki önemli nedeni vardır. Bu nedenlerden biri aktif potasyum kanal sayısındaki azalma (yani potasyum kanal gürültüsündeki artış) ağdaki her bir nöronun uyarılabilirliğini artırmakta (Schmid et al. 2001) ve dolayısıyla spayk üretmesi için gerekli olan eşik seviyesinin düşmesine neden olmaktadır. Sonuçta ağda nöronlar bloklamanın yapılmadığı duruma göre daha hızlı ateşlemeler yapabilmekte, böylece ağın ortalama cevap verme süresi (diğer bir ifadeyle NDD etkisi) azalmaktadır. Diğer neden ise χ_K 'nin azalmasıyla sabit genlikli uyartımın eşik-üstü olduğu frekans aralığını değiştirmekte ve eşik sınır değeri daha küçük frekanslara doğru kaymaktadır. Böylelikle $A = 4\mu A/cm^2$ ve $f =$

20 Hz lik uyartım eşiğinin oldukça üstünde çıkmakta, dolayısıyla NDD' nin etkisi azalarak daha yüksek gürültü güçlerinde elde edilmektedir (Uzuntarla et al. 2013).



Şekil 4.26 Farklı potasyum kanal blokaması değerleri için ağın latans istatistiklerinin membran alanına bağlı olarak değişimi ($A = 4 \mu A/cm^2$, $f = 20 Hz$, $N=200$, $\epsilon=0.01$, $k_{avg}=4$, $\chi_{Na} = 1$): a) Ortalama Latans, b) Zamansal Salınım.

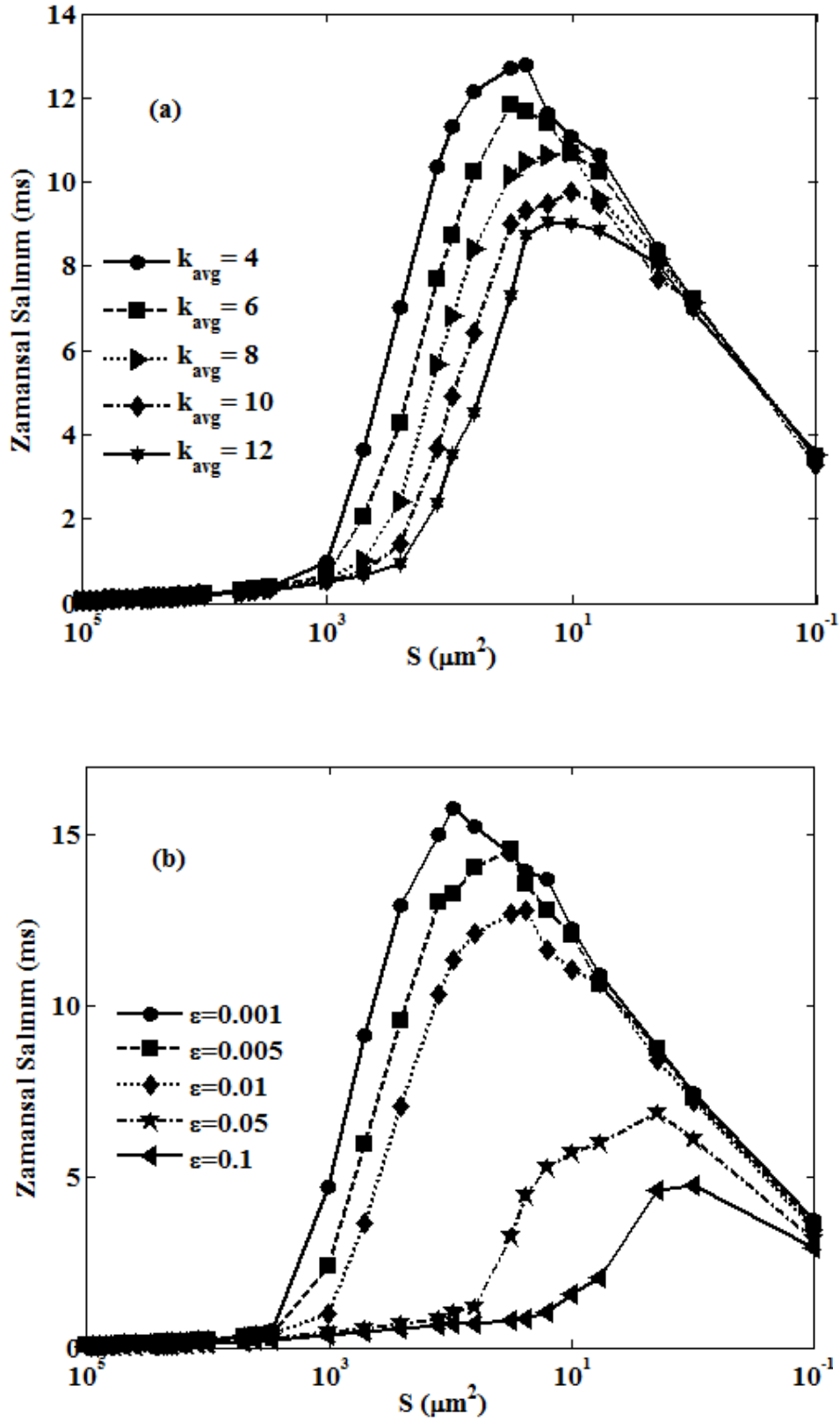
Öte yandan sodyum kanal bloklama durumunda, aktif sodyum kanal sayısındaki azalma ağın ortalama cevap verme süresini potasyum kanal bloklama durumuna kıyasla ters yönde etkilediği belirlenmiştir (Şekil 4.27). Yani χ_{Na} azaldıkça ağın cevap verme süresi sürekli artmakta ve $\chi_{Na} = 1, 0.95$ için oluşan NDD etkisi, $\chi_{Na} = 0.9, 0.85$ için ortadan kaybolmakta sonra $\chi_{Na} = 0.81$ için yeniden oluşmaktadır. χ_{Na} nın 0.8' den küçük değerlerinde ortalama zar potansiyelinin spayk oluşturmaması nedeniyle ihmal edilmiştir. Sonuç olarak potasyum kanal bloklama durumdan farklı olarak sodyum kanal bloklama, ağın uyarımı algılama yeteneğini azaltmaktadır (Uzuntarla et al. 2013). Sodyum kanal bloklama durumunda, aktif sodyum kanal sayısındaki azalama ateşlemenin oluşabilmesi aşılması gereken aktivasyon bariyeri yükselmekte (Schmid et al. 2001) ve aynı zamanda eşik-üstü olan uyarım eşik-altı rejime yaklaşarak, ilk spayk zamanlamasının gürültüye olan duyarlılığını artırmaktadır (Ozer et al. 2009). Bloklanmamış durumla karşılaştırıldığında ağın ortalama tepki verme süresi ateşleme bariyerindeki artış nedeniyle artmıştır. NDD etkisinde olduğu gibi, hem bloklanmamış hem de $\chi_{Na} = 0.95$ için, ağda nöronlar deterministik koşul yakınlarında (yani büyük membran alanlarında $S > 10^5 \mu m^2$) eşik-üstü uyarımın ilk çevriminin artan kısmında ateşlemektedir. Daha sonra belli bir aralıktaki kanal gürültüsü ateşleme olaylarını geciktirmektedir. Ancak çok yüksek kanal gürültülerinde (yani küçük membran alanlarında $S < 6 \mu m^2$), gürültünün nöron dinamiklerini belirlemede baskın hale gelmesi nedeniyle nöronlar deterministik durumdan daha erken ateşleme yapabilmektedirler. Dolayısıyla küçük membran alanlarında NDD etkisi ortadan kalkmaktadır. $\chi_{Na} = 0.85$ ve $\chi_{Na} = 0.9$ için, büyük membran alanlarında ağdaki nöronların hepsi eşik-üstü uyarımın ikinci çevriminde ateşleme yapmaktadır. Bu iki durumda, gürültünün artmasıyla birlikte nöronların bazıları uyarımın ilk iki çevriminde ateşleme yaparken, bazıları da ikinci çevrimden sonra ateşlemeler yapmaktadır. İlk iki çevrimde ateşleme yapan nöronların sayısı diğer çevrimdeki ateşleme yapan nöronlara göre daha fazla olduğunda, ağın ortalama tepki süresi kanal gürültüsündeki artışla azalmaya başlamakta ve böylece bu sodyum bloklama değerleri için NDD ortadan kalmaktadır. $\chi_{Na} = 0.81$ için ilk spayk zamanlamasının gürültüye duyarlılığı artması nedeniyle belli bir membran alan aralığında NDD etkisi yeniden oluşmaktadır (Uzuntarla et al. 2013).



Şekil 4.27 Farklı sodyum kanal bloklaması değerleri için ağın ortalama latansının membran alanına bağlı olarak değişimi ($A = 4 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, $f = 20 \text{ Hz}$, $N=200$, $\varepsilon = 0.01$, $k_{avg} = 4$, $\chi_K = 1$).

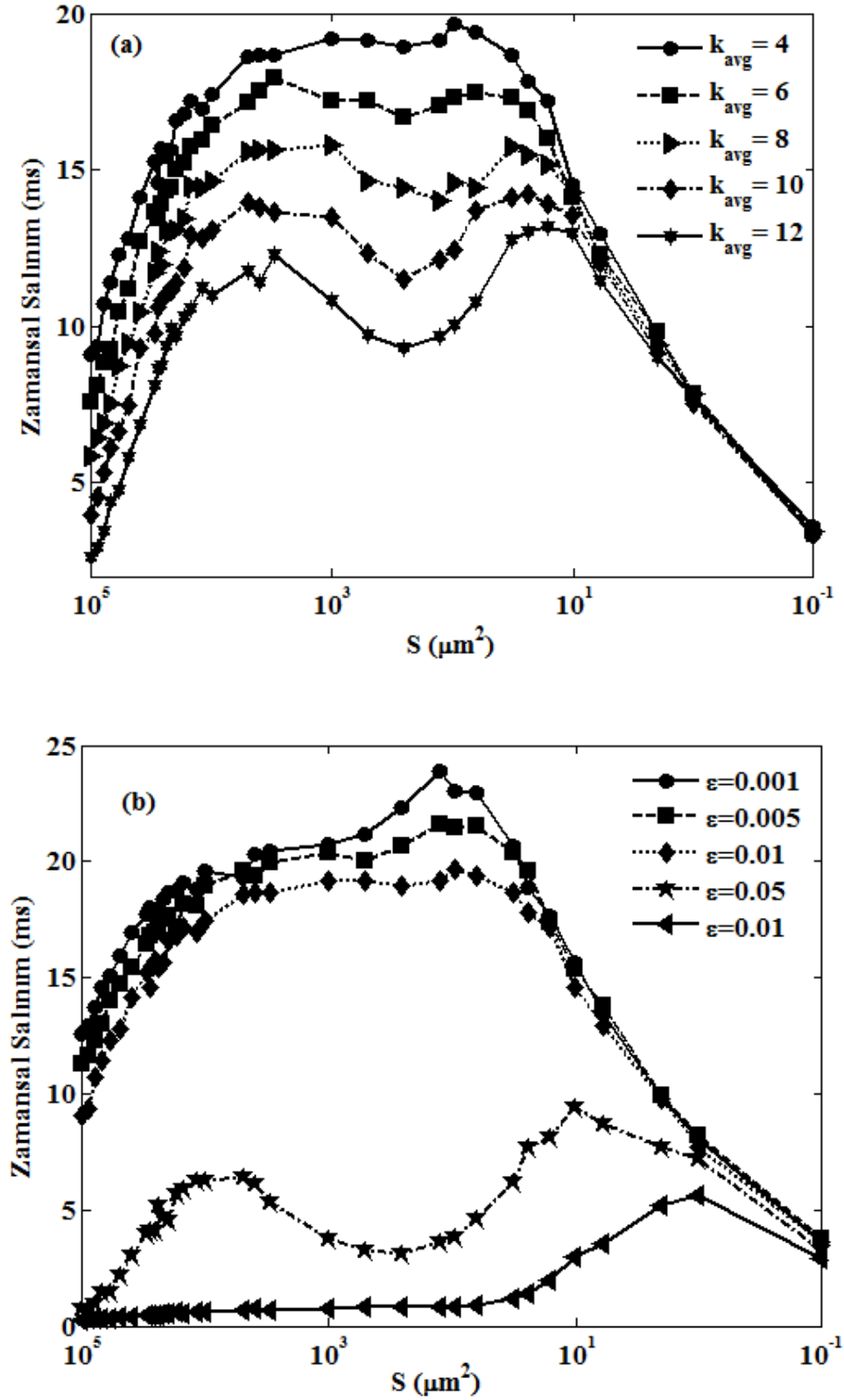
Son olarak bu kısımda potasyum ve sodyum bloklama oranlarının belli bir değeri için ağ parametrelerinin, yani ağın ortalama bağlantı derecesinin (k_{avg}) ve ağdaki bağlı nöronlar arasındaki kuplaj katsayısının (ε) NDD üzerindeki etkisi incelenmiştir. Bu amaçla sırasıyla potasyum bloklama oranı ($\chi_K = 0.95$) ve sodyum bloklama oranı ($\chi_{Na} = 0.95$) için membran alanına bağlı olarak ilk spayk zamanlamasındaki (t_i) değişime daha duyarlı olan zamansal salınım hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar $\chi_K = 0.95$ için Şekil 4.28’ de, $\chi_{Na} = 0.95$ için de Şekil 4.29’ da verilmiştir.

Şekil 4.28’ de potasyum kanal bloklama durumunda ağ parametrelerinin NDD üzerindeki etkilerinin kanal bloklama olmadığında (Şekil 4.22, Şekil 4.23) elde edilen sonuçlar ile benzer olduğu görülmektedir. Özellikle gürültü ile geciktirilmiş bozulma (NDD) etkisini azaltmada ortalama bağlantı derecesindeki (k_{avg}) artışın rol oynamasına rağmen, kuplaj şiddetindeki (ε) artışın daha etkili olduğu belirlenmiştir. Ayrıca potasyum kanalları bloklandığında, ε büyüdükçe zamansal salınımın maksimum değerinin elde edildiği S değerinin daha küçük membran alanlarına doğru kaydığı görülmüştür. Zamansal salınımın maksimum değeri $\varepsilon = 0.001$ için $S \approx 100 \mu m^2$ ’ de, $\varepsilon = 0.1$ için ise $S \approx 1 \mu m^2$ ’ de elde edilmiştir. Kısacası ağın tepki verme süresinde ε ’ daki artış k_{avg} ’ daki artışa göre çok daha önemli bir rol oynamaktadır. Ağda maksimum düzeyde geciktirilmiş bir tepki uyandırmak için daha küçük membran alanının gerekli olması gerçeği, potasyum kanallarının bloklanmasının büyük ölçüde gürültülü salınımlara karşı nöronal ağların dayanıklılığını artırdığını göstermektedir.



Şekil 4.28 $\chi_K = 0.95$ için membran alanına (S) bağlı olarak zamansal salınının ağ parametrelerine göre değişimi ($\chi_{Na} = 1$, $A = 4 \mu A/cm^2$, $f = 20 Hz$, $N = 200$, $\varepsilon = 0.01$): a) Ortalama bağlantı derecesi, k_{avg} 'ye bağlı değişimi, b) Kuplaj katsayısına, ε 'a bağlı değişimi.

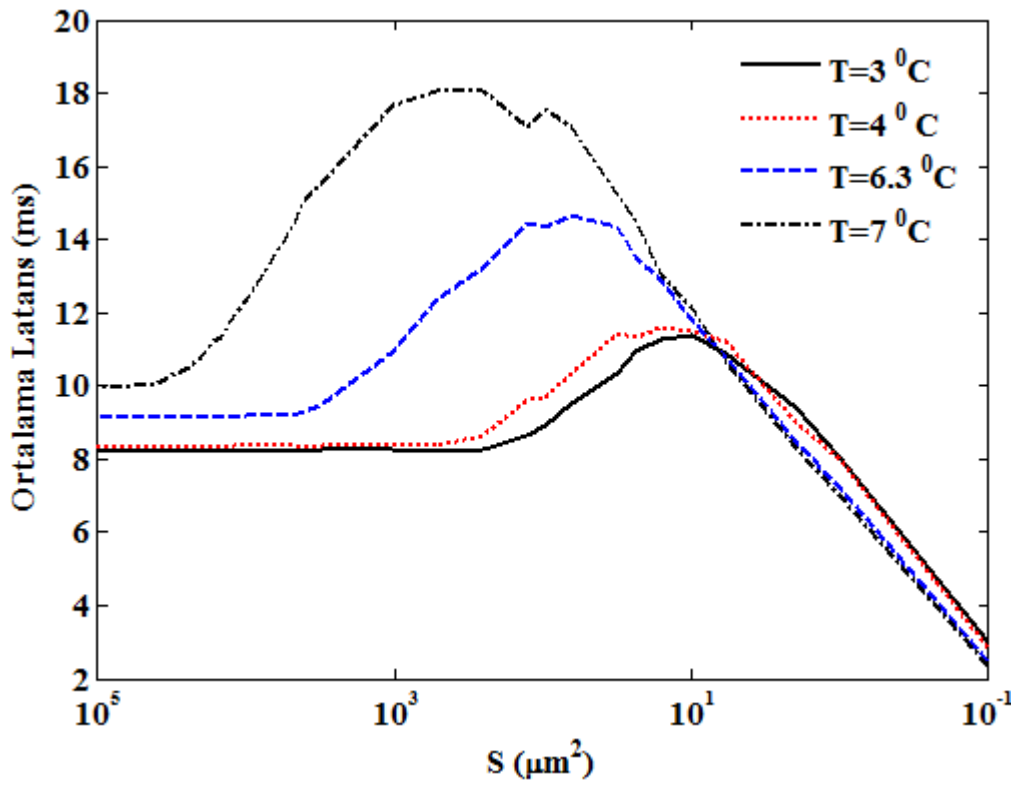
Sodyum kanal bloklama durumunda (Şekil 4.29) potasyum bloklama durumuna göre farklı sonuçlar elde edilmiştir. Şekil 4.29’ dan görüldüğü gibi membran alanına bağlı olarak elde edilen zamansal salınım ε ve k_{avg} ’ nın belli değerleri için iki tepeye sahiptir. $S \approx 100 \mu m^2$ ’ yakınındaki tepe $\chi_K = \chi_{Na} = 1$ yanı sıra $\chi_K = 0.95$ ve $\chi_{Na} = 1$ için de oluşurken, $\chi_K = 1$ ve $\chi_{Na} = 0.95$ için $S \approx 5 \mu m^2$ yakınında özellikle yüksek kuplaj şiddetleri ve yüksek ortalama bağlantı derecelerinde daha belirgin olan ikinci bir tepe meydana gelmiştir. Nöronlar arasında güçlü bir kuplaj şiddetine sahip olan ölçeksiz ağlarda gürültüyle geciktirilmiş bozulmada ikinci bir tepenin oluşmasına neden olan düşük gürültü şiddetleri zayıf harici uyarılara karşı aşırı bir hassaslaşmanın meydana geldiğini göstermektedir. Bu da ana uyarımı maskelemekte ve böylece ağın tepki zamanının gecikmesine neden olmaktadır. Sodyum kanal bloklama nöral dinamiklerin duyarlılığının artmasına yol açmaktadır (Özer et al. 2009). Burada bu durum ek olarak ölçeksiz ağ yapısı ile kuvvetlendirilmiştir. Sonuç olarak zamansal salınımın düşük membran alanı değerlerinde elde edilen tepe değerinin doğal nöronal dinamikleri sayesinde, yüksek membran alanı değerlerinde elde edilen tepe değerinin ise sodyum kanalının bloklanmasıyla artan duyarlılığı yükselten ölçeksiz ağ yapısının bir sonucu olarak oluştuğu belirlenmiştir. Düşük gürültülerde elde edilen NDD etkisi; nöronlar arasındaki kuplaj şiddeti yeteri kadar güçlü ve bireysel nöronal dinamikler tarafından belirlenen yasaklayıcı uyartım frekansı değerlerinden uzak kalmak şartıyla heterojen bir ölçeksiz ağ yapısı ile etkili bir şekilde azaltılabilir.



Şekil 4.29 $\chi_{Na} = 0.95$ için membran alanına (S) bağlı olarak zamansal salınının ağ parametrelerine göre değişimi ($\chi_K = 1$, $A = 4 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, $f = 20 \text{ Hz}$, $N = 200$, $\epsilon = 0.01$): a) Ortalama bağlantı derecesi, k_{avg} 'ye bağlı değişimi, b) Kuplaj katsayısına, ϵ 'a bağlı değişimi.

4.2.6 Sıcaklığın Etkisi

Çalışmanın bu kısmında ortam sıcaklığındaki değişimin latans dinamikleri üzerindeki etkisi incelenmiştir. Bu amaçla ilk olarak sabit bir uyartım frekansında ($f = 20$ Hz) dört farklı sıcaklık değeri için geniş bir membran alan aralığında ortalama latansın değişimi hesaplanmıştır. Ağ parametreleri olarak ortalama bağlanabilirlik derecesi, $k_{avg} = 4$ seçilmiş, nöronlar arası kuplaj şiddeti, $\varepsilon = 0.01$ alınmıştır. Elde edilen sonuçlar Şekil 4.30’ de verilmiştir.

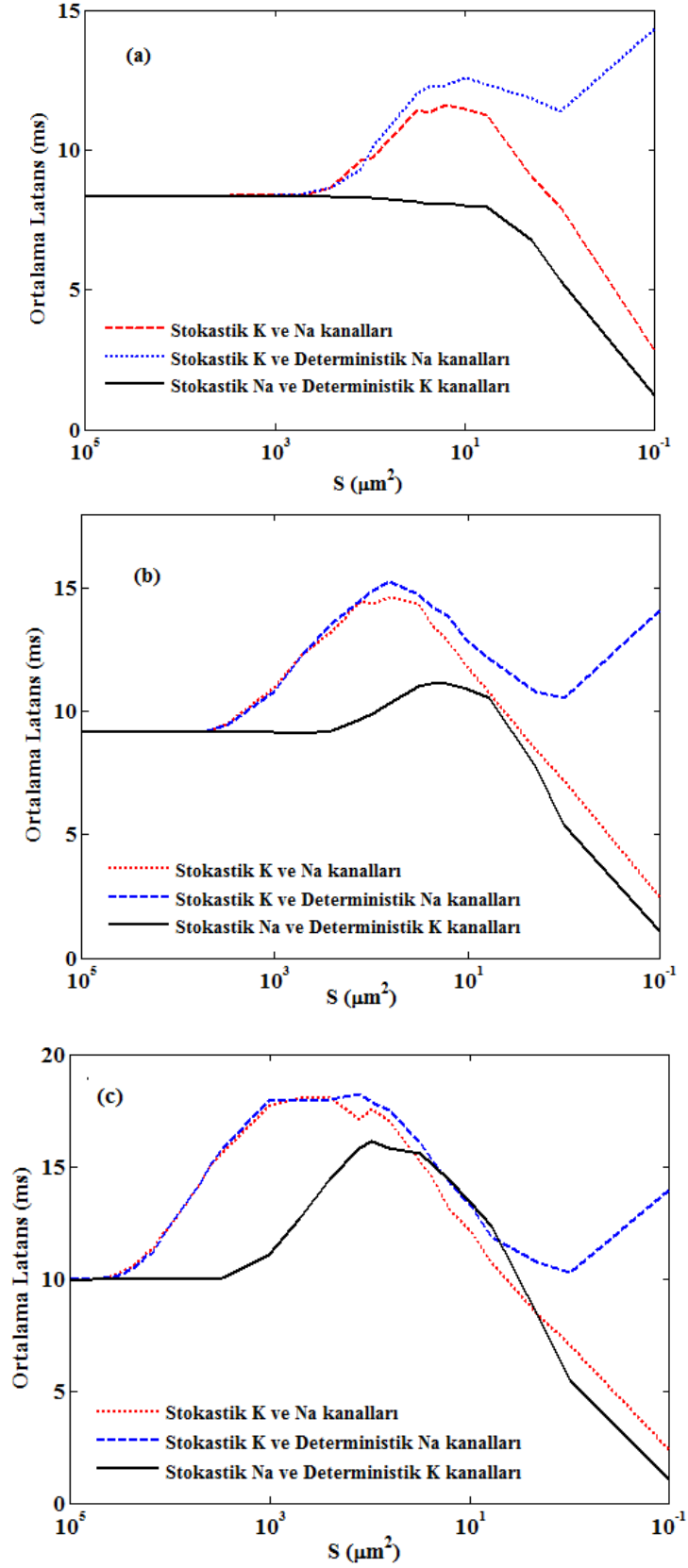


Şekil 4.30 Farklı sıcaklık değerleri için ağın ortalama latansının membran alanına bağlı olarak değişimi ($A = 4 \mu A/cm^2$, $f = 20$ Hz, $N=200$, $\varepsilon = 0.01$, $k_{avg} = 4$).

Şekil 4.30’ dan görüldüğü gibi ölçeksiz ağda tüm sıcaklıklar için membran alanına bağlı olarak NDD etkisi oluşmaktadır. Ortalama latans membran alanı küçüldükçe belli bir maksimum değere kadar artmakta ve bu maksimum değerden sonra da azalarak deterministik değerin altına düşmektedir. Bununla birlikte sıcaklığın yükselmesiyle NDD etkisinin maksimum değeri artmakta ve daha büyük membran alanlarında elde edilmektedir. Elde edilen sonuçlar tek nöron seviyesinde elde edilen sonuçlarla tutarlı olduğu görülmektedir.

Bu kısımda ayrıca ölçeksiz nöral ağda farklı sıcaklık değerleri için potasyum ve sodyum kanal gürültülerinin NDD etkisine olan bağıl katkıları araştırılmıştır. Bu amaçla ağdaki her bir nöron için yarı stokastik model kullanılarak, 3 farklı sıcaklık değeri için ortalama latansın membran alanına göre değişimi elde edilmiştir (Şekil 4.31). Ayrıca kanalların bağıl etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için her iki kanalın stokastik olduğu durumda göz önünde bulundurulmuştur. Buna göre yapılan simülasyonlarda ağ parametreleri olarak ortalama bağlanabilirlik derecesi, $k_{avg}=4$ ve nöronlar arası kuplaj şiddeti, $\varepsilon=0.01$ alınmıştır.

Şekil 4.31’ de ölçeksiz ağda tüm sıcaklıklar için ilk spayk latansındaki NDD kaynaklı artıştan büyük çoğunlukla potasyum kanalları sorumlu oldukları belirlenmiştir. Bununla birlikte sodyum kanallarının düşük sıcaklıklarda latansı etkilemezken (Şekil 4.31a) sıcaklıktaki artışla (Şekil 4.31b, c) birlikte belli bir membran alan aralığında etkili olduğu tespit edilmiştir. Sodyum kanallarının latans dinamikleri üzerindeki etkilerinin sıcaklıktaki yükselmeyle daha belirgin hale geldiği görülmüştür. Özetlemek gerekirse; tek nöron seviyesinde elde edilen sonuçlarla tutarlı olacak şekilde ölçeksiz bir nöral ağda sıcaklık arttıkça NDD etkisi belirginleşmekte ve daha geniş bir membran alan aralığında oluşmaktadır. Ayrıca NDD’ nin oluşumunda büyük çoğunlukla potasyum kanalları sorumlu olmakla birlikte, sıcaklığın artmasıyla sodyum kanalları da etkili olmaya başlamaktadır.



Şekil 4.31 Ölçeksiz bir nöral ağda iyon kanallarının latans istatistiklerine bağlı katkıları: membran alanına göre ortalama latansın değişimi ($A = 4 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, $f = 20 \text{ Hz}$, $N = 200$, $\varepsilon = 0.01$, $k_{\text{avg}} = 4$) a) $T = 4$ °C, b) $T = 6.3$ °C, c) $T = 7$ °C.

BÖLÜM 5

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Uyartım başlangıcından sonra ilk spayk latansı nöral fonksiyonların fizyolojisi için büyük önem taşımaktadır. Nöronlar girişleri hakkındaki bilgileri spayk trenlerine dönüştürerek iletmektedirler ve bu spayk trenlerinin zamanlaması da bilginin etkili bir şekilde kodlanmasında oldukça önemlidir. Nöral dinamiklerin temelini oluşturan rasgele süreçlerin ve belirsizliklerin, gürültü ile geciktirilmiş bozulma (NDD) denilen bir olgu olan ilk tepki süresine karşılık gelen zamanı arttırdığı gösterilmiştir.

Bunun yanı sıra; periyodik uyartım nöronların içsel dinamiklerini incelemede önemli bir yaklaşım imkanı sunmaktadır. Literatürde periyodik uyartımın hücreysel düzeyde sinir sisteminin temelini oluşturan mekanizmaları ve sistemdeki nöronların bilgi kodlama kapasitelerini araştırmada etkili bir araç olduğu kanıtlanmıştır (Kaplan et. al.1996, Hooper 1998, Segundo et. al. 1998, Szücs et. al. 2001, Fellous et. al. 2001, Schmid et al. 2003, Özer 2006, Özer et al. 2006, 2008). Bu amaçla eşik-üstü perodik sinüzoidal uyartım durumunda, farklı faktör etkilerine göre latans dinamiklerinin değişimleri gürültüye bağlı olarak incelenmiştir. Yapılan bu çalışmada, hesapsal yükü fazla olmasına rağmen biyofiziksel olarak gerçekliği en iyi yansıtan daha detaylı bir model olan stokastik Hodgkin-Huxley nöron modeli kullanılmıştır. Bu modelleme sayesinde latans dinamikleri üzerinde önemli etkileri olduğu bilinen iyon kanal gürültüsü sisteme dâhil edilmiştir. Böylece nöronun bilgi işleme yeteneği hücre büyüklüğü ile ilişkilendirilmiştir. Sinir sisteminde nöronların farklı büyüklüklerde olabileceği düşünüldüğünde bu ilişki önem arz etmektedir.

Çalışmanın ilk aşamasında, tek bir nöronun ateşleme karakteristiği ve iyon kanal gürültüsüne bağlı olarak ilk spayk latansı üzerindeki uyartım genliği ve frekansı, sıcaklık, kanal bloklama gibi bileşenlerin etkileri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar uyartımın genlik veya frekansına göre tanımlanan eşik yakınlarında ilk spayk latansının, hem iç gürültüye hem de dış gürültüye karşı oldukça duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Periyodik uyartım durumunda, ilk spayk

zamanlamalarından çıkarılan histogramlardan NDD etkisinin, eşğin hemen üstündeki uyarımlar için bir atlama rejiminin oluşmasından kaynaklandığı belirlenmiştir. Ayrıca potasyum iyon kanallarının NDD etkisini oluşturan temel faktör olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte eşğin hemen üstündeki bir uyarıma maruz kalmış stokastik nöron modelinde, spayk latansı membran alanının ve dolayısıyla kanal gürültüsünün bir fonksiyonu olarak dört farklı rejim gösterdiği görülmüştür. İlk rejimde, büyük alanlarda (yani küçük gürültülerde) spayk latansı deterministik değerine yakın olup sabittir. İkinci rejimde (NDD rejimi) latans gürültüyle birlikte artmaktadır. Üçüncü ve dördüncü rejimlerde ise latans gürültüyle azalmaktadır. Alt eşik frekans yakınlığında ilk rejimin çok büyük membran alanlarında kaybolduğu belirlenmiştir. Genel olarak toplam iyon kanal sayısı yeteri kadar fazla olduğu durumlarda kanalların stokastik etkileri ihmal edilebilmektedir. Ancak çok sayıda iyon kanalı içeren aksonların spayk başlama bölgelerine karşılık gelen membran alanları için girişin alt eşik frekansına yaklaşmasıyla ilk spayk zamanlamalarında deterministik değere göre daha büyük artışlar elde edilmiştir.

Yarı stokastik nöron modeli kullanılarak kanalların bağıl etkileri incelendiğinde; NDD etkisinin, orta seviyedeki gürültüler (dolayısıyla orta boyutlu membran alanlarında) için potasyum iyon kanallarının etkisiyle artarken, büyük gürültüler için de sodyum iyon kanallarının etkisiyle azaldığı tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra gürültülü durumda elde edilen latansın deterministik değerden ne kadar saptığı ölçülerek, ilk spayk latansını artıran periyodik uyarım durumundaki spaykların çevrim atlama dereceleri karşılaştırılmıştır. Atlamaların eşik yakınlığında daha belirgin olduğu görülmüştür. Ayrıca spayk atlamalarının büyük ölçüde potasyum kanalları ile belirlendiği ve sodyum kanal gürültüsünün de büyük gürültülerde etkili olduğu görülmüştür.

Tek nöron seviyesinde kanal bloklamanın latans dinamikleri üzerinde etkileri de incelenmiştir. Potasyum kanal bloklama durumunda, χ_K arttıkça iyon kanal gürültüsüne daha duyarlı hale gelen latans dinamiklerinde NDD etkisinin giderek belirginleştiği ortaya koyulmuştur. Ayrıca NDD etkisinin, aktif potasyum kanal sayısı azaldıkça büyük membran alanlarına doğru kaydığı ve daha dar bir membran aralığında oluştuğu belirlenmiştir. Sodyum kanallarının bloklanması durumunda ise latans dinamiklerinde önemli farklılıklar elde edilmiştir. $\chi_{Na} > 0.95$ için sodyum bloklama oranı küçüldükçe artan latans dinamiklerinin, $0.85 \leq \chi_{Na} \leq 0.95$ için aktif sodyum iyon kanallarının bloklanmasıyla NDD etkisinin ortadan kaybolduğu görülmüştür. Ayrıca sıcaklık değişiminin de nöron latans dinamikleri

üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir. Sıcaklık yükseldikçe NDD etkisinin hem arttığı hem de daha büyük membran alanlarında ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte farklı sıcaklıklarda iyon kanallarının latans dinamiklerindeki bağıl etkilerinin incelenmesiyle potasyum iyon kanallarının daha baskın olduğu bir kez daha belirlenmiştir.

Son olarak tek nöron seviyesinde eşik yakınlarında nöronun ateşleme karakteristikleri incelenmiştir. Bu durumda da gürültünün ateşleme karakteristiği üzerindeki etkisinin eşik yakınlarında daha belirgin olduğu görülmüştür. Bu bölgelerde nöronun faz kenetleme bölgelerinin ortadan kaybolduğu ve ortalama ateşleme hızının spayk atlamalarındaki artış nedeniyle azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca bunda da potasyum iyon kanallarının eşik sınırlarındaki spayk atlamalarının altında yatan temel neden olduğu ve ateşleme paternini bozduğu yeniden ortaya çıkarılmıştır.

Çalışmanın ikinci aşamasında tek nöron seviyesinde elde edilen latans dinamiklerinin değişimi ölçeksiz bir nöral ağında incelenmiştir. Tek nöron seviyesinde olduğu gibi burada da NDD etkisinin uyartımın genlik veya frekansına göre tanımlanan eşik yakınlarında ilk spayk latansının, iç gürültüye karşı oldukça duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Uyartım parametrelerinin yanı sıra ağ parametrelerinin de etkilerinin de incelendiği çalışmalardan, ağın ortalama bağlantı derecesinin (k_{avg}) ve düğüm sayısının (N) ilk spayk latans dinamiklerinde önemli bir etkiye sahip değilken, ölçekleme faktörü olarak görev kuplaj parametresinin (ϵ) ise etkili olduğu belirlenmiştir. Uyartım ve ağ parametrelerinin latans dinamikleri üzerindeki etkilerinin incelenmesinin ardından ağ seviyesinde iyon kanallarının bağıl etkileri, sıcaklık, kanal bloklamanın da etkileri araştırılmış ve bunlarında tek nöron seviyesindekilere benzer değişimler gösterdikleri saptanmıştır.

Yapılan bu tez çalışmasında biyofiziksel gerçekliği daha iyi yansıtan H-H nöron modeli kullanılmış olması latans dinamikleri açısından elde edilen sonuçların daha gerçekçi olması açısından önem arz edebilir. Burada ortaya konan sonuçlar nümerik simülasyonlarla elde edildiğinden, gelecek çalışmalarda latans dinamiklerinin analizi için analitik çözümlerde geliştirilebilir. Yapılan bu çalışmada ölçeksiz ağda nöronlar arasındaki bağlantının elektriksel olarak gerçekleştiği kabul edilmiş olup ileriki çalışmalarda kimyasal sinaptik akımın ve dış gürültünün latans dinamikleri üzerindeki etkilerinin araştırılması önerilmektedir. Ayrıca NDD etkisinin eşik yakınlarında olduğu gerçeği göz önüne alındığında, NDD ile eşik seviyesi arasındaki ilişki eşiği sabit olmayan bir nöron modeli kullanılarak araştırılabilir.

KAYNAKLAR

- Abeles M** (1991) *Corticonics: Neuronal Circuits of the cerebral cortex*, Cambridge University Press.
- Abeles M, Bergman H, Margalit E and Vaddia E** (1993) Spatiotemporal firing patterns in the frontal cortex of behaving monkeys. *J. Neurophysiol.*, 70:1629-1638.
- Abeles M and Lass Y** (1975) Transmission of information by the axon: II. the channels capacity. *Biol. Cybern.*, 19:121-125.
- Adrian E D and Zotterman Y** (1926) The impulses produced by sensory nerve endings: Part II The response of a single end organ. *J Physiol.*, 61: 151-171.
- Albert R and Barabási A L** (2002) Statistical mechanics of complex networks. *Review of Modern Physics*, 74: 47-91.
- Barabási A L** (2009) Scale-Free Networks: A Decade and Beyond. *Science*, 325: 412-413.
- Barabási A L and Albert R** (1999) Emergence of Scaling in Random Networks. *Science*, 286: 509-512.
- Barabási A L, Albert R and Jeong H** (1999) Mean-field theory for scale-free rastgele networks. *Physica A*, 272: 173-187.
- Bezanilla F and Taylor R E** (1978) Temperature effects on gating currents in the squid giant axon. *Biophys J.*, 23 (3): 479-484.
- Birman H, Tamer S A, Kaya M ve Karamürsel S** (2001) *Genel Fizyoloji*, İstanbul Üniversitesi, Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 93-118 s.
- Cabanes C, Viana F and Belmonte C** (2003) Differential thermosensitivity of sensory neurons in the guinea pig trigeminal ganglion. *J. Neurophysiol.*, 90(4): 2219-2231.
- Cannon R C, O' Donnell C and Nolan M F** (2010) Stochastic ion channel gating in dendritic neurons: morphology dependence and probabilistic synaptic activation of dendritic spikes. *PLoS Comput Biol*, 6(8): e1000886.
- Cao X and Oertel D** (2005) Temperature affects voltage-sensitive conductances differentially in octopus cells of the mammalian cochlear nucleus. *J. Neurophysiol.*, 94: 821-832.
- Curtis H J and Cole K S** (1940) Membrane action potentials from the squid axon. *J. Cell. Comp. Physiol.*, 15:147-157.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Chow C C and White J A** (1996) Spontaneous action potentials due to channel fluctuations. *Biophys J.*, 71(6): 3013-3021.
- Conrad B, Matsunami K, Meyer-Lohmann J, Wiesendanger M and Brooks V B** (1974) Cortical load compensation during voluntary elbow movements. *Brain Res.*, 71,507-514.
- Dayan P and Abbott L F** (2001) *Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems*, The MIT Press.
- Eccles J C** (1957) *The Physiology of Nerve Cells*. John Hopkins Press.
- Eguiluz V M, Chialvo D R, Cecchi G A, Baliki M and Apkarian A V** (2005) Scale-Free brain functional networks. *Phys. Rev. Lett.*, 94:018102.
- Erdős P and Rényi A** (1960) On the evolution of rastgele graphs, *Publ. Math. Inst. Hung. Acad. Sci.* 5: 17-61.
- Evarts E V** (1968) Relation of pyramidal tract activity to force exerted during voluntary movement. *J Neurophysiol.*, 31, 14-27.
- Faisal A A, Selen L P J and Wolpert D M** (2008) Noise in the nervous system, *Nature Rev. Neurosci.*, 9(4): 292-303.
- Fox R F and Lu Y** (1994) Emergent collective behaviour in globally coupled independently stochastic ion channels. *Phys. Rev. E*, 49(4): 3421-3431.
- Fox R** (1997) Stochastic versions of the Hodgkin-Huxley equations. *Biophys. J.*, 72(5): 2068-2074.
- Furukawa S and Middlebrooks J C** (2002) Cortical representation of auditory space: Information-bearing features of spike patterns. *J. Neurophysiol.*, 87:1749-1762.
- Gerstner W and Kistler W M** (2002) *Spiking Neuron Models: Single Neurons, Populations, Plasticity*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Gawne T J, Kjaer T W and Richmond B J** (1996) Latency: another potential code for feature binding in striate cortex. *J. Neurophysiol.*, 76 (2): 1356-1360.
- Ghez C and Vicario D** (1978) Discharge of red nucleus during voluntary muscle contraction: Activity patterns and correlations with isometric force. *J Physiol.*, 74, 283-285.
- Goldup A, Ohki S and Danielli J F** (1970) *Recent progress in surface science*. Academic Press, 346 pp.
- Gong Y, Wang M, Zhou Z and Xin H** (2005) Optimal spike coherence and synchronization on complex Hodgkin-Huxley neuron networks. *Chem. Phys. Chem.*, 6(6): 1042- 1047.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Gong Y B, Xu B, Ma X G and Han J Q** (2008) Effect of channel block on the collective spiking activity of coupled stochastic Hodgkin-Huxley neurons. *Science in China Series B-Chemistry*, 51(4): 341-346.
- Griffin J D and Boulant J A** (1995) Temperature effects on membrane potential and input resistance in rat hypothalamic neurones. *Journal of Physiology (London)*, 488(2): 407-418.
- Guo D and Li C** (2012) Population rate coding in recurrent neural networks with unreliable synapses. *Cogn Neurodyn.*, 6:75-87.
- Guyton A C** (1986) *Textbook of Medical Physiology*, Seventh Edition, Dreibelbis, D., W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- Heil P** (2004) First-spike latency of auditory neurons revisited. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 14:461-467.
- Hengtong W, Yueling C and Yong C** (2013) First-spike latency in Hodgkin's three classes of neurons. *J. Theor. Biol.*, 328:19-25.
- Heuvel M P, Stam C J, Boersma M and Hulshoff Pol H E** (2008) Small-world and scale free organization of voxel based resting-state functional connectivity in the human brain. *NeuroImage*, 43:528-539.
- Hille B** (1992) *Ionic Channels of Excitable Membranes*, Sinauer Press, 607 pp.
- Hines M L and Carnevale N T** (1997) The neuron simulation environment. *Neural Comput.*, 9:1179:1209.
- Hodgkin A L and Katz B** (1949) The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. *J. Physiol.*, 108: 37-77.
- 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.*, 117:500-544.
- Hooper S L** (1998) Transduction of temporal patterns by single neurons. *Nat. Neurosci.*, 1: 720-726.
- Hormuzdi S G, Filippov M A, Mitropoulou G, Monyer H and Bruzzone R** (2004) Electrical synapses: a dynamic signaling system that shapes the activity of neuronal networks. *Biochim Biophys Acta*, 23(2):113-137.
- Izhikevich E M** (2004) Which model to use for cortical spiking neurons? *IEEE Transactions on Neural Networks*, 15 (5): 1063-1070.
- Junek S, Kludt E, Wolf F and Schild D** (2010) Olfactory coding with patterns of response latencies. *Neuron*, 67:872-884.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Kandel E R** (1998) A new intellectual framework for psychiatry. *Am. J Psychiatry*, 155:457-469.
- Kaplan D T, Clay J R, Manning T, Glass L, Guevara M R and Shrier A** (1996) Subthreshold dynamics in periodically stimulated squid axons. *Phys. Rev. Lett.*, 76:4074-4077.
- Koch C** (1999) *Biophysics of Computation, Information Processing In Single Neurons*, Oxford University Press, New York, 562 pp.
- Kiss J B and Vizi E S** (2001) Nitric oxide: A novel link between synaptic and nonsynaptic transmission. *Trends Neuroscience. Trends In Neuro Science*. 24: 211-215.
- Knight B W** (1972) Dynamics of encoding in a population of neurons. *J. Gen. Physiol.*, 59: 734-766.
- Knight B W** (1972b) The relationship between the firing rate of a single neuron and the level of activity in a population of neurons. *J. Gen. Physiol.*, 59: 767-778.
- Kostal L, Lansky P and Rospars J P** (2007) Neuronal coding and spiking randomness. *Eur. J. Neurosci.*, 26, 2693–2701.
- Jeong H, Mason S P, Barabási A L and Oltvai Z N** (2001) Lethality and centrality in protein networks. *Nature*, 411(6833): 41-42.
- Jeong H, Tombor B, Albert R, Oltvai Z N and Barabási A L** (2000) The large-scale organization of metabolic networks. *Nature*, 407 (6804): 651-654
- Johnston D and Wu S M** (1995) *Foundations of Cellular Neurophysiology*, MIT Press, Cambridge, Massachusetts.
- Jung P and Shuai J W** (2001) Optimal sizes of ion channel clusters. *Europhys. Lett.*, 56(1): 29-35.
- Larkman A U** (1991) Dendritic morphology of pyramidal neurones of the visual cortex of the rat: III. Spine distributions. *J. Comp. Neurol.*, 306(2): 332-343.
- Lecar H and Nossal R** (1971a) Theory of threshold fluctuations in nerves relationships between electrical noise and fluctuations in axon firing. *Biophys. J.*, 11(12): 1048-1067.
- Lecar H and Nossal R** (1971b) Theory of threshold fluctuations in nerves.II analysis of various sources of membrane noise. *Biophys. J.*,11(12):1068-1084.
- Litvak V, Sompolinsky H, Segev I and Abeles M** (2003) On the transmission of rate code in long feedforward networks with excitatory-inhibitory balance. *J. Neurosci.*, 23(7): 3006-3015.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Mainen Z F and Sejnowski, T J** (1995) Reliability of spike timing in neocortical neurons. *Science*, 268:1503–1506.
- Manor Y, Gonczarowski J and Segev I** (1991) Propagation of action potentials along complex axonal trees: model and implementation. *Biophys. J.*, 60:1411-1423.
- Manwani A, Steinmetz P N and Koch C** (2002), The impact of spike timing variability on the signal-encoding performance of neural spiking models. *Neural Computation*, 14:347-367.
- McClelland J L and Rumelhart D E** (1987) *Parallel Distributed Processing*, Vol. 2, MIT Press, New York.
- Mino H, Rubinstein J T and White J A** (2002) Comparison of algorithms for the simulation of action potentials with stochastic sodium channels. *Ann. Biomed. Eng.*, 30(4): 578-586.
- Neher E and Sakmann B** (1976) Single-channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres. *Nature*, 260:799-802.
- Nicholls J G, Martin A R and Wallace B G** (1992) *From Neuron to Brain*. Sinauer Press, 621pp.
- O'Donnell C** (2012) Implications of stochastic ion channel gating and dendritic spine plasticity for neural information processing and storage. PhD thesis, University of Edinburgh.
- Özer M** (2006) Frequency-dependent information coding in neurons with stochastic ion channels for subthreshold periodic forcing. *Physics Letters A*, 354: 258-263.
- Özer M and Graham L J** (2008) Impact of network activity on noise delayed spiking for a Hodgkin–Huxley model. *Eur. Phys. J. B*, 61:499-503.
- Özer M and Uzuntarla M** (2008) Effects of the network structure and coupling strength on the noise-induced response delay of a neuronal network. *Physics Letters A*, 372(25): 4603-4609.
- Özer M, Uzuntarla M and Ağaoğlu S N** (2006) Effect of the subthreshold periodic current forcing on the regularity and the synchronization of neuronal spiking activity. *Physics Letters A*, 360 (1):135-140.
- Özer M, Uzuntarla M, Kayikcioglu T and Graham L J** (2008) Collective temporal coherence for subthreshold signal encoding on a stochastic small-world Hodgkin-Huxley neuronal network. *Physics Letters A*, 372 (43): 6498-503.
- Özer M, Perc M and Uzuntarla M** (2009a) Controlling the spontaneous spiking regularity via channel blocking on Newman-Watts networks of Hodgkin-Huxley neurons. *Europhys. Lett.*, 86 (4): 40008-14.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Özer M, Perc M and Uzuntarla M** (2009b) Stochastic resonance on Newman-Watts networks of Hodgkin-Huxley neurons with local periodic driving. *Physics Letters A*, 373(10): 964-968.
- Özer M, Uzuntarla M, Perc M and Graham L J** (2009) Spike latency and jitter of neuronal membrane patches with stochastic Hodgkin-Huxley channels. *Journal of Theoretical Biology*, 261: 83-92.
- Palomine Mejías F J** (2009) Short-Term Plasticity: Computational Implications In The Emergent Behavior of Neural Systems, Ph.D. Thesis, Department of Electromagnetism and Physics of Matter, University of Granada, Spain.
- Pankratova E V, Belykh V N and Mosekilde E** (2006) Role of the driving frequency in a randomly perturbed Hodgkin-Huxley neuron with suprathreshold forcing. *Eur. Phys. J. B*, 53: 529-536.
- Pankratova E V, Polovinkin A V and Spagnolo B** (2005a) Suppression of noise in. FitzHugh–Nagumo model driven by a strong periodic signal. *Phys. Lett. A*, 344: 43-50.
- Pankratova E V, Polovinkin A V and Mosekilde E** (2005b) Resonant activation in a stochastic Hodgkin–Huxley model: interplay between noise and suprathreshold driving effects. *Eur. Phys. J. B*, 45: 391–397.
- Pasztor Y M and Bush B M** (1982) Impulse-coded and analog signaling in single mechanoreceptor neurons. *Science*, 215:1635–1637.
- Pawlas Z, Klebanov L B, Benes V, Prokesova M, Popelar J and Lansky P** (2010) First-spike latency in the presence of spontaneous activity. *Neural Comput.*, 22:1675-1693.
- Perkel D H and Bullock T H** (1968) Neural coding. *Neurosciences Research Program Bulletin*, 6: 221-348.
- Rothman J S and Manis P B** (2003) The Roles Potassium Currents Play in Regulating the Electrical Activity of Ventral Cochlear Nucleus Neurons, *J. Neurophysiol.*, 89(6): 3097-113.
- Reinagel P and Reid R C** (2000) Temporal coding of visual information in the thalamus. *J. Neurosci.*, 20:5392-5400.
- Rieke F** (1999) Spikes: Exploring the Neural Code. MIT Press.
- Reich D S, Mechler F and Victor J D** (2001) Temporal coding of contrast in primary visual cortex: when, what, and why? *J. Neurophysiol.*, 85:1039-1050.
- Rieke F, Warland D, de Ruyter van Steveninck R and Bialek W** (1999) Spikes: Exploring the Neural Code. Cambridge, Massachusetts: The MIT Press.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Rossum M V, O'Brien B J and Smith R G** (2003) Effects of noise on the spike timing precision of retinal ganglion cells. *J. Neurophysiol*, 89(5): 2406–2419.
- Rossum M C W, Turrigiano G G and Nelson S B** (2002) Fast propagation of firing rates through layered networks of neurons. *J. Neurosci*, 22: 1956-1966.
- Rowat P F and Elson R C** (2004) State-dependent effects of Na channel noise on neuronal burst generation. *J. Comput. Neurosci.*, 16(2): 87-112.
- Schmid G, Goychuk I and Hanggi P** (2004a) Effect of channel block on the spiking activity of excitable membranes in a stochastic Hodgkin-Huxley model. *Physical Biology*, 1(1-2): 61-66.
- Schmid G, Goychuk I and Hanggi P** (2004b) Controlling the spiking activity in excitable membranes via poisoning. *Physica A-Statistical Mechanics And Its Applications*, 344 (3-4): 665-670.
- Schmitt R O, Dev P and Smith B H** (1976) Electrotonic processing of information by brain cells. *Science* (NewYork, NY), 193: 114–120.
- Schneidman E** (2001) Noise and information in neural codes. PhD. Thesis, Department of Computer Engineering, Hebrew University.
- Schneidman E, Freedman B and Segev I** (1998) Ion channel stochasticity may be critical in determining the reliability and precision of spike timing, *Neural Comput.*, 10: 1679-1694.
- Schneidman E, Segev I and Tishby N** (2000) Information capacity and robustness of stochastic neuron models. In: Sollo SA, et al., editors. *Advances in neural information processing systems*, 2: 178–184.
- Segundo J P, Sugihara G, Dixon P, Stüber M and Bersier L F** (1998) The spike trains of inhibited pacemaker neurons seen through the magnifying glass of nonlinear analyses. *Neuroscience*, 87:741-766.
- Sejnowski T J, Koch C and Churchland P S** (1988) Computational neuroscience. *Science*, 241, 4871: 1299-1306.
- Skaugen E and Walloe L** (1979) Firing behaviour in a stochastic nerve membrane model based upon the Hodgkin–Huxley equations. *Acta Physiol. Scand.*, 107: 343-363.
- Slanina F and Kotrla M** (2000) Random networks created by biological evolution. *Physical Review E*, 62(5): 6170-6177.
- Strasberg A and De Felice L J** (1993) Limitations of Hodgkin-Huxley formalism: effect of single channel kinetics on transmembrane voltage dynamics. *Neural Comput.*, 5(6): 843-55.
- Strogatz S H** (2001) Exploring complex networks. *Nature*, 410: 268-276.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Szüics A, Elson R C, Rabinovich M I, Abarbanel H D I and Selverston A I** (2001) Nonlinear behavior of sinusoidally force pyloric pacemaker neurons. *J. Neurophysiol.*, 85:1623-1638.
- Tateno T and Robinson H P C** (2006) Rate coding and spike-time variability in cortical neurons with two types of threshold-dynamics. *Journal of Neurophysiology*, 95: 2650-2663.
- Theunissen F and Miller J P** (1995) Temporal encoding in nervous systems: a rigorous definition. *Journal of Comput. Neurosci.*, 2 (2):149-162.
- Thorpe S J** (1990) Spike arrival times: A highly efficient coding scheme for neural networks. in *Parallel Processing in Neural Systems and Computers*, pp. 91–94.
- Thorpe S, Fize D and Marlot C** (1996) Speed of processing in the human visual system. *Nature*, 381:520–522.
- Tolhurst D J, Movshon J A, Dean A F** (1983) The statistical reliability of signals in single neurons in cat and monkey visual cortex. *Vision Res.*, 23:775–785.
- Tomko G J and Crapper D R** (1974) Neuronal variability: non-stationary responses to identical visual stimuli. *Brain Res.*, 79:405– 418.
- Tuckwell H C** (2005) Spike trains in a stochastic Hodgkin–Huxley system, *BioSystems*, 80: 25–36.
- Tuckwell H C and Wan F Y M** (2005) Time to first spike in stochastic Hodgkin–Huxley systems, *Physica A*, 351:427–438.
- Uzuntarla M** (2011) İleri Yönlü Biyolojik Sinir Ağlarında Bilgi İletimi, Doktora Tezi, Elektrik-Elektronik Mühendisliği, Sakarya Üniversitesi.
- Uzun R** (2010) Miyelinli Aksonlarda Spayk Yayılımı, Yüksek Lisans Tezi, Elektrik-Elektronik Mühendisliği, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi.
- Uzun R and Özer M** (2013) Impact of the variations in the temperature on the first spike latency of a Hodgkin-Huxley neuron model. *Karaelmas Science and Engineering Journal*, 3: 26-29.
- Uzuntarla M ve Özer M** (2008) Biyolojik nöral ağda ağ topolojisi ve iyon kanal gürültüsünün uzaysal senkronizasyona etkileri. *Elektrik-Elektronik-Bilgisayar Mühendisliği Sempozyumu ELECO' 2008*, 225-228.
- Uzuntarla M, Özer M and Guo D Q** (2012) Controlling the first-spike latency response of a single neuron via unreliable synaptic transmission. *European Physical Journal B*, 85:282-289.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Uzuntarla M, Uzun R, Yilmaz E, Özer M and Perc M** (2013) Noise-delayed decay in the response of a scale-free neuronal network. *Chaos, Solutions & Fraction*, 56:202-208.
- VanRullen R, Guyonneau R and Thorpe S J** (2005) Spike times make sense. *Trends Neurosci.*, 28:1-4.
- Volgushev M, Vidyasagar T R, Chistiakova M, Yousef T and Eysel U T** (2000) Membrane properties and spike generation in rat visual cortical cells during reversible cooling. *J. Physiol.* 522(1): 59-76.
- Wainrib G, Thieullen M and Pakdaman K** (2010) Intrinsic variability of latency to first-spike. *Biol. Cybern.*, 103:43-56.
- Wang X F** (2002) Complex networks: topology, dynamics and synchronization, *Int. J. Bifurcation & Chaos*, 12 (5): 885-916.
- Watts D J and Strogatz S H** (1998) Collective dynamics of small-world networks. *Nature*, 39: 409–410.
- Weiss T F** (1996) *Cellular biophysics*, MIT Press, 1250 pp.
- White J A, Rubinstein J T and Kay A R** (2000) Channel noise in neurons. *Trends in Neurosci.*, 23(3):131-137.
- Yamada W M, Koch C and Adams P R** (1999) Multiple channels and calcium dynamics, in: Koch, C., Segev, I. (Eds.), *Methods in Neuronal Modeling: From Ions to Networks*, MIT Press, Cambridge, pp.137-170.
- Yazgan E ve Korürek M** (1996) *Tıp Elektronik*, İTÜ Elektrik-Elektronik Fakültesi, Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği, İstanbul, 327 s.
- Yilmaz E** (2012) Biyolojik Nöronlardan Oluşmuş Ölçeksiz Ağın Dinamiklerinin Araştırılması, Doktora Tezi, Elektrik-Elektronik Mühendisliği, Bülent Ecevit Üniversitesi.
- Yilmaz E, Özer M and Çavuşoğlu A** (2011) Effects of channel blocking on the spontaneous firing regularity of scale-free Hodgkin-Huxley neuronal network. *International Symposium on Innovations in Intelligent Systems and Applications (INISTA 2011)*, İstanbul, 581-584.
- Zhao Y and Boulant J A** (2005) Temperature effects on neuronal membrane potentials and inward currents in rat hypothalamic tissue slices. *J Physiol.*, 564: 245-257.
- Zhou, M, Cabral, J H M, Mann S and Mackinnon R** (2001) Potassium channel receptor site for the inactivation gate and quaternary amine inhibitors. *Nature*, 411(6838): 657-661.

ÖZGEÇMİŞ

Rukiye UZUN 28.03.1983' de Zonguldak' da doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Zonguldak' da tamamladıktan sonra 2000 yılında girdiği Cumhuriyet Üniversitesi Elektronik ve Elektronik Mühendisliği Bölümünden 2004 yılında birincilikle mezun oldu. 2004-2008 yılları arasında Cumhuriyet Üniversitesi Elektronik ve Elektronik Mühendisliği Bölümünde Araştırma Görevlisi olarak çalıştı. 2008 yılı Kasım ayında Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümünde Araştırma Görevlisi olarak tekrar göreve başladı. 2009 yılı Ocak ayında Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Elektrik-Elektronik Mühendisliği Ana Bilim Dalı' nda yüksek lisans eğitimine başladı. Miyelinli Aksonlarda Spayk Yayılımı adlı yüksek lisans tezi ile 2010 yılında Yüksek Mühendis ünvanı aldı. 2010 yılından beri Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Elektrik-Elektronik Mühendisliği Ana Bilim Dalı' nda doktora çalışmalarını sürdürmektedir. Halen, Bülent Ecevit Üniversitesi Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümünde Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktadır.

ADRES BİLGİLERİ

Adres : Ontemmuz Mahallesi Faik Erteman Sokak
No:2 Merkez/Zonguldak

Tel : (505) 389 04 62

E-posta : rukiyeuzun67@gmail.com