

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOLOJİK SİNİR AĞLARININ NEURON SİMÜLATÖRÜ İLE MODELLENMESİ
VE SPAYK SUSMASI FENOMENİNE UYGULANMASI

ELEKTRİK-ELEKTRONİK MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HATİCE HİLAL GÜRLEYEN

EYLÜL 2020

**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BİYOLOJİK SİNİR AĞLARININ NEURON SİMÜLATÖRÜ İLE MODELLENMESİ
VE SPAYK SUSMASI FENOMENİNE UYGULANMASI**

ELEKTRİK-ELEKTRONİK MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Hatice Hilal GÜRLEYEN

DANIŞMAN : Prof. Dr. Muhammet UZUNTARLA

ZONGULDAK

Eylül 2020

KABUL:

Hatice Hilal GÜRLEYEN tarafından hazırlanan “Biyolojik Sinir Ağlarının NEURON Simülatörü ile Modellenmesi ve Spayk Susması Fenomenine Uygulanması” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir./....../20....

Danışman: Prof. Dr. Muhammet UZUNTARLA
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal
Mühendisliği Bölümü

Üye: Doç. Dr. Hakan KAYA
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Elektrik Elektronik
Mühendisliği Bölümü

Üye: Doç. Dr. İlker TÜRKER
Karabük Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü

ONAY:

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım./....../20....

Prof. Dr. Ahmet ÖZARSLAN
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.”

Hatice Hilal GÜRLİYEN

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BİYOLOJİK SİNİR AĞLARININ NEURON SİMÜLATÖRÜ İLE MODELLENMESİ VE SPAYK SUSMASI FENOMENİNE UYGULANMASI

Hatice Hilal GÜRLEYEN

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Muhammet UZUNTARLA

Eylül 2020, 47 sayfa

Bireysel nöronları ve nöron ağlarını modellemek için kullanılan birçok simülasyon ortamı vardır. Bu ortamlar nöron modellerini sayısal olarak verimli bir hesaplama elde etmek amacıyla uygun bir şekilde modellemek, yönetmek ve kullanmak için çeşitli araçlar sağlar. Böylece özellikle deneysel verilerle yakından bağlantılı problemleri ve karmaşık, anatomik, biyofiziksel özelliklere sahip hücreleri içeren problemleri incelemek için uygundur. Bu çalışmada sözü edilen yazılımlardan biri olan NEURON simülatörü kullanılmış olup, yazılımın avantajlı yönleri ve programsal yapısı incelenmiştir. Aynı zamanda nöron dinamiklerinde sıklıkla kullanılan Hodgkin-Huxley nöron modeli, nöronlar arası kurulan elektriksel, kimyasal ve dinamik sinaps modelleri, bazı ağ topolojilerinin yapıları anlatılmış ve NEURON simülatörü ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmada son olarak elektriksel ve kimyasal sinapsları bir arada bulunduran hibrit küçük dünya ağ modeli kurulmuş ve popülasyonun çeşitli parametreleri altında spayk susması fenomeni araştırılmıştır.

ÖZET (devam ediyor)

Anahtar Kelimeler: NEURON yazılımı, spayk susması fenomeni, Hodgkin-Huxley nöron modeli, elektriksel sinaps, kimyasal sinaps, dinamik sinaps, küçük dünya ağ modeli

Bilim Kodu: 609.01.00



ABSTRACT

M. Sc. Thesis

MODELLING BIOLOGICAL NERVE NETWORKS WITH NEURON SIMULATOR AND APPLICATION TO SPIKE TERMINATION PHENOMENON

Hatice Hilal GÜRLEYEN

Zonguldak Bülent Ecevit University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Electrical and Electronics Engineering

Thesis Advisor: Prof. Dr. Muhammet UZUNTARLA

September 2020, 47 pages

There are many simulation environments used to model individual neurons and neuronal networks. These environments provide a variety of tools for appropriately modeling, managing, and using neuronal models for computationally efficient computation. Thus, they are particularly suitable for studying problems closely linked to experimental data and problems involving cells with complex, anatomical, and biophysical properties. In this study, NEURON simulator, which is one of the mentioned software, was used and the advantages and programmatic structure of the software were examined. At the same time, Hodgkin-Huxley neuron model, which is frequently used in neuron dynamics, electrical, chemical and dynamic synapse models between neurons, the structures of some network topologies are explained and realized with the NEURON simulator. Finally, in the study, a hybrid small world network model containing electrical and chemical synapses was established and the phenomenon of spike silence was investigated under various parameters of the population.

ABSTRACT (continued)

Keywords: NEURON software, Hodgkin-Huxley neuron model, spike termination, electrical synapse, chemical synapse, dynamic synapse, small world network model

Science Code: 609.01.00



TEŞEKKÜR

Bu çalışma için gerekli olan bütün bilgi birikimini özenle ve sabırla bana anlatan, sinirbilim alanını bana sevdiren danışman hocam Sayın Prof. Dr. Muhammet UZUNTARLA' ya, çalışmalarımı tamamlarken verdiği tüm desteklerinden ve önerilerinden dolayı Arş. Gör. Tuğba PALABAŞ' a ve bana verdikleri sonsuz desteklerinden dolayı sevgili eşim ve aileme teşekkürlerimi sunarım.





İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL:	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xv
 BÖLÜM 1 GİRİŞ	 1
 BÖLÜM 2 NEURON PROGRAMI.....	 7
 2.1 NMODL DERLEYİCİSİ.....	 7
 2.1.1 NEURON Blok	 8
2.1.1.1 Suffix.....	8
2.1.1.2 Point_Process	8
2.1.1.3 Nonspecific_Current	9
2.1.1.4 Useion ... Read ... Write	9
2.1.1.5 Range.....	9
2.1.1.6 Global	9
 2.1.2 Units Blok	 9
 2.1.3 Değişken Atama Blokları.....	 10

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

	<u>Sayfa</u>
2.1.3.1 Assigned Blok	10
2.1.3.2 State Blok	10
2.1.4 Denklem Tanımlama Blokları.....	10
2.1.4.1 Breakpoint Blok	11
2.1.4.2 Procedure Blok.....	11
2.1.4.3 Initial Blok.....	11
2.1.4.4 Derivative Blok	11
2.1.4.5 Function Blok.....	12
2.1.4.6 Net_Receive Blok	12
2.2 HOC YORUMLAYICI	15
2.3 GRAFİK ARAYÜZ.....	15
BÖLÜM 3 NEURON SİMÜLASYONUNDA ÖRNEK ÇALIŞMALAR	19
3.1 HODGKIN-HUXLEY NEURON MODELİ.....	19
3.2 İKİ NÖRONUN İLETİŞİMİ	21
3.2.1 Elektriksel Sinaps Modeli	21
3.2.2 Kimyasal Sinaps Modeli	24
3.2.3 Tsodyks-Markram Dinamik Sinaps Modeli.....	27

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

Sayfa

3.3 AĞ TOPOLOJİSİ OLUŞTURMA	30
BÖLÜM 4 NEURON PROGRAMI İLE SPAYK SUSMASI FENOMENİNİN İNCELENMESİ	33
4.1 ELEKTRİKSEL- KİMYASAL BAĞ ORANININ SPAYK SUSMASI FENOMENİNE ETKİSİ.....	34
4.2 AĞ DÜZENSİZLİĞİNİN SPAYK SUSMASI FENOMENİNE ETKİSİ.....	36
4.3 GÜRÜLTÜ ŞİDDETİNİN SPAYK SUSMASI FENOMENİNE ETKİSİ	37
BÖLÜM 5 SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	39
KAYNAKLAR.....	41
ÖZGEÇMİŞ	47



ŞEKİLLER DİZİNİ

No	Sayfa
Şekil 1.1 GENESIS kontrol paneli(solda) ve hücre membran potansiyeli örnek grafiği (sağda) (URL-2).....	3
Şekil 1.2 NEURON simülatörü ana menü ve kontrol menüsü.....	5
Şekil 2.1 NEURON ana menü ve Build alt menüsü	16
Şekil 2.2 Örnek panel görüntüsü	17
Şekil 3.1 Elektriksel bağlı nöronların elektriksel kuplaj katsayısına bağlı davranışları. Nöronlar arası iletkenlik değeri sabiti (a) $g_e=0$ mS(microSiemens) (b) $g_e=0.1$ (mS)	23
Şekil 3.2 Kimyasal bağlı nöronların kimyasal kuplaj katsayısına göre davranışları. Nöronlar arası iletkenlik değeri sabiti (a) $g_c=0$ mS, (b) $g_c=0.1$ mS, (c) $g_c=0.5$ mS.....	27
Şekil 3.3 Dinamik sinaps ile bağlı nöronların τ_{rec} değerine göre membran potansiyelleri ile sinaptik akımın değişimi	30
Şekil 3.4 Dairesel Kafes Ağ Modeli (solda), Küçük Dünya Ağ Modeli (ortada), Rastgele Ağ Modeli (sağda)	32
Şekil 4.1 Sinaptik kuplaj şiddetine bağlı olarak nöronal ağın elektriksel bağlantı olasılığının spayk susması fenomenine etkisi a) elektriksel sinaptik kuplaj şiddetine (g_e) göre ateşleme oranları (Fr) ($g_c=0.024$) b) kimyasal sinaptik kuplaja göre ateşleme oranları ($g_e=0.5$). Elde edilen sonuçlar için beyaz gauss gürültüsü (D) 0.1, ağ düzensizliği katsayısı (Pn) 0.4 olarak alınmıştır	35
Şekil 4.2 Sinaptik kuplaj şiddetine bağlı olarak nöronal ağ düzensizliğinin spayk susması fenomenine etkisi a) elektriksel sinaptik kuplaj şiddetine (g_e) göre ateşleme oranları (Fr) ($g_c=0.024$) b) kimyasal sinaptik kuplaja göre ateşleme oranları (Fr) ($g_e=0.5$). Elde edilen sonuçlar için beyaz gauss gürültüsü (D) 0.1, elektriksel-kimyasal bağ oranı (Pe) 0.5 olarak alınmıştır	36
Şekil 4.3 Sinaptik kuplaj şiddetine bağlı olarak nöronal ağdaki gürültü şiddetinin artmasının spayk susması fenomenine etkisi a) elektriksel sinaptik kuplaj şiddetine (g_e) göre ateşleme oranları (Fr) ($g_c=0.024$) b) kimyasal sinaptik kuplaja göre ateşleme oranları (Fr) ($g_e=0.5$). c) Soldan sağa doğru D=0 için, D=0.1 için, D=0.2 için, D=0.5 için düzenlenmiş, b’de işaretli g_c değerleri anlarındaki ateşleme grafikleri gösterilmiştir. Burada i için $g_c=0.012$, ii için $g_c=0.021$, iii için $g_c=0.1$ ’dir. Elde edilen sonuçlar için ağ düzensizliği katsayısı (Pn) 0.4, elektriksel-kimyasal bağ oranı (Pe) 0.5 olarak alınmıştır	38



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

C_m	: Membran kapasitansı
D	: Beyaz Gauss gürültüsü şiddeti
E_K	: Potasyum iyonları denge potansiyeli
E_L	: Kaçak iyonlara ait denge potansiyeli
E_{Na}	: Sodyum iyonları denge potansiyeli
E_{syn}	: Sinaptik dinlenme potansiyeli
E_{rev}	: Sinaptik boşlukta bulunan moleküler madde yoğunluğu
Fr	: Ortalama ateşleme oranı
g_K^{max}	: Potasyum kanalı maksimum iletkenlik katsayısı
g_L	: Kaçak akımların iletkenlik katsayısı
g_{Na}^{max}	: Sodyum kanalı maksimum iletkenlik katsayısı
h	: Sodyum iyon kanal kapıları inaktivasyon değişkeni
I_K	: Potasyum akımı
I_L	: Kaçak akımlar
I_{Na}	: Sodyum akımı
I_{ext}	: Nörona enjekte edilen akım
I_m	: Membran akımı
I_{syn}	: Nörona etki eden sinaptik akım
m	: Sodyum iyon kanal kapıları aktivasyon değişkeni
n	: Potasyum iyon kanal kapıları aktivasyon değişkeni
Pn	: Nöronal ağ düzensizliği katsayısı
Pe	: Nöronal ağın elektriksel-kimyasal bağ oranı
S	: Membran alanı
S_j	: j. nöronun açık reseptör kanallarının değişimi
τ_{rec}	: Nörotransmitter maddenin yenilenme süresi
t_{sp}	: Nöronun ateşleme zamanı

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam ediyor)

τ_{syn}	: Sinaptik girdilerin yükselme zamanı
τ_{in}	: Postsinaptik nöronda bulunan reseptörlerin duyarsız hale gelme süresi
U_{SE}	: Presinaptik nörondan salınan nörotransmitter madde miktarı
V_i	: i. Nörona ait membran potansiyeli
V_{init}	: Membran potansiyeli başlangıç değeri
$\alpha_{m,n,h}$	: İyon kanallarının açık olma olasılığı
$\beta_{m,n,h}$	: İyon kanallarının kapalı olma olasılığı
δ	: Delta fonksiyonu
x	: Yenilenen (kurtarılan) nörotransmitter madde oranı
y	: Aktif olan nörotransmitter madde oranı
z	: İnaktif olan nörotransmitter madde oranı

KISALTMALAR

Ca^{+2}	: Kalsiyum İyonu
Cl^{-}	: Klorür İyonu
FBE	: Fen Bilimleri Enstitüsü
GENESIS	: General Neural Simulation System
GUI	: Graphical User Interface
HH	: Hodgkin Huxley Nöron Modeli
K+	: Potasyum İyonu
mA	: Milliampere
mS	: Millisaniye
Na+	: Sodyum İyonu
NEST	: Neural Simulation Tool
NMODL	: Neuron Model Description Language
NumPy	: Numerical Python
SCoP	: Simulator Control Program
PI	: Pi Sayısı
XPP	: XML Professional Publisher

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Evrende bilinen en kompleks yapılardan biri de canlıların sinir sistemidir. Nöron adı verilen sinir hücreleri ve nöronlar arasında iletişimi sağlayan sinapslar bu kompleks sistemin yapı taşlarıdır. Sistem, basit sürüngenlerde birkaç yüz nöron ve sinapstan meydana gelirken, daha karmaşık işlevleri yerine getiren insanoğlunda bu sözü edilen mikroskobik aygıtlardan yüz milyarlarcasını içermektedir (Abott and Dayan 2001). Sinir sistemindeki komplekslik nedeniyle öğrenme, algılama, bilgi kodlama ve depolama gibi bilişsel işlevlerin mekanizmaları bugüne kadar tam olarak açıklanamamıştır. Yine sistemin kompleksliğinden dolayı parkinson, epilepsi, bağımlılık, alzheimer, şizofreni ve bipolarlık gibi sinir sistemi hastalıklarını tamamıyla ortadan kaldıran tedavi yöntemleri henüz bulunamamıştır. Bu hastalıklara karşı geliştirilen mevcut tedavi yöntemleri, ilaç kimyasalları ile rahatsızlıklara ait semptomlarının hafifletilmesini ve geciktirilmesini sağlamaktadır.

Canlılardaki diğer hücre türlerinden farklı olarak nöronlar elektriksel özellikleri ile ön plana çıkmaktadır. Morfolojik olarak hücre gövdesi (soma), akson ve dendritlerden meydana gelen nöronlar, çevrelerinde veya hücre içi ortamlarında meydana gelen metabolik değişimlere karşı elektriksel olarak hızlı tepkiler verebilmektedirler (Dekker 1977). Aksiyon potansiyeli (spayk) olarak adlandırılan bu kısa süreli elektriksel sinyaller vasıtasıyla birbirleri ile haberleşmektedirler. Günümüzde halen, sinir sisteminde bilişsel işlevlerin nasıl gerçekleştiğine dair kesin yargılara varılamamış olmasına rağmen, yaygın görüş, bu kompleks yapıda fonksiyonel işlevlerin nöronlar arası spayk iletişimine dayandığı yönündedir. Sözü edilen bu iletişimi sağlayan sinaps aygıtları da en az nöronlar kadar bilişsel ve bilişsel olmayan işlevlerde rol almaktadırlar. Bugüne değin yapılan deneysel çalışmalardan elde edilen veriler gerek sinaps sayısının gerekse sinaptik özelliklerin yaşanan tecrübeler, bilişsel gelişim, hastalıklar, yaşlanma vb. faktörlerle formasyona uğradığını ortaya koymuştur (Abott and Dayan 2001).

Sinir sisteminin yerine getirdiği işlevleri ve mental hastalıkların altında yatan mekanizmaları anlamak için “sinirbilim” adı altında çeşitli disiplinlerde araştırmalar geçmişten günümüze kadar yapıla gelmektedir. Tek hücre ve küçük nöron popülasyonları seviyesindeki

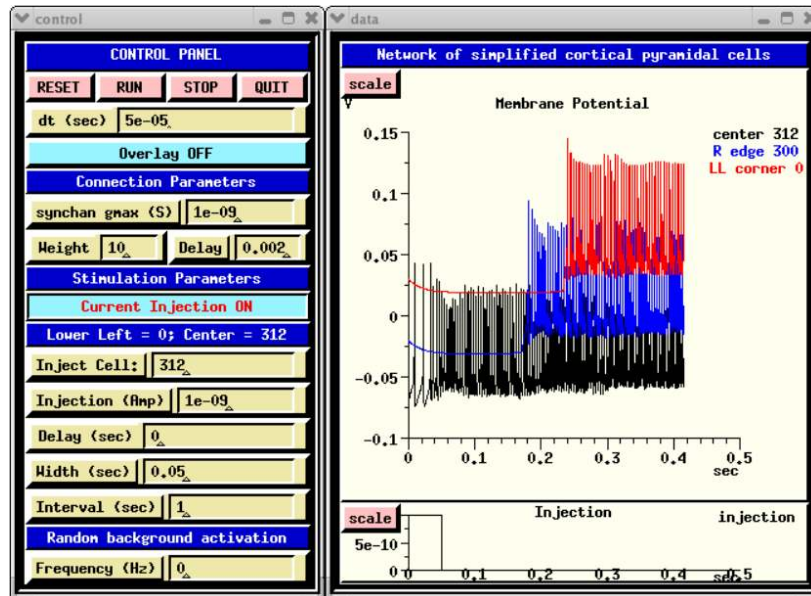
elektrofizyolojik laboratuvar çalışmaları (Benhamou and Cohen 2014), beynin belirli bölgelerindeki elektriksel aktiviteyi izleyen EEG çalışmaları (Niedermeyer 1993), fMRI (fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme) ile beynin bütününde yapılan görüntüleme çalışmaları (Glover 2011) ve deneysel psikoloji (Hartel and Buckner 2006) alanındaki çalışmalar sinirbilim çalışmalarının güncel örnekleridir. Bunlardan başka son otuz yıldır bilgisayar teknolojisinin gelişmesi ile matematiksel modelleme teknikleri kullanılarak teorik/hesaplamalı araştırmalar da sinirbilim alanında önemli bir yer tutmaktadır. Matematik, Fizik, İstatistik ve Mühendislik prensiplerine dayalı olarak gerçekleştirilen bu teorik çalışmaların amacı deneysel araştırmalara uygulanabilir, tutarlı ve gerçekçi öngörüler sunmaktır. Deneysel çalışmaların maliyeti, canlılar üzerinde yapılan deneylerdeki çevresel ve iç faktörlere bağlı ortaya çıkan tutarsızlıklar, hızlı gerçekleşen metabolik reaksiyonlara karşı ölçüm sürelerinin kısıtlı olması ve deney ortamında biyofiziksel argümanların kontrol edilebilirliğinin zor olması gibi nedenler modelleme çalışmalarını son yıllarda öne çıkarmıştır.

Bu teorik araştırmalarda genel olarak iki farklı metodoloji takip edilmektedir: (a) Deneysel verilerden, araştırmaya konu olan nöronal yapı gibi elektriksel davranışlar sergileyen yeni matematiksel modellerin geliştirilmesi, (b) Literatürde var olan matematiksel modeller kullanılarak çeşitli problemlerin farklı biyofiziksel koşullarda irdelenmesidir. Bugüne kadar ortaya atılmış olan Hodgkin-Huxley (Hodgkin and Huxley 1952), Fitzhugh-Nagumo (FitzHugh 1961, Nagumo et.al. 1962) ve Izhikevich (Izhikevich 2003) gibi popüler nöron modellerinin yanı sıra sinaptik plastisiteyi temsil eden matematiksel modeller ilk metodolojiyi takip eden çalışmalara örnek verilebilir. Öte yandan, bu tür modelleri kullanarak çeşitli hastalıklarla ilgili olduğu bilinen nöron topluluklarının davranışlarını temsil etmek üzere oluşturulan modelleme çalışmaları ise ikinci metodolojiyi takip eden çalışmaların örneklerindendir. Her iki metodoloji için de çeşitli matematiksel hesaplama yöntemlerini ve nöronal modelleri bilmek ve bunları hatasız bir şekilde sonuçlandırmak önem taşımaktadır. Bu sebeple gereken nümerik hesaplamaları bilgisayar üzerinden yapmak araştırmacılar için kaçınılmaz hale gelmiştir.

Son yıllarda yazılım teknolojilerinin gelişmesiyle sinirbilim alanında yapılan nöronal çalışmaların hız kazanması adına birçok simülatör geliştirilmiştir. Örnek olarak GENESIS, NEST, NEURON, XPP, SPLIT, BRIAN, Mvaspike ve NCS yazılımları gösterilebilir. Bunların kullanılabilirliğinde etkili olan başlıca faktörler; nöron modellerini programlamak için açık ve anlaşılır yazılım diline sahip olmaları, hesaplama performansları, kullanıcı ara yüzü ve desteği sağlamaları, başka platformlar ile entegre olabilmeleri şeklinde sıralanabilir.

Hesaplamalı sinirbilim alanında en yaygın kullanılan simülatörler ise sırasıyla NEURON, GENESIS, BRIAN ve bunlara ek olarak, İnsan Beyni Projesi (Human Brain Project)'nin öncü simülatörlerinden biri olan NEST simülatörüdür (URL-1).

GENESIS, tek bir hücreden kompleks nöronal sistemlere kadar pek çok farklı boyutta model yapımını destekleyen ilk geniş ölçekli modelleme sistemi olma özelliği taşımaktadır (Wilson and Bower 1992). Hücrelerin ve ağların gerçekleşmesinde literatürde kullanımı yaygın olan matematiksel model türlerinin bazılarını kendi kütüphanesinde bulundurur. Kullanıcının ek modülleri ise C'de geliştirmesi gerekir ki bu durum bir sinirbilimci için zor olabilir. Öte yandan Python programlama dili ile entegre olarak kullanılabilmesine rağmen, ağırlıklı olarak kendi ana dili olan G dilinin kullanılmasını gerektirmektedir (Bower ve Beeman 1998). Şekil 1'de gösterilen kullanıcı ara yüzüne sahiptir. Bu pencere, yalnızca simülasyonla ilgili basit kontrol parametrelerinin değiştirilebilmesine ve grafiklerin görüntülenmesine izin verir; model tanımlaması ve yapılandırmasına izin vermez. GENESIS programını öğrenmek isteyen yeni kullanıcılar için programın ayrıntılı olarak anlatıldığı ve örnek kaynak kodların bulunduğu bir kitap ile çevrimiçi bir site mevcuttur. Nesne yönelimli yaklaşımı ve üst düzey programlama dili, kullanıcının modelleri veya model bileşenlerini değiştirmesini ve yeniden kullanılmasını kolaylaştırmayı amaçlasa da, bu program kendini güncellememekte ve son dönemde bu alanda çalışan araştırmacıların ilgisini çekmemektedir (Hamburyan et al. 2017).



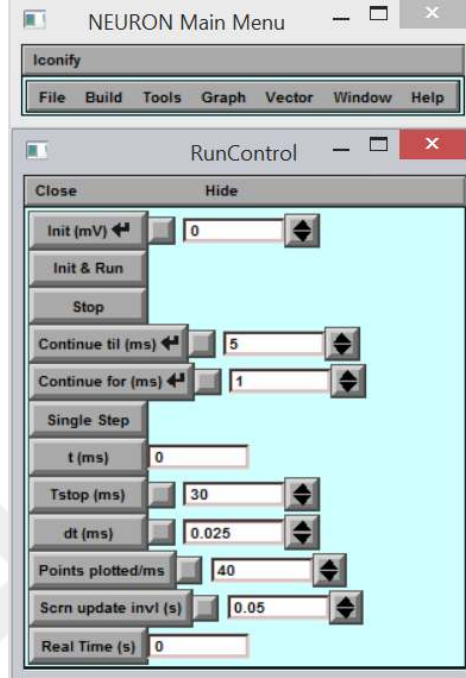
Şekil 1.1 GENESIS kontrol paneli(solda) ve hücre membran potansiyeli örnek grafiği(sağda) (URL-2)

BRIAN, yalnızca Python için geliştirilmiş derleyicilerde kullanılabilen, açık kaynak kodlu bir paket programdır (Goodman ve Brette, 2009). En büyük avantajı literatürdeki standart matematiksel nöron denklemlerini olduğu gibi kod içerisine yazarak modellenmesine imkân tanımasıdır. Python içerisinde bulunan diğer kütüphaneler ile kullanılabilir (örneğin numPy vb.). Nöron modellemesine dair herhangi bir ara yüzü olmayıp, yalnızca elde edilen verileri yine Python için geliştirilmiş olan çizim araçları ile görselleştirebilir. BRIAN simülatörü kullanıcılar için çevrimiçi faydalanabilinecek kapsamlı biçimde uygulama notlarının bulunduğu bir internet sitesine sahip olup, son yıllarda kullanıcı sayısının artmasıyla kaynakları gün geçtikçe artmaktadır (URL-3).

NEST ise tek nöron veya küçük nöron topluluklarını modelleme yerine, daha çok büyük nöronal yapıların benzetimi için geliştirilmiş bir simülatördür. Farklı tipteki nöron modellerini tek bir ağda birleştirmeyi ve her birinin davranış dinamiklerini inceleyebilmeyi mümkün kılar. İçerdiği çeşitli sinaps modellerinin bir arada kullanılmasına olanak tanır. Nöronal ağ tanımı için Python'u yorumlayabilse de bireysel nöronlar için bu söz konusu değildir (Gewaltig ve Diesmann 2002). Başka bir yazılım dili/ simülatör ile herhangi bir entegrasyon bilgisine rastlanmamıştır.

Bu çalışmaya konu olan NEURON programı, nesneye dayalı programlama mantığı baz alınarak tasarlanmıştır. Hesaplama modeli olarak kullanıcı tarafından seçilebilir birkaç farklı nümerik çözüm yöntemi sunar (Örneğin Euler, Runge Kutta, Crank Nicholson vb.). Hem bireysel nöronların hem de nöronal ağların modellenmesi C programlama diline oldukça benzer olarak tasarlanan hoc dili (Kernighan ve Pike 1984) ile yapılabilir. Aynı zamanda sadece Python'da ya da Python ve hoc'un bir karışımı olarak da yapılabilir (Hines vd. 2009). Tüm hoc değişkenlerine, prosedürlerine ve işlevlerine Python'dan erişilebilir. Aynı şekilde sözü edilen programlama dilleri arasında ters yönde iletişimde söz konusudur. Bu esnek yapı, modellerin anatomik ve biyofiziksel özelliklerini ayarlamak, grafik ara yüzün görünümünü tanımlamak, simülasyonları kontrol etmek ve sonuçları görselleştirmek için kullanıcılara kolaylık sağlar. Kütüphanesinde bulunmayan bir nöron modeli veya nöronal mekanizma simülasyona dahil edilmek istendiğinde NMODL (Neuron Model Description Language) olarak adlandırılan bir alt derleyici kullanılır. NMODL çok basit bir sözdizimine sahip olması sebebiyle, yazılım alanında bilgi birikimi olmayan yeni kullanıcılar için uygulama sürecini hızlandırır ve kullanım kolaylığı sağlar. Öte yandan NEURON simülatörünün kapsamlı bir ara yüz birimi barındırması kullanıcı açısından büyük avantaj sağlar (Şekil 2). Yapılandırma menüsü (Build) altında bulunan, hücre oluşturucu, ağ oluşturucu, kanal modelleme ve doğrusal elektriksel devre

oluşturma sekmelerinden GUI (Graphical User Interface – Kullanıcı Ara Yüzü) üzerinden kod yazmadan birçok sistemin modellenmesine olanak sağlar. (Bölüm 2’de programlama yapısı ve GUI hakkında daha detaylı bilgi verilmiştir.)



Şekil 1.2 NEURON simülatörü ana menü ve kontrol menüsü

Bu çalışmada hesaplamalı sinirbilim alanında yaygın olarak kullanılan NEURON simülatörünün kullanımına yönelik ulusal bazda bir referans kaynak oluşturulması amaçlanmıştır. Bu bağlamda, simülatörün programsal yapısı anlatılmış olup, nöronların biyolojik özelliklerine göre tek ve çok bölmeli modellenebilmesinde nasıl kullanılacağı, nöronlar arası iletişimi sağlayan sinapsların modellenmesi ve ağ topolojilerinin nasıl oluşturuldukları ayrıntılı olarak ele alınmıştır. Çalışmada ayrıca, son dönemde nöron popülasyonlarında “spayk susması” olarak adlandırılan yeni bir fenomenin hibrit nöron popülasyonlarındaki dinamikleri çeşitli biyofiziksel gerçeklikler altında NEURON simülatörü ile araştırılmıştır.



BÖLÜM 2

NEURON PROGRAMI

NEURON programı nesneye dayalı programlama mantığı baz alınarak tasarlanmıştır. İçerisinde hoc yorumlayıcı ve NMODL derleyici olmak üzere iki ayrı birim bulunur. Hoc yorumlayıcı modelin anatomik ve biyofiziksel özelliklerini kurmak, grafik ara yüzün görünümünü tanımlamak, simülasyon parametrelerini kontrol etmek ve sonuçları görselleştirmek için kullanılır. NMODL yapısı ise sisteme harici mekanizmaların eklenmesinde kullanılır. Aynı zamanda mekanizmaya ait denklemlerin ve birimlerin kontrolünü sağlayan bir sisteme sahiptir. Bu sayede kullanıcı hatalarından kaynaklanabilecek olası hesaplama yanlışlıklarını ortadan kaldırarak sistemin daha stabil çalışmasını sağlar. 2006'dan itibaren, Python alternatif bir yorumlayıcı olarak sisteme dahil edilmiştir (Hines vd. 2009).

Bu bölümde NMODL ve hoc derleyicilerini oluşturan yapısal blokların özellikleri ve kullanım amaçları anlatılacaktır.

2.1 NMODL DERLEYİCİSİ

NMODL, Simülasyon Kontrol Programı (SCoP) tarafından uygulanacak modeller oluşturmak amacıyla Ulusal Biyomedikal Simülasyon Kaynakları (National Biomedical Simulation Resource) projesi ile Duke Üniversitesi'nde geliştirilen, Model Tanımlama Dili'nin (Model Description Language- MODL) (Kohn et al. 1994) soyundan gelir. NMODL, her bir ifadeyi kendi içerisinde C programlama dili yapısına dönüştüren, otomatik olarak her iyonik tür için konsantrasyon dengesi gibi ayrıntıları işleyen ve NEURON'un entegrasyon yöntemlerinin her biri için uygun kod üreten bir derleyiciye aktarır. Buradan elde edilen çıktılar daha sonra hesaplama verimliliği için analiz edilir. Bu yapı, yalnızca NMODL sözdiziminin anlaşılması çok daha kolay ve eşdeğer C kodundan çok daha kompakt olduğu için değil, aynı zamanda kullanıcıyı diğer mekanizmalarla ve NEURON'un kendisiyle nasıl entegre edilir gibi programlama sorunları ile uğraşmak zorunda bırakmadığı için avantajlıdır.

NMODL, mekanizma tanımlamalarını bloklar halinde organize eden basit bir sözdizimine ve stiline sahiptir. PARAMETER, STATE ve ASSIGNED gibi değişken bildirim blokları,

modelde kullanılan değişkenlerin adlarını ve niteliklerini belirtir. Diğer bloklar, her zaman adımında başlangıç koşullarını eklemek veya çözüm üretmekle doğrudan ilgilidir (denklem tanımlama blokları, örneğin INITIAL, BREAKPOINT, DERIVATIVE, KINETIC, FUNCTION, PROCEDURE). Ayrıca, uygulamaya özgü hedefleri gerçekleştirmek için model kaynak kodunun içine ilgili bloklara C kodu direkt olarak eklenebilir. Bölümün devamında bu blok yapılarının ayrıntılarından bahsedilmiştir.

2.1.1 NEURON Blok

Kullanılacak olan mekanizmanın/yapının NEURON programında nasıl kullanılacağı, değişkenlerine nasıl ulaşılabileceğini belirleyen ana yapıdır. Bu blok yapısında kullanılabilecek başlıklar aşağıda listelenmiştir (Carnevale and Hines 2000):

```
NEURON {  
    SUFFIX ...  
    POINT_PROCESS ...  
    POINTER ..  
    NONSPECIFIC_CURRENT ...  
    USEION ... READ ... WRITE ...  
    RANGE ...  
    GLOBAL ...  
}
```

2.1.1.1 Suffix

SUFFIX mekanizma işaretleyici olarak kullanılır. Sahip olduğu değişkenlerin ve parametrelerin belirli bir son ek ile hoc tarafından tanımlanabilmesine olanak sağlar. Örnek yapı aşağıda gösterilmiştir:

```
SUFFIX <mekanizma adı>
```

2.1.1.2 Point_Process

NEURON bloğundaki POINT_PROCESS deyimi, sinapsları, elektrot uyarıcıları vb. gibi mekanizmaları sisteme dahil etmek için kullanılan nesnelerdir. Sahip olduğu değişkenlerin ve parametrelerin belirli bir son ek ile hoc tarafından tanımlanabilmesine olanak sağlar. Örnek yapı aşağıda gösterilmiştir:

POINT_PROCESS <mekanizma adı>

2.1.1.3 Nonspecific_Current

Breakpoint veya *Solved* bloklarında hesaplanmış akımın toplam membran akımına eklenerek, direkt olarak iyon konsantrasyonuna etki etmeyen bir yapıdadır. Örnek yapı aşağıda gösterilmiştir:

NONSPECIFIC_CURRENT <akım adı>

2.1.1.4 Useion ... Read ... Write

İyonik akımların hesaplamaya dahil edildiği modellerde; “read” komutu ile her iyonun Nerst denge potansiyeli değeri alınarak ve “write” komutu ile ilgili iyonun akımı modele entegre edilmektedir. Örnek yapı aşağıda gösterilmiştir:

USEION <iyon adı> *READ* <iyon parametresi> *WRITE* <hesaplanacak parametre>

2.1.1.5 Range

Mekanizmaya ait değişkenlerin RANGE olarak bildirilmesi, bu mekanizmanın her bir adımında bu değişkenler için ayrı değerlere sahip olabileceği anlamına gelir. Örnek yapı aşağıda gösterilmiştir:

RANGE <değişken adı>

2.1.1.6 Global

GLOBAL ifadesi değişkenlerle birlikte kullanılır. Bu ifadede değişken bildirilmişse, değeri mekanizmanın tüm örnekleri arasında paylaşılır. Örnek yapı aşağıda gösterilmiştir:

GLOBAL <değişken adı>

2.1.2 Units Blok

Mekanizma içerisinde tanımlanmış olan parametrelerde kullanılan birimlerin tanımlandığı blok yapısıdır. Örnek yapı aşağıda gösterilmiştir:

```

UNITS {
    (mV) = (millivolt)
    (mS) = (millisiemens)
    (umho) = (micromho)
}

```

2.1.3 Değişken Atama Blokları

Bu bölümde NMODL yapısında kullanılan değişkenler için çeşitli özelliklere sahip bloklardan bahsedilmiştir.

2.1.3.1 Assigned Blok

Değişkenlerin birim değerlerinin atandığı bloktur. Örnek yapı aşağıda gösterilmiştir:

```

ASSIGNED {
    v (mV)
    i (mA/cm2)
    g (S/cm2)
}

```

2.1.3.2 State Blok

Bir model diferansiyel denklemler veya kinetik reaksiyon şemaları içeriyorsa, bunların bağımlı değişkenleri veya bilinmeyenleri STATE bloğunda listelenir. STATE bloğunda tanımlanan bütün değişkenler otomatik olarak RANGE olarakta tanımlanır. Örnek yapı aşağıda gösterilmiştir:

```

STATE { m,h,n }

```

2.1.4 Denklem Tanımlama Blokları

Denklem tanımlama blokları BREAKPOINT, PROCEDURE, INITIAL, DERIVATIVE, FUNCTION ve NET_RECEIVE gibi bloklardan oluşur. Denklemin kullanılacağı blok içerisine *Verbatim* ve *Endverbatim* komutları arasına istenilen denklem C dili ile yazılarak da kullanılabilir.

2.1.4.1 Breakpoint Blok

Oluşturulan mekanizmanın ana hesaplama bloğudur. BREAKPOINT bloğundaki tüm değişkenler simülasyon zamanı ile tutarlı şekilde değişir. Bir mekanizmanın STATE'leri varsa, bu blok, STATE'lerin değerlerinin her zaman adımında nasıl hesaplanacağını söyleyen bir SOLVE ifadesi içermelidir. SOLVE deyimi, STATE'leri yöneten eşzamanlı denklemleri tanımlayan bir kod bloğu belirtir. Akımlar, BREAKPOINT bloğunun sonunda atama ifadeleriyle ayarlanır. Örnek yapı aşağıda gösterilmiştir:

```
BREAKPOINT {  
    SOLVE states METHOD cnexp  
    Hesaplanacak denklem eşitliği      // örnek:  $g = gbar * n^4$   
}
```

2.1.4.2 Procedure Blok

Prosedürler değer döndürmeyen fonksiyonlar için kullanılır. Modeldeki *Solve* bloğunda hesaplanan denklem içerisinde bulunan değişkenlerin hesabını yapmakta kullanılan yapıdır. Örnek yapı aşağıda gösterilmiştir:

```
PROCEDURE adı (deg1 (birimi), deg2(birimi), ... ) { ... }
```

2.1.4.3 Initial Blok

Oluşturulan mekanizmada yapılacak olan hesaplama fonksiyonlarındaki parametreler, bu blokta tanımlanan başlangıç değerlerini alarak denkleme dahil edilir. Örnek yapı aşağıda gösterilmiştir:

```
INITIAL {  
    Procedure adı (deg1 (birimi), deg2(birimi), ... )  
    Değişken adı = değişken değeri  
    ...  
}
```

2.1.4.4 Derivative Blok

Bu blok, diferansiyel denklemlerle tanımlanan STATE'lerin türevlerine değerler atamak için kullanılır. Bu bloktaki ifadeler “y' =” ifade biçimindedir. Burada kesme işareti dizileri daha

yüksek dereceli türevleri belirtmek için kullanılır. Sabit zamanlı adım simülasyonlarında, bu denklemler BREAKPOINT bloğundaki SOLVE deyimi ile belirtilen sayısal yöntem kullanılarak entegre edilir. SOLVE deyimi, durum değişkenlerinin bir zaman adımı sırasında büyük ölçüde değişebildiği sistemler için uygun olan entegrasyon yöntemlerinden birini açıkça çağırmalıdır. Örnek yapı aşağıda gösterilmiştir:

```
DERIVATIVE states {  
    Procedure adı (deg1 (birimi), deg2(birimi), . . . )  
    Değişkenin alacağı son değer = denklem    // örnek :  $m' = (minf-m)/mtau$   
}
```

2.1.4.5 Function Blok

Mekanizma içerisinde hesaplanması istenilen değişkenler özel fonksiyonlar olarak tanımlanıp hesaplanabilir. Örnek yapı aşağıda gösterilmiştir:

```
FUNCTION fonksiyon adı (deg1 (birimi), deg2(birimi), . . . ) (geri döndürülen birimler)  
{ . . . }
```

2.1.4.6 Net_Receive Blok

NET_RECEIVE bloğu, örneğin presinaptik nöronda oluşan aktivasyona yanıt olarak ne olacağını belirten kodu içerir. Bu blok, bu noktadaki sürece bir olay geldiğinde *NetCon* objesi tarafından çağırılır. Sinaptik iletim üzerinden detaylı açıklamak gerekirse; bir *NetCon*'un hedefi olan *ExpSyn* işlemine sahip bir modelimiz olduğunu varsayalım. *NetCon* objesinin t zamanında presinaptik nörondan gelen ani bir potansiyel artış algıladığını düşünelim. Bu noktada, *ExpSyn*'e algılanan bu artış iletilir. NET_RECEIVE bloğuna girilmeden hemen önce NEURON, BREAKPOINT bloğunda atanan tüm STATE'leri, v ve değerleri t + gecikmede tutarlı hale getirir. Daha sonra NET_RECEIVE bloğundaki kod çalıştırılır ve sinaptik iletkenlik aniden *NetCon*'un ağırlığı ile belirtilen miktar kadar yükselir. Örnek yapı aşağıda gösterilmiştir:

```
NET_RECEIVE (weight (değişkenin birimi))
```

Anlatılan blok tanımlarını örneklendirmek adına Hodgkin-Huxley nöron modeli dinamiklerini temsilen oluşturulmuş “hh2” mekanizmasına ait NMODL kod dizimi örneği şu şekildedir:

```

UNITS {
    (mA) = (milliamp)
    (mV) = (millivolt)
    (mS) = (millisiemens) }

NEURON {
    SUFFIX hh2
    USEION na READ ena WRITE ina
    USEION k READ ek WRITE ik
    NONSPECIFIC_CURRENT il
    RANGE gnabar, gkbar, gl, el, gna, gk
    :GLOBAL minf, hinf, ninf, mtau, htau, ntau
    RANGE minf, hinf, ninf, mtau, htau, ntau }

PARAMETER {
    gnabar = 120 (mS/cm2)
    gkbar = 36 (mS/cm2)
    gl = 0.3 (mS/cm2)
    el = 10.613 (mV)    }

STATE {
    m h n }

ASSIGNED {
    v (mV)
    celsius (degC)
    ena (mV)
    ek (mV)
    gna (mS/cm2)
    gk (mS/cm2)
    ina (mA/cm2)
    ik (mA/cm2)
    il (mA/cm2)
    minf hinf ninf
    mtau (ms) htau (ms) ntau (ms) }

BREAKPOINT {
    SOLVE states METHOD cnexp
    gna = gnabar*m*m*m*h

```

```

    ina = gna*(v - ena)
    gk = gkbar*n*n*n*n
    ik = gk*(v - ek)
    il = gl*(v - el)  }
INITIAL {
    rates(v)
    m = minf
    h = hinf
    n = ninf }
DERIVATIVE states {
    rates(v)
    m' = (minf-m)/mtau
    h' = (hinf-h)/htau
    n' = (ninf-n)/ntau    }
PROCEDURE rates(v(mV)) {
    LOCAL alpha, beta, sum, q10
UNITSOFF
    : "m" sodium activation system
    alpha = .1 * (25.0 - v) / (exp(2.5 - (0.1 * v)) - 1.0)
    beta = 4 * exp(-v/18)
    sum = alpha + beta
    minf = alpha/sum
    : "h" sodium inactivation system
    alpha = .07*exp(-v/20)
    beta = 1/(1+exp((30-v)/10))
    sum = alpha + beta
    hinf = alpha/sum
    : "n" potassium activation system
    alpha = .01 * (10.0 - v) / (exp(1.0 - (0.1 * v)) - 1.0)
    beta = .125*exp(-v/80)
    sum = alpha + beta
    ninf = alpha/sum    }

```

2.2 HOC YORUMLAYICI

NEURON yazılımının esnekliğinin çoğu, nöron ve nöronal ağ modellerinin anatomik ve biyofiziksel özelliklerini tanımlamak, simülasyonları kontrol etmek ve kullanıcı için bir grafik arayüz oluşturmak için hoc adı verilen yerleşik bir yorumlayıcı kullanmasından kaynaklanmaktadır. Orijinal hoc, C benzeri bir sözdizimine sahiptir. En önemli özelliği ise nesne yönelimli programlama mantığına sahip olmasından ileri gelir. Ayrıca, kullanıcı etkileşimli olarak çağrılabilen ve erişilebilen özel işlevler ve değişkenler içeren özelleştirilmiş hoc yorumlayıcılar oluşturabilir. Hücre ve ağ modellerini oluşturmak için kullanılan GUI araçları da aslında arka planda hoc programlar oluşturarak çalışırlar. Hücrenin biyolojik özellikleri, modeli, sahip olduğu çeşitli uzantılar (dendrit, akson vb.) hoc dosyası üzerinde tanımlanabilir. Örnek bir hücre modeli için gerekli hoc kodu aşağıdaki gibidir:

```
soma {  
    nseg=1  
    diam=10  
    L=100/(PI*diam)  
    insert pas  
}
```

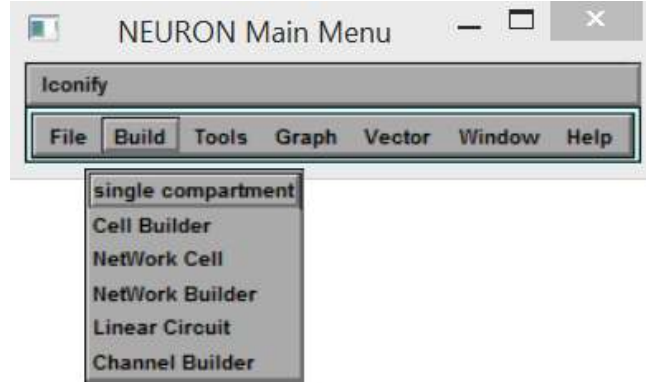
Burada *nseg* hücrenin kaç bölmeden oluştuğunu, *diam* hücrenin çapını, *L* hücre zarının uzunluğunu, *insert pas* komutu ise pasif membran özelliklerini içeren bir mekanizmayı eklemek için ifade edilir.

2.3 GRAFİK ARAYÜZ

NEURON programı gelişmiş arayüzü sayesinde yeni kullanıcılar için büyük kolaylık sağlamaktadır. Minimum program deneyimine sahip sinirbilimciler bile sadece arayüz kullanarak birçok işlemi gerçekleştirebilirler. İşlemlerden bazıları şu şekilde sıralanabilir:

- a.** Tek bölmeli ya da çok bölmeli nöronlar oluşturulabilir (Build > Cell Builder menüsü altından).
- b.** Nöronların morfolojik ve biyolojik özellikleri belirlenebilir (Build > Cell Builder menüsü altından Geometry ve Biophysics sekmelerinden).
- c.** Harici akım sisteme dahil edilebilir (Tools > Point Processes > Managers > Electrode).

- d.** Nöronların birbirleri ile sinaptik bağlantısı yapılarak nöronal sistemler kurulabilir (Build > Network Builder).
- e.** Doğrusal elektrik devreleri oluşturulabilir (Build> Linear Circuit).



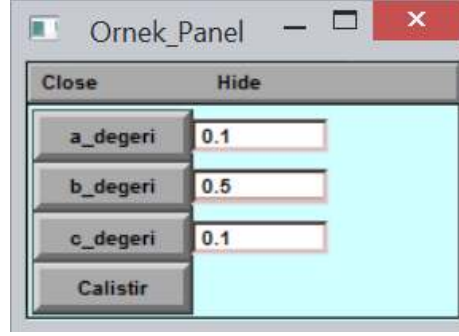
Şekil 2.1 NEURON Ana menü ve Build alt menüsü

- f.** File menüsü altından GUI’de oluşturulan modeller kaydedilebilir, kayıt edilmiş modellerin tekrar GUI ekranına yüklenmesi sağlanabilir.
- g.** Tools menüsü altından Kontrol Menüüne erişilebilir, simülasyon süresi, örnekleme zaman aralığı süresi ve hücre membran potansiyeli başlangıç değeri buradan belirlenebilir.
- Çoğu kullanıcı için menülerden erişim yeterli gelse de, ileri seviyede yetkinlik ve ekstra kontroller için hoc dili ile menüler modifiye edilebilir. Yeni bir kullanıcı paneli oluşturulmak istenirse hoc dosyasından yazılabilir. Örnek kod satırı aşağıda verilmiştir.

```
proc make_Spanel() {
    xpanel("Ornek_Panel")
    xpvalue("a_degeri",&a)
    xpvalue("b_degeri",&b)
    xpvalue("c_degeri",&c)
    xbutton("Calistir","fonksiyon_adi()")
    xpanel()
}
make_Spanel()
```

xpanel(" ") yapısı panel başlığını belirlemek için kullanılır tırnak içerisinde yazılmış olan ifadeyi menü başlığı olarak atar. *xpvalue* yapısı iki değer alır. İlk aldığı ifade " " içerisinde yazılır, ikincisi ise & sembolü ile ifade edilerek yazılır. & sembolünden sonra yazılan değişkene, arayüz üzerindeki metin kutucuğundan girilen değer atanması sağlanır. *Xbutton*

ifadesi de iki parametre alır, ilki buton adını, ikincisi butona basıldığında çalıştırılacak fonksiyon adını alır. *Xpanel()* ise hoc için panel oluşturma kodudur.



Şekil 2.2 Örnek panel görüntüsü

Örnek kodlar çalıştırılınca oluşan panel görüntüsü Şekil 2.2’de gösterilmiştir. Kullanıcı isteğine göre daha çok parametre değeri veya farklı butonlar panele eklenebilir.



BÖLÜM 3

NEURON SİMÜLASYONUNDA ÖRNEK ÇALIŞMALAR

Bu bölümde iyonik akım dinamiklerine dayalı olan Hodgkin-Huxley (HH) modeli (Hodgkin and Huxley 1952) kullanılarak iki nöron oluşturulmuştur. Bu iki nöron arası iletişimin elektriksel, kimyasal ve dinamik sinaps yapılarıyla nasıl kurulabileceğinden bahsedilmiştir. Aynı zamanda literatürdeki modelleme çalışmalarında sıklıkla kullanılan bazı ağ topolojilerinin NEURON programında nasıl oluşturulabilecekleri örnekler ile anlatılmıştır.

3.1 HODGKIN-HUXLEY NEURON MODELİ

HH nöron modeli, mürekkep balığından alınan örnekler incelenerek oluşturulmuştur. Hücrelerde oluşan aksiyon potansiyeline üç farklı tipte iyon akımının, yani Na^+ , K^+ ve esas olarak Cl^- iyonlarından oluşan bir kaçak akımın sebep olduğu anlaşılmıştır. Bunun üzerine elektrik devresine benzetilerek bir model kurulmuş ve 4 farklı denklem elde edilmiştir. Oluşturulan model denklemleri aşağıdaki gibidir (Hodgkin and Huxley 1952):

$$C_m \frac{dV_i}{dt} = -I_{Na} - I_K - I_L - (I_{ext} + I_{syn}) \quad (3.1a)$$

$C_m = 1 \mu F/cm^2$ birim alandaki membran kapasitansı, V_i i. nöronun membran potansiyelini göstermektedir. I_{ext} harici akımı, I_{syn} sinaptik akımı ifade etmektedir. I_{Na} , I_K , ve I_L iyonik akımları sırası ile sodyum, potasyum, diğer iyonlar için aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır:

$$I_{Na} = g_{Na}^{max} m^3 h (V_i - E_{Na}) \quad (3.1b)$$

$$I_K = g_K^{max} n^4 (V_i - E_K) \quad (3.1c)$$

$$I_L = g_L (V_i - E_L) \quad (3.1d)$$

Burada, $g_{Na}^{max} = 120 mS/cm^2$ sodyum ve $g_K^{max} = 36 mS/cm^2$ potasyum iyonlarının maksimum kanal iletkenliğini $g_L = 0.3 mS/cm^2$ ise kaçak iyonlara ait toplam kanal iletkenliğini ifade etmektedir. $E_{Na} = 50 mV$, $E_K = -77 mV$ ve $E_L = -54.3 mV$ değişkenleri ise sodyum, potasyum ve kaçak iyonların sahip olduğu denge potansiyelleridir (Hodgkin and Huxley 1952). Eşitlik

3.1b’de görülen m ve h değişkenleri sodyum iyon kanal kapısının aktivasyon ve inaktivasyonunu, 3.1c’de görülen n değişkeni ise potasyum iyon kanal kapılarının aktivasyonunu gösteren kapı parametreleridir. Bu parametreler gerilime bağlı olarak değişen birer olasılık parametresi olduklarından modelde 0-1 aralığında bir değer alırlar ve zamana bağlı dinamikleri aşağıdaki birinci dereceden diferansiyel denklemlerle ifade edilmektedir (Hodgkin and Huxley 1952):

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V_m)(1 - m) - \beta_m(V_m)m \quad (3.2)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V_m)(1 - n) - \beta_n(V_m)n \quad (3.3)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V_m)(1 - h) - \beta_h(V_m)h \quad (3.4)$$

Denklemlerde gözüken $\alpha_{m,n,h}(V_m)$ ve $\beta_{m,n,h}(V_m)$ parametreleri ise sırasıyla iyon kanallarının açık veya kapalı olma olasılıklarını ifade eden fonksiyonlardır. Bu fonksiyonlar deneysel verilerden şu şekilde belirlenmiştir:

$$\alpha_m(V_m) = 0.1 \frac{V_m + 40}{1 - e^{-(V_m + 40)/10}} \quad (3.5a)$$

$$\beta_m(V_m) = 4e^{-(V_m + 65)/18} \quad (3.5b)$$

$$\alpha_h(V_m) = 0.07e^{-(V_m + 65)/20} \quad (3.5c)$$

$$\beta_h(V_m) = \frac{1}{1 + e^{-(V_m + 35)/10}} \quad (3.5d)$$

$$\alpha_n(V_m) = 0.01 \frac{V_m + 55}{1 - e^{-(V_m + 55)/10}} \quad (3.5e)$$

$$\beta_n(V_m) = 0.125e^{-(V_m + 65)/80} \quad (3.5f)$$

Sonuç olarak HH nöron modeli 3.1, 3.2, 3.3 ve 3.4 denklemleri ile verilen 4 diferansiyel denklem ile matematiksel olarak ifade edilmiştir.

NEURON programında halihazırda bulunan HH modeli $V_{init} = -70$ için tasarlanmış olup yukarıda ifade edilen denklemler kullanılmaktadır. hoc dosyası içerisinde oluşturulan soma içerisine “*Insert hh*” kodu ile yukarıda anlatılan denklemler baz alınarak hücre dinamikleri modellenebilir. Ayrıca bir mod dosyası yazılmasına gerek kalmaz. Eğer çalışmalarda $V_{init} = 0$ olarak tercih edilecekse sodyum, potasyum ve kaçak iyonlarının denge potansiyellerinin sırasıyla $E_{Na} = 115mV$, $E_K = -12mV$ ve $E_L = 10.6mV$ şeklinde tanımlanması ve ilgili denklemlerin aşağıdaki gibi düzenlenerek yeni bir mod dosyasının oluşturulması gerekmektedir.

$$\alpha_m(V_m) = 0.1 \frac{V_m - 25}{1 - e^{-(V_m - 25)/10}} \quad (3.6a)$$

$$\beta_m(V_m) = 4e^{-(V_m)/18} \quad (3.6b)$$

$$\alpha_h(V_m) = 0.07e^{(V_m)/20} \quad (3.6c)$$

$$\beta_h(V_m) = \frac{1}{1 + e^{-(V_m - 30)/10}} \quad (3.6d)$$

$$\alpha_n(V_m) = 0.01 \frac{V_m - 10}{1 - e^{-(V_m - 10)/10}} \quad (3.6e)$$

$$\beta_n(V_m) = 0.125e^{-(V_m)/80} \quad (3.6f)$$

3.2 İKİ NÖRONUN İLETİŞİMİ

Bilindiği üzere nöronlar birbirleri ile sinapslar vasıtasıyla haberleşmektedirler. Nöronal sistemde elektriksel ve kimyasal olmak üzere iki tür sinaps tipi bulunmaktadır. Literatürde bu iki sinaps türünün matematiksel modelleri ile ilgili çeşitli yaklaşımlar bulunmakla beraber bu çalışmada en yaygın olarak kullanılan modelleri ele alınmıştır.

3.2.1 Elektriksel Sinaps Modeli

Bu modelde nöronlar arasındaki iletişim, aralarında kurulan boşluk bağlantısı (gap junction) olarak isimlendirilen kanal yapıları ile gerçekleşir (Bennett 1997). Bu tür sinapslarda presinaptik nöron ile postsinaptik nöron arasında spayk iletimi, çok hızlı bir şekilde, çift yönlü olacak şekilde gerçekleşir. İletimin hızlı olmasından dolayı sinir sisteminin ani iletim gerektiren

(refleks ile ilgili bölgelerinde örneğin beyin sapı, retina ve düz kaslar) bölgelerinde bu tip sinapslara daha çok rastlanır (Shimizu and Stopfer 2013). Elektriksel sinapsların matematiksel modeli aşağıdaki gibi elde edilmektedir:

$$I_i^{syn} = \sum_{k=1}^N g_e (V_i - V_j) \quad (3.7)$$

Bu denklemde g_e sinaptik iletkenlik katsayısını, V_i i. nörona ait membran potansiyelini, V_j ise j. nörona ait membran potansiyelini ifade etmektedir.

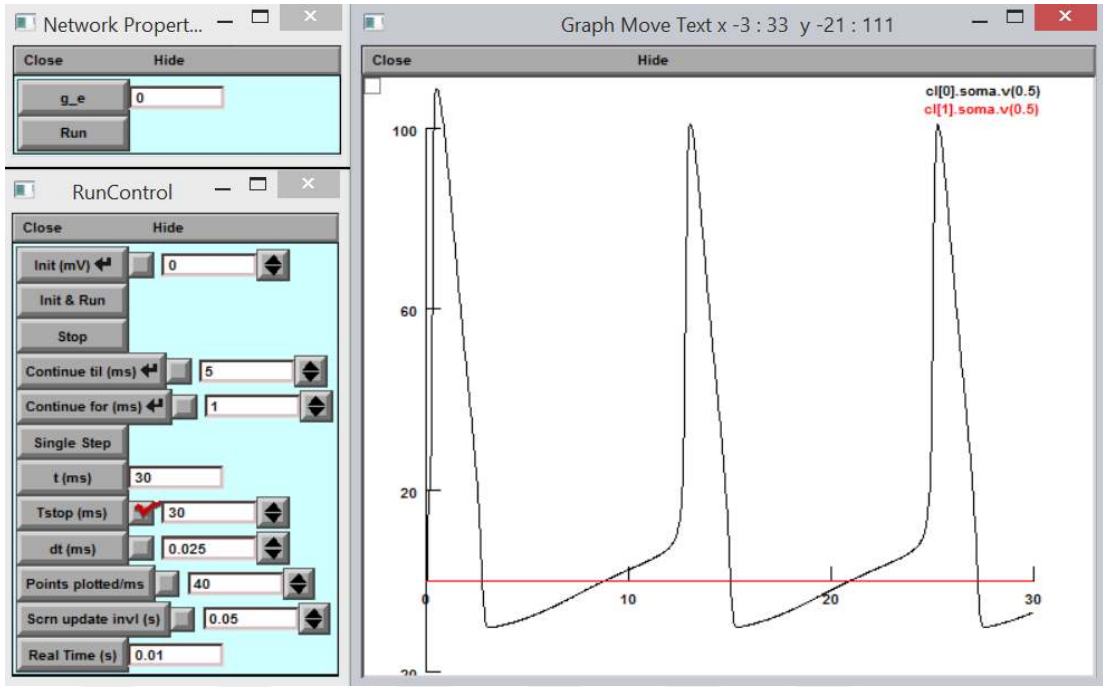
NEURON programında elektriksel iletim modeli olarak kullanılan “*Gap process*” tek yönlü olarak bulunmaktadır. Çift yönlü kullanmak istenirse hoc dosyasından gerekli kod parçacıkları yazarak uyarlamamız gerekir. Örnek kod aşağıda gösterilmiştir:

```
begintemplate gapjunction
  objref con1, con2
  proc init() {
    $o1.soma con1 = new Gap(0.5)
    $o2.soma con2 = new Gap(0.5)
    con1.g_e = con2.g_e = 0.1
    setpointer con1.vgap, $o2.soma.v(0.5)
    setpointer con2.vgap, $o1.soma.v(0.5)
  }
endtemplate gapjunction
```

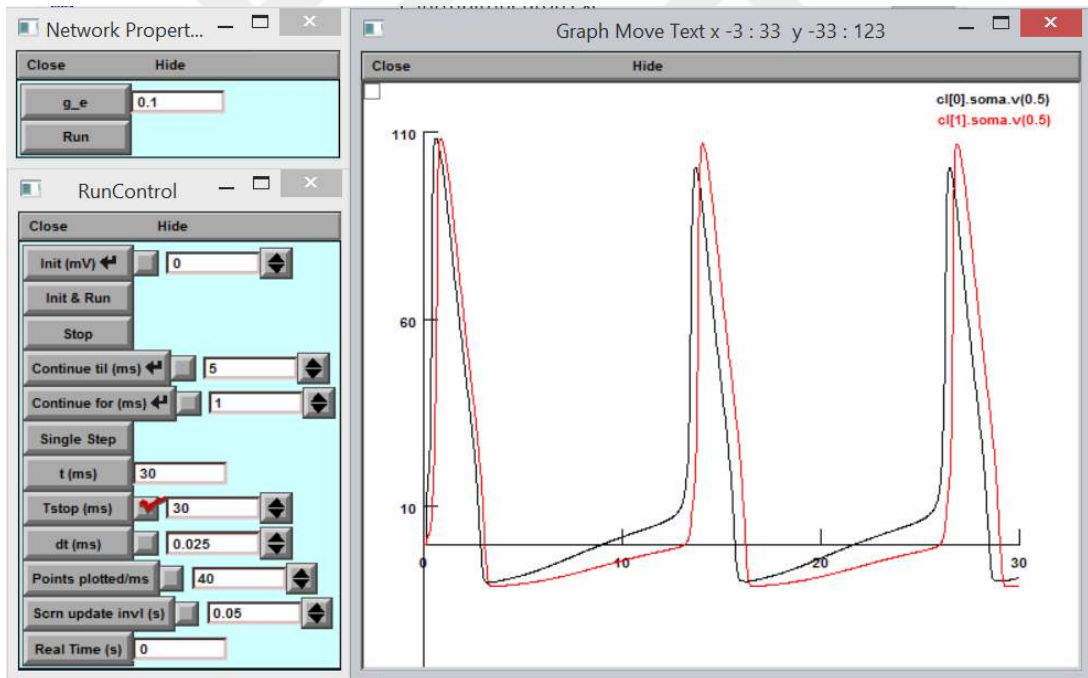
Aralarında bağ kurulmak istenilen nöronlar seçilip, aradaki bağı simgelemek için bir obje oluşturulur ve hazırlanmış taslak çağırılarak elektriksel iletim sağlanmış olur. Aşağıda gösterimi yapılmıştır.

```
objref newgap
newgap = new gapjunction(cell[1], cell[2])
```

Şekil 3.1’de NEURON programında çift yönlü haberleşen iki nöron elektriksel sinaps ile bağlanmış ve birinci nörona eşik üstü ($I_{ext}=10 \text{ } (\mu\text{A}/\text{cm}^2)$) uyarım verilmiştir. Elektriksel kuplaj değerleri (g_e) değiştirilerek birinci ve ikinci nöronun davranışları izlenmiştir.



(a)



(b)

Şekil 3.1 Elektriksel bağlı nöronların elektriksel kuplaj katsayısına göre davranışları. Nöronlar arası iletkenlik değeri sabiti (a) $g_e=0$ mS(microSiemens) (b) $g_e=0.1$ mS).

Yukarıdaki şekillerde görüldüğü gibi, aradaki bağın kuplaj değeri (g_e) 0 mS verildiğinde, birinci nöron ateşlerken, ikinci nöronda herhangi bir hareket gözlenmemiştir. g_e değeri 0.1 mS

verildiğinde ise arada iletim sağlandığı ve ikinci nöronunda benzer şekilde ateşlediği izlenmiştir.

3.2.2 Kimyasal Sinaps Modeli

Kimyasal sinapslarda iletim elektriksel sinapslara göre daha kompleks bir şekilde gerçekleşir. Presinaptik hücrede oluşan aksiyon potansiyeli, hücre içerisindeki kalsiyum yoğunluğunun dış ortama göre azalmasına ve buna bağlı olarak kalsiyum kanal kapılarının açılmasına sebep olur. Açılan bu kapılardan hücre içine kalsiyum akışının gerçekleşmesi ile içeride bulunan nörotransmitter moleküller bulunan keseciklerin eriyerek presinaptik hücrenin membranı ile etkileşime girmesine neden olur. Bunun sonucunda hücre zarı bu molekülleri ekzositoz aracılığı ile sinaps boşluğuna atar. Sıvı dolu boşluğa yayılan nörotransmitter maddeler difüzyon yoluyla postsinaptik hücrenin membranına ulaşır. Membran üzerindeki reseptörlerden (AMPA, NDMA, GABAa, GABAb vb.) nörotransmitter moleküle duyarlı olan reseptör kanalları açılarak moleküllerin postsinaptik hücre içerisine alınması gerçekleşir. Presinaptik nörondan salınan moleküller ekzitator (uyarıcı) özellikte ise; sinaps boşluğunda bulunan Na^+ ve Ca^{+2} iyon yoğunluğunu postsinaptik nöronun iç yoğunluğundan daha fazla arttırarak, hücre içerisine Na^+ , Ca^{+2} iyonlarının ilgili kanallar vasıtasıyla alınmasını sağlar. Postsinaptik nöronda artan Na^+ ve Ca^{+2} iyonları içeride aksiyon potansiyelinin oluşmasını tetikleyerek, spayk iletimini sağlamış olur. Presinaptik nörondan salınan moleküller inhibitör (baskılayıcı) özellikte ise; sinaps boşluğunda oluşan K^+ iyonlarının yoğunluğunun azalmasına, postsinaptik hücre içerisinden boşluğa kanallar aracılığı ile K^+ iyon geçişine sebep olur. Bu durumda da hücre içi elektriksel potansiyel düşerek postsinaptik nöronda hiperpolarizasyona sebep olarak spayk iletimi gerçekleşmiş olur. Nöronların salgıladığı nörotransmitter moleküllerin türleri nöron karakteristikleri ile ilgilidir. Tüm bu olaylar esnasında, presinaptik nörondan salınan nörotransmitterler yerine yenileri de belirli bir süre içerisinde tekrardan hücre tarafından oluşturulmaktadır. Bu çalışmada kullanılan kimyasal sinaps model denklemi şu şekildedir (Koch 1999):

$$I_i^{syn} = \sum_{k=1}^N g_c S_j (V_i - E_{rev}) \quad (3.8)$$

$$S_j = -\frac{S_j}{\tau_{syn}} + \delta(t - t'_j) \quad (3.9)$$

Denklem 3.8'de g_c sinaptik iletkenlik katsayısını, S_j j. nöronun açık reseptör kanallarının değişimini temsil etmektedir. V_i i. nörona ait membran potansiyelini, E_{rev} ise sinaptik boşlukta

bulunan moleküler madde yoğunluğunu ifade etmektedir. g_c katsayısı $[0,1]$ aralığında değer alırken, E_{rev} değeri nöronun V_{init} değeri baz alınarak uyarıcı veya baskılayıcı olma durumuna göre değer alırlar ($V_{init}=0$ için E_{rev} uyarıcı için 70 mV baskılayıcı için -10 mV).

Denklem 3.9, j. Nörona bir spayk geldiğinde S_j , $S_j \leftarrow S_j + 1$ olacak şekilde güncellenmesini ifade eder. τ_{syn} aksi belirtilmedikçe 3 ms olarak alınır.

Elektriksel sinapsta olduğu gibi kimyasal sinaps modeli de NEURON programı içerisinde bulunmaktadır. Oluşturulan hoc dosyasında bağlanmak istenilen hücreler arasına *Netcon* objesi ile istenilen özellikleri belirlenerek bağlantısı kurulur. Aşağıda uyarıcı özellikte olacak şekilde 2 numaralı hücreden 1 numaralı hücreye örnek kimyasal bağlantı oluşturma kodu verilmiştir.

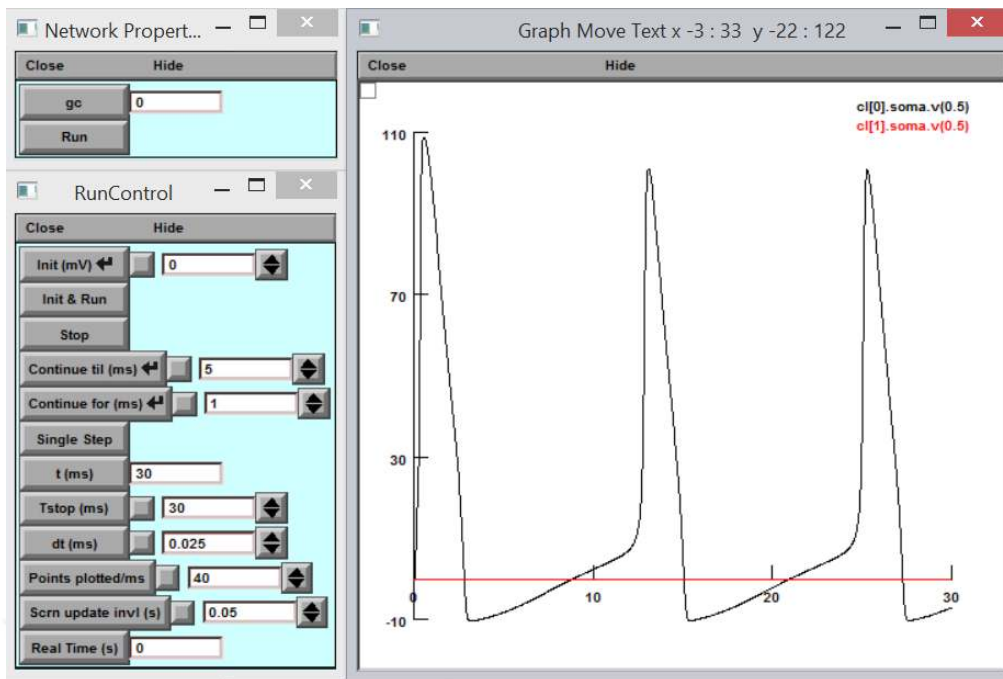
```
cell[2].soma synapse = new ExpSyn(1)
```

```
cell[1].soma cell[2].nclist.append(new NetCon(&v(0.5), synapse, 20, 0.9, 1))
```

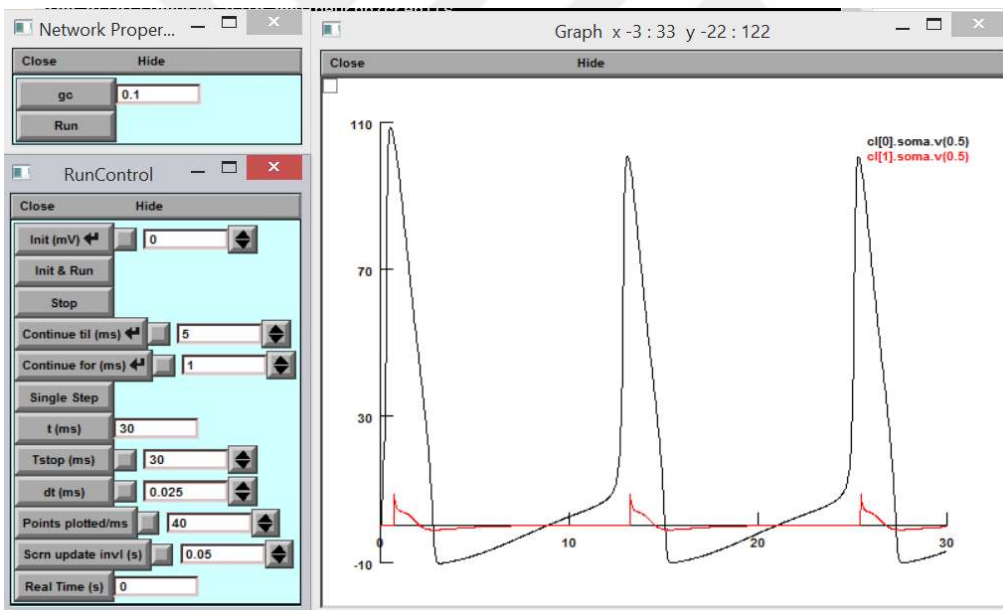
Netcon objesinin aldığı değerler NetCon(&v(0.5), sinaps adı, eşik değeri, gecikme, iletkenlik) şeklindedir. Burada eşik değeri; ateşleme için varsayılan eşik değeri, gecikme; nöronlar arasında bulunduğu varsayılan boşluktan dolayı oluşan iletimin gecikmesini temsil eder (ms olarak). İletkenlik değeri ise; matematiksel modelde yer alan g değerini ifade eder. $\&v(0.5)$ ifadesi ise, sinapsın hücreye bağlı olduğu biyolojik noktayı ifade etmek için kullanılır. 0 ile 1 arası değer alır. Örnekteki 0.5 değeri hücrenin tam orta noktasına bağlı olduğunu gösterir.

ExpSyn mekanizması ile oluşturulan sinapsın $e(E_{rev})$, $\tau(S_j)$ gibi parametreleri dışarıdan verilebilir. Bunun içinse sinaps oluşturulup kimyasal bağ olduğu ifade edildikten sonra; $synapse.e=70$ (istenilen değer) şeklinde değer atanabilir. Buradaki e değeri hücrenin V_{init} değerine ve uyarıcı/ baskılayıcı davranışına göre değişkenlik gösterir (Örneğin $V_{init} = 0$ olan bir nöron uyarıcı özellik gösterecek ise $e=70$ alınmalıdır).

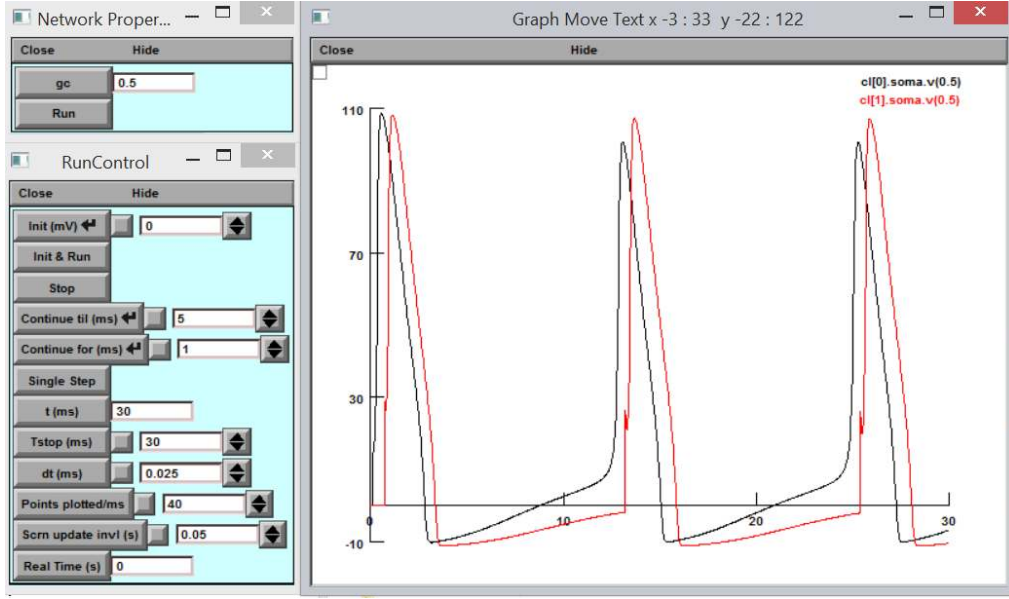
Yukarıda anlatılan mekanizmaların kullanımına örnek olarak NEURON programında iki HH nöronu modellenip, uyarıcı-kimyasal sinaps ile birbirleriyle haberleşmeleri sağlanmıştır. Haberleşmenin gerçekleşip gerçekleşmediğini test etmek için iki nöronun birincisine sabit bir akım verilerek ($I_{ext}=10 (\mu A/cm^2)$) bu nöronun ateşlemesi sağlanmıştır. Daha sonra sinaptik iletkenlik katsayısına bağlı olarak dış uyartım almayan ikinci nöronun davranışları incelenmiştir. İletkenlik değeri değiştirilerek elde edilen nöron davranışları Şekil 3.2’de gösterilmiştir.



(a)



(b)



(c)

Şekil 3.2 Kimyasal bağlı nöronların kimyasal kuplaj katsayısına göre davranışları. Nöronlar arası iletkenlik değeri sabiti (a) $g_c = 0 \text{ mS}$, (b) $g_c = 0.1 \text{ mS}$, (c) $g_c = 0.5 \text{ mS}$.

Şekilde görüldüğü üzere sinaptik iletkenlik katsayısı $g_c=0$ olduğunda, birinci nöron aksiyon potansiyeli iletirken ikinci nöronun membran potansiyelinde hiçbir değişim gözlenmemektedir. Bu durum $g_c=0$ olduğunda iki nöron arasında haberleşmenin gerçekleşmediğini göstermektedir. g_c değeri biraz arttırıldığında ikinci nöronun membran potansiyelinde bir miktar değişim gözlenmiş; fakat oluşan bu potansiyel değişim spayk oluşumu için yeterli gelmemiştir. Bu durum haberleşmenin artık başladığını gösterir. g_c değeri 0.5'e ulaştığında ise ikinci nöronda da spayk oluşumları görülmeye başlanmıştır ki iletişimin tam anlamıyla sağlandığını gösterir.

3.2.3 Tsodyks-Markram Dinamik Sinaps Modeli

Kimyasal sinapsların bir türü olan dinamik sinapsların özelliği, presinaptik nörondan salınan nörotransmitter maddelerin salınımdan sonra yerine yenilerinin sentezlenebilmesi için bir miktar süre gerektiği gerçeğine dayanmasıdır.

Neo-kortikal piramidal nöronlar ile gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda sinaptik iletimde var olan kısa dönem sinaptik plastisite biyolojik gerçekliği matematiksel bir model aracılığıyla ifade edilmiştir (Tsodyks and Markram 1997). Bu modelde, spayk iletimi esnasında presinaptik nöronda bulunan nörotransmitter maddelerin zamana bağlı yoğunluk değişimleri aşağıdaki denklemlerle açıklanmıştır (Tsodyks and Markram 1997):

$$\frac{dx}{dt} = \frac{z}{\tau_{rec}} - U_{SE}x(t_{sp} - 0)\delta(t - t_{sp}) \quad (3.10)$$

$$\frac{dy}{dt} = -\frac{y}{\tau_{in}} + U_{SE}x(t_{sp} - 0)\delta(t - t_{sp}) \quad (3.11)$$

$$\frac{dz}{dt} = \frac{y}{\tau_{in}} - \frac{z}{\tau_{rec}} \quad (3.12)$$

Yukarıdaki denklemlerde kullanılan x , y , z değerleri sırasıyla yenilenen, aktif olan ve aktif olmayan nörotransmitter madde miktarlarını temsil etmektedir. Yani x salıvermeye hazır havuzda bulunan nörotransmitter madde miktarını, y postsinaptik hücrede yer alan reseptörler tarafından hücre içerisine alınan nörotransmitter madde oranını belirtmektedir (Mejias and Torres 2011). z ise modelde standartlaşmayı sağlamak için yardımcı değişken olarak kullanılmaktadır. τ_{rec} zaman sabiti, presinaptik nöron depolarında bulunan ve nörotransmitter salınımında harcanan moleküller yerine yenilerinin oluşturulması için geçen süreyi gösterir. Bu süre kısa-dönem sinaptik depresyon mekanizmasının ne kadar süre ile aktif olduğunu da ifade etmektedir. τ_{in} , postsinaptik nöronda bulunan reseptörlerin duyarsız hale gelme süresini ifade eden zaman sabitidir. Eşitliklerdeki Delta (δ) fonksiyonunun içerisindeki t_{sp} zamanı, presinaptikten postsinaptik nörona gönderilmek istenen spaykın ulaşma süresini ifade eder. Bu modelde, U_{SE} değeri sabit alınarak kısa-dönem sinaptik depresyon mekanizmasını tanımlarken, salınacak nörotransmitter madde miktarı olarak kabul edilir. U_{SE} , presinaptik nöronda meydana gelen spayk sonucunda sinaps boşluğuna salıverilecek olan maksimum nörotransmitter madde miktarını belirtmektedir (Mejias and Torres 2011).

NEURON programında dinamik sinaps modelini gerçeklemek için öncelikle kullanılacak matematiksel modelin denklemlerini içeren point process mekanizması ile bir mod dosyası hazırlanarak oluşturulması gereklidir (Bölüm 2’de mod dosyası oluşturma hakkında detaylı bilgi verilmiştir).

Point process türünde olan bu sinaps modeli; hoc dosyasından çağırılarak oluşturulan hücrelerin sinapslarına eklenmelidir. *NetCon* objesi kullanılarak istenilen hücreler arası bağ kurulabilir. *tmgsyn* adında oluşturulmuş mekanizma aracılığıyla aralarında dinamik bağ kurulan iki nöron için örnek kod parçacığı aşağıda gösterilmiştir:

```
cell[0].soma synapse[0] = new tmgsyn(0)
cell[0].soma cell[1].nclist.append(new NetCon(&v(0.5), synapse[0], 20,0,1))
```

`synapse[0].e = 100`

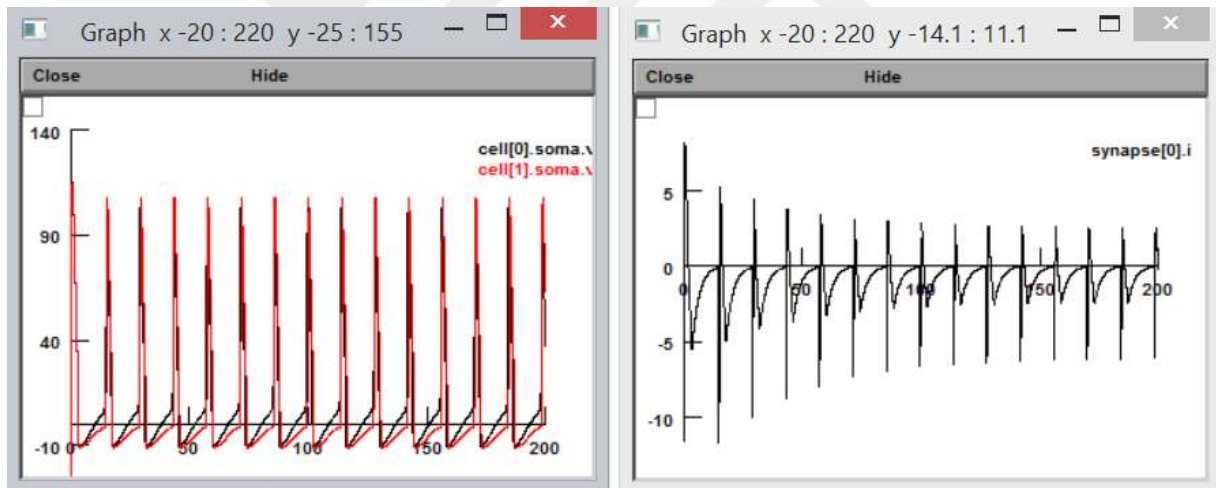
`synapse[0].tau_rec = 200`

`synapse[0].U=0.2`

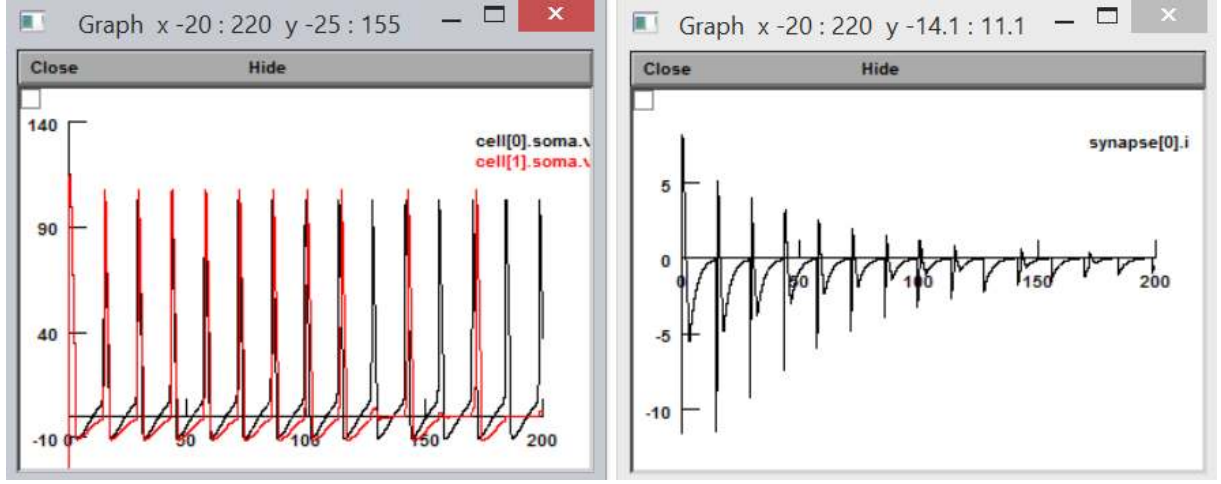
`synapse[0].u0=0`

Örnekte görüldüğü gibi; oluşturulan sinapsın (mod dosyasında belirtilen değerleri için) ilgili değişkenleri hoc dosyasından değiştirilebilmektedir.

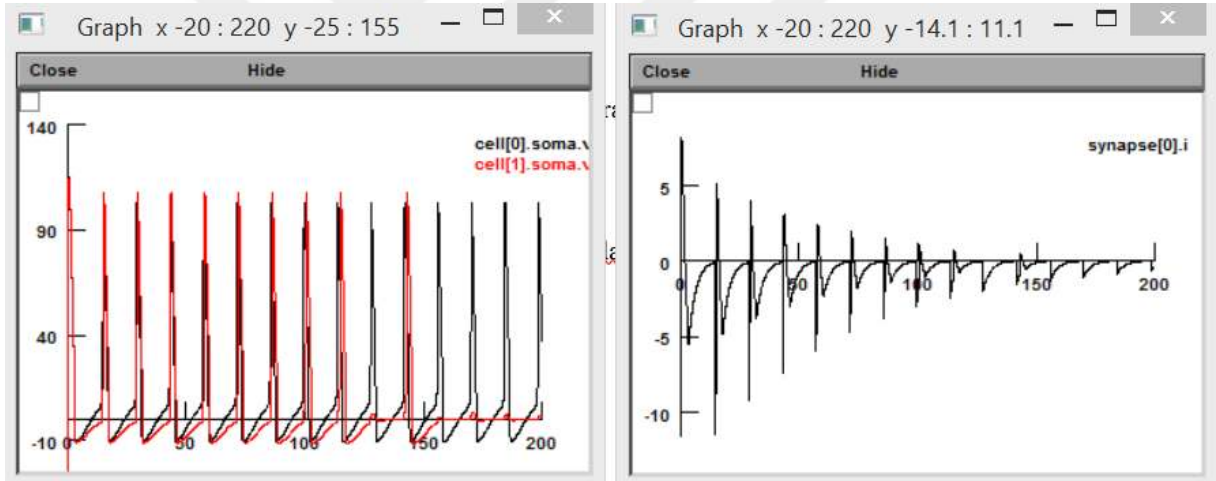
Dinamik sinapsla bağlanmış iki nöron arasında sinaptik bağın τ_{rec} değeri değiştirilerek iletimin nasıl olduğu NEURON programında gözlenmiştir. τ_{rec} değerinin artmasıyla, presinaptik nöronda gerçekleşen salınan nörotransmitter maddelerin yerine yenilerinin sentezlenme süresi uzar. Bu da sürekli uyartım verilen bir nöronda art arda gelişen spaykların iletiminin postsinaptik nörona tam olarak iletilememesi anlamına gelir. İki nöron arasında kısa dönem sinaptik depresyonu temsil eden bu durum NEURON programında simüle edilmiştir. Örnek çalışma sonuçları Şekil 3.3'te gösterilmiştir.



a) Nörotransmitter oluşum süresi $\tau_{rec} = 10$ ms olduğunda sırasıyla; birinci ve ikinci nöronun membran potansiyelleri (solda) ile iki nöron arasındaki sinaptik hatta oluşan akımın zamanla değişimi (sağda).



b) Nörotransmitter oluşum süresi $\tau_{rec} = 1200$ ms olduğunda sırasıyla; birinci ve ikinci nöronun membran potansiyelleri (solda) ile iki nöron arasındaki sinaptik hatta oluşan akımın zamanla değişimi (sağda).



(c) Nörotransmitter oluşum süresi $\tau_{rec} = 10000$ ms olduğunda sırasıyla; birinci ve ikinci nöronun membran potansiyelleri (solda) ile iki nöron arasındaki sinaptik hatta oluşan akımın zamanla değişimi (sağda).

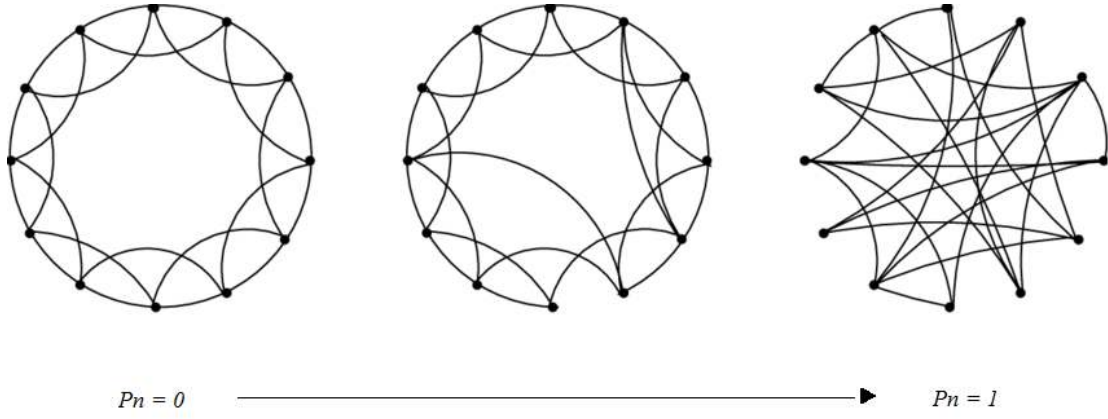
Şekil 3.3 Dinamik sinaps ile bağlı nöronların τ_{rec} değerine göre membran potansiyelleri ile sinaptik akımın değişimi.

3.3 AĞ TOPOLOJİSİ OLUŞTURMA

Nöronlar sinapslar aracılığıyla diğer nöronlarla iletişime geçerek bilgi paylaşımı yapar ve bu bilgileri depo ederler (Abott and Dayan 2001). Gerçekleşen bilgi akışı sırasında kurulan sinaptik bağların önemi büyüktür. Bu akışın sağlanmasının ise belirli bir topoloji üzerine olduğu

varsayılmaktadır. Bu yapı göz önüne alındığında nöron davranışında bulunduğu ağın topolojik yapısının önemli bir etken olduğu anlaşılmaktadır. Son zamanlarda yapılan araştırmalar, ağ topolojilerinin karakteristik yapılarının anlaşılmasına ve öte yandan yeni topolojilerin geliştirilmesine neden olmuştur.

Her nöronun kendinden bir önceki ve bir sonraki nöronla bağlanarak halka haline gelerek oluşturduğu nöronal ağ modeline dairesel ağ adı verilir. Bu ağ yapısında, nöron sayısı kadar sinaptik bağ bulunur. Dairesel ağda bulunan her nöronun; belirli bir k sayısı kadar önceki ve sonraki nörona bağlı olma durumuna ise “Ring Lattice Network (Dairesel Kafes Ağ)” adı verilir. Bu nöronal halka yapısı düzenli bir ağ olarak kabul edilmektedir. Öte yandan nöronlar arası bağların kompleks yapıda olduğu düzensiz ağlar vardır. Bu yapılara ise “Random Network (Rastgele Ağ)” adı verilmektedir. Düzenli ve düzensiz ağlar arasında olan ağların yapılarının ise “Küçük Dünya” teoremine uygunluğu tespit edilmiştir (Watts and Strogatz 1998). Küçük dünya teoremi ilk kez 1967 yılında sosyolog Milgram tarafından ortaya atılmıştır. Teorem üzerine yapılan deneysel bir çalışmada bir kişinin dünyadaki başka bir kişi ile iletişime geçebilmesi için, kurduğu çevre ilişkileri üzerinden yaklaşık 6 farklı kişi aracılığıyla bağlantı kurabileceği ispatlanmıştır. Bu davranış şekli; karmaşık ağların yapılarının açıklanmasında önemli bir adım olmuştur ve bu tür yapılar “Küçük Dünya Ağları (Small World Networks)” ismini almıştır. Literatüre bakıldığında birçok küçük dünya ağı modeli önerildiği görülür. En yaygın olarak kullanılan iki model ise şu şekildedir: (1) Watts-Strogatz yöntemi (Watts and Strogatz 1998): Bu yöntemde dairesel kafes ağ yapısında var olan bağlantılardan, herhangi iki nöron arasındaki bağlantı rastgele seçilir ve seçilen bağlantı kaldırılarak; rastgele seçilen ve arasında daha önceden bağ olmayan iki nöron arasında yeni bir bağlantı oluşturulmaktadır. (2) Newman-Watts yöntemi (Newman ve Watts 1999): Bu yöntemde ise Watts-Strogatz’dan farklı olarak oluşturulan düzenli yapıdaki topolojiden hiçbir bağlantı kaldırılmadan; nöronlar arasında rastgele yeni bağlantılar oluşturulmaktadır. Eklenen yeni bağlantı sayısı M olmak üzere, $P_n = M / (N(N-1)/2)$ olasılık parametresi ağ topolojisini kontrol etmektedir. P_n kontrol parametresi $0 \leq P_n \leq 1$ aralığında değer almakta olup $P_n = 0$ olduğunda dairesel kafes ağ, $P_n = 1$ olduğunda rastgele ağ topolojisi oluşmaktadır. Bu iki değer arasındaki bir değer aralığında ise küçük dünya ağ yapısı elde edilmektedir. Şekil 3.4’te örnek yapılanma gösterilmiştir.



Şekil 3.4 Dairesel Kafes Ağ Modeli (solda), Küçük Dünya Ağ Modeli (ortada), Rastgele Ağ Modeli (sağda)

Kullanılacak olan ağ topolojisine karar verildikten sonra, istenildiği takdirde GUI üzerinden topoloji bilgisi modellenerek sistemde ağ yapısı kurulabilir. Aynı zamanda kullanıcı, modelin algoritmasına göre, nöronal ağ topolojisini hoc dosyası ile oluşturarak da sistemde kullanabilir.

BÖLÜM 4

NEURON PROGRAMI İLE SPAYK SUSMASI FENOMENİNİN İNCELENMESİ

Sinirbilim alanında yapılan çalışmalarda nöronal ağların yalnızca elektriksel veya kimyasal sinapslardan meydana geldiğine dair yaygın bir görüş hakimdir. Bu nedenle bugüne kadar yapılan çoğu araştırma, bu bağlantı türlerinin, senkronizasyon (Bennett and Zukin 2004, Perc 2009) ateşleme düzenlemesi (Sun et al. 2018, Guo et al. 2016), model oluşturma (Horn et al. 2012, Reyes et al. 2015) ve salınımlar (Friedman and Strowbridge 2003) gibi farklı birçok yönden nöronal ağların dinamikleri üzerindeki bireysel katkılarına odaklanmıştır. Özellikle popülasyonların elektriksel aktivitesindeki senkronizasyon olgusunun, algılama, dikkat ve öğrenmeye kadar uzanan süreçlerde önemli role sahip olduğu gösterilmiştir (Engel et al. 2001, Schall 2001, Buzsaki and Watson 2012, Watson and Buzsaki 2015, Womelsdorf and Fries 2007). Ayrıca, Alzheimer, parkinson ve epilepsi gibi hastalıkların patolojik göstergelerinde nöron gruplarının çeşitli formlarda senkronizasyon fenomeni gösterdiği kanıtlanmıştır (Babiloni et al. 2016, Lehnertz et al. 2009, Hammond et al. 2007). Bu nedenle, nöronal senkronizasyonun altında yatan temelleri ve ortaya çıkan sonuçları açıklığa kavuşturmak, nöronal sistemlerinin nasıl çalıştığını kavramada önemli bir adımdır.

Senkronizasyonla ilgili son dönemde ortaya atılan yeni bir popülasyon davranış da “spayk susması” fenomenidir (Gutkin et al. 2001, Gutkin et al. 2004, Dipoppa et al. 2012, Dipoppa et al. 2013, Novikov and Gutkin 2016). Kimyasal sinapslara sahip bir popülasyonda aşırı senkronize davranış sonrasında popülasyondaki aktivitenin tamamen ortadan kaybolması olarak gözlemlenen bu fenomenin, epilepsiye bağlı ani ölümlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Uzuntarla, 2019). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada bu fenomenin varlığı karmaşık ağ topolojisine sahip iki durumlu (bistable) HH nöronlarından oluşan popülasyonlarda gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlarda spayk susmasının elektriksel veya bastırıcı-kimyasal sinapsları içeren nöronal ağlarda ortaya çıkamayacağı, uyarıcı-kimyasal sinapslarla bağlantılı popülasyonlara özel bir durum olduğu gösterilmiştir (Uzuntarla et al. 2019).

Öte yandan, son on yılda görüntüleme çalışmalarından elde edilen bulgular, elektriksel ve kimyasal sinapsların çoğu organizmada sinir sistemindeki aynı fonksiyonel devrelerde sıklıkla birlikte var olduğunu ortaya çıkarmıştır (Pereda 2014). Ayrıca, memelilerin retina (Kuo et al. 2016) ve omurilik (Rash et al. 1996) yapılarında, hipokampal yosunlu liflerde ve inhibe edici internöronlarda (Vivar et al. 2012) elektriksel ve kimyasal bağların bir arada bulunduklarına dair çeşitli bulgular vardır. Şimdiye kadar, yalnızca birkaç çalışma bu tür hibrit popülasyonların dinamikleriyle ilgilenmiştir (Kopell and Ermentrout 2004, Yu et al. 2012, Yılmaz et al. 2013, Borges et al. 2015, Wei et al. 2015, Shi and Xi 2016). Uzuntarla (2019) tarafından yapılan bir çalışmada ise spayk susması fenomeninin hibrit popülasyonda kanal gürültüsü eşliğinde nasıl davranış sergilediği gözlemlenmiştir. Hem senkronizasyonun sinirbilim alanındaki önemi hem de hibrit ağlar üzerine yapılan çalışmaların az sayıda olması göz önüne alındığında spayk susması ile ilgili belirtilen bu çalışmalar öncü niteliktedir.

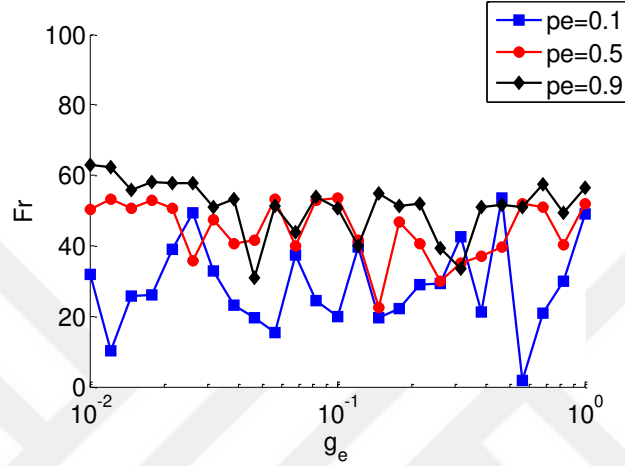
Bu çalışmada spayk susması araştırmalarında kullanılmak üzere NEURON simülatörü ile bu fenomeni gerçekleyen bir yazılım geliştirilmiştir. Geliştirilen yazılım ile daha ileri seviyede yapılabilecek çalışmalara ciddi anlamda hız kazandırılacak olmanın yanında, daha geniş biyofiziksel parametrelerin ilgili fenomene etkileri gözlemlenebilecektir. Bu amaçla HH nöron modeli ile oluşturulmuş nöronların, elektriksel ve uyarıcı-kimyasal sinapsların bir arada bulunduğu, her bir nörona beyaz Gauss gürültüsü eklenerek Watts-Strogatz küçük dünya ağı topolojisine sahip hibrit nöronal ağ modeli kurulmuştur. Nöronların iki durumlu haldeki davranışlarını inceleyebilmek için her nörona $I_{ext} = 6.8 \text{ } (\mu\text{A}/\text{cm}^2)$ harici akım simülasyonlar boyunca verilmiştir.

Yapılan deneylerdeki verilerin her biri ağ modelinin 10 s boyunca çalıştırılması sonucu elde edilmiştir. İstatistiksel doğruluk amacıyla; ilk 1 s hesaba katılmamış, her bir değer için 10 deneme yapılmış ve bu denemelerin ortalaması alınarak ortaya çıkan verilerle grafikler oluşturulmuştur.

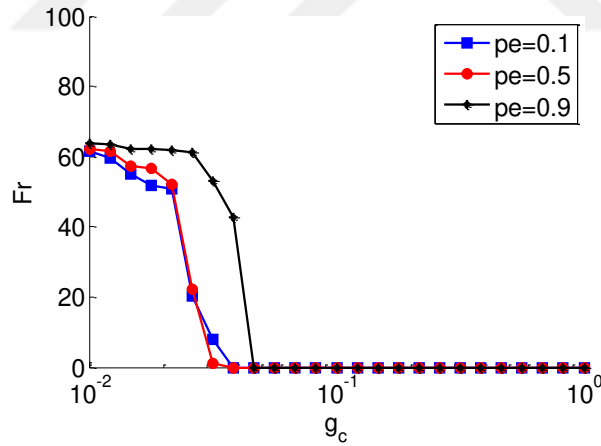
4.1 ELEKTRİKSEL- KİMYASAL BAĞ ORANININ SPAYK SUSMASI FENOMENİNE ETKİSİ

Nöronal ağın sinaptik bağlantı karakteristiğini etkileyen bir parametre olan elektriksel-kimyasal bağ oranı olan P_e değerinin ($P_e=0$ popülasyonda hiç elektriksel bağ olmadığı, $P_e=1$ ise ağdaki tüm sinapsların elektriksel özellikte olduğu anlamına gelmektedir.) değişiminin spayk susması fenomenine etkisi araştırılmıştır. Bunun için P_e değerinin 3 farklı değerinde, sinaptik

bağlantıların kuplaj şiddetine göre popülasyonun ortalama ateşleme oranları (Fr) Şekil 4.1’de incelenmiştir. Şekil 4.1(a)’da görüldüğü gibi kimyasal kuplaj şiddeti sabit olduğunda, elektriksel kuplaj şiddetine göre yine ateşleme oranlarındaki değişim belirli bir aralıkta davranış göstermekte ve bu değişimde elektriksel bağlantı olasılığına göre anlamlı bir fark oluşmamaktadır. Şekil 4.1(b)’de elektriksel kuplaj şiddeti sabit tutularak kimyasal kuplaj şiddetine göre elde edilen grafikte ise P_e değerinin artması ile spayk susması fenomeninin gerçekleşmesi için gereken uyarıcı-kimyasal kuplaj şiddetinin arttığı görülmektedir.



(a)



(b)

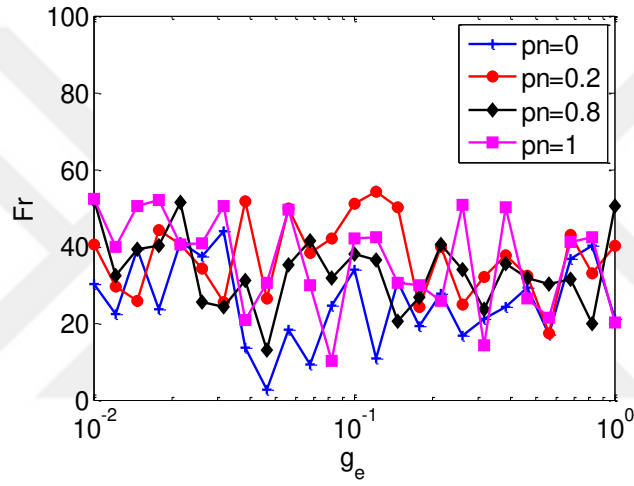
Şekil 4.1 Sinaptik kuplaj şiddetine bağlı olarak nöronal ağın elektriksel bağlantı olasılığının spayk susması fenomenine etkisi a) elektriksel sinaptik kuplaj şiddetine (g_e) göre ateşleme oranları (Fr) ($g_c = 0.024$) b) kimyasal sinaptik kuplaja göre ateşleme oranları ($g_e = 0.5$). Elde edilen sonuçlar için beyaz gauss gürültüsü (D) 0.1, ağ düzensizliği katsayısı (P_n) 0.4 olarak alınmıştır.

NEURON programı ile hızlı biçimde elde edilen bu sonuçlar $P_e=0.5$ değeri için Uzuntarla’nın (2019) yapmış olduğu çalışma ile tutarlılık göstermektedir. Aynı zamanda $P_e=0.9$ değerine

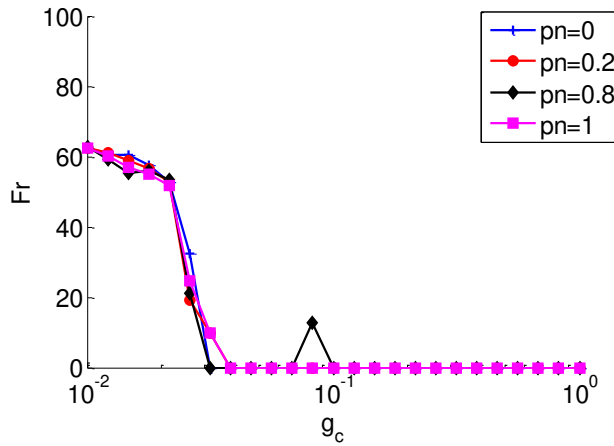
bakıldığındaysa; nöronal ağda bulunan %10'luk uyarıcı-kimyasal sinaps oranının fenomeni gerçeklemek için yeterli olduğu görülmektedir.

4.2 AĞ DÜZENSİZLİĞİNİN SPAYK SUSMASI FENOMENİNE ETKİSİ

Nöronal ağ düzensizliğinin popülasyonun spayk davranışlarında senkronizasyona büyük ölçüde etkisi olduğu yapılan bazı çalışmalar tarafından kanıtlanmıştır (Kwon and Moon 2002). Bu nedenle spayk susması fenomeni üzerindeki etkisi incelenmek üzere, 4 farklı ağ düzensizliği katsayısı (P_n) değeri altında g_e ve g_c kuplaj değişkenlerinin popülasyonun ateşleme oranına (Fr) etkileri Şekil 4.2'de incelenmiştir. Şekil 4.2(a)'da elektriksel kuplaj şiddetine ve Şekil 4.2(b)'de kimyasal kuplaj şiddetine göre elde edilen grafikler görülmektedir.



(a)



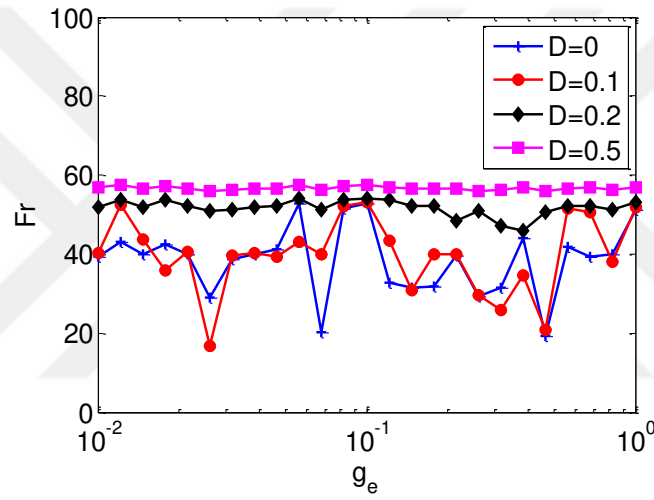
(b)

Şekil 4.2 Sinaptik kuplaj şiddetine bağlı olarak nöronal ağ düzensizliğinin spayk susması fenomenine etkisi a) elektriksel sinaptik kuplaj şiddetine (g_e) göre ateşleme oranları (Fr) ($g_c = 0.024$) b) kimyasal sinaptik kuplaja göre ateşleme oranları (Fr) ($g_e = 0.5$). Elde edilen sonuçlar için beyaz gauss gürültüsü (D) 0.1, elektriksel-kimyasal bağ oranı (P_e) 0.5 olarak alınmıştır.

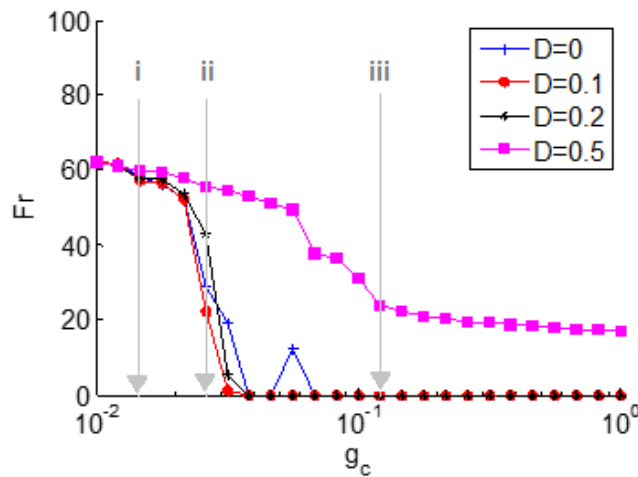
Şekildeki grafikler incelendiğinde, nöronal ağ düzensizliğinin farklı değerleri altında ateşleme oranlarında bariz bir fark olmayıp, birbirine benzer sonuçlar verdiği gözlemlenmiştir. Bu durum nöronal popülasyondaki ağ düzensizliği oranının spayk susması fenomeninde bir etkisi olmadığını ortaya koymaktadır.

4.3 GÜRÜLTÜ ŞİDDETİNİN SPAYK SUSMASI FENOMENİNE ETKİSİ

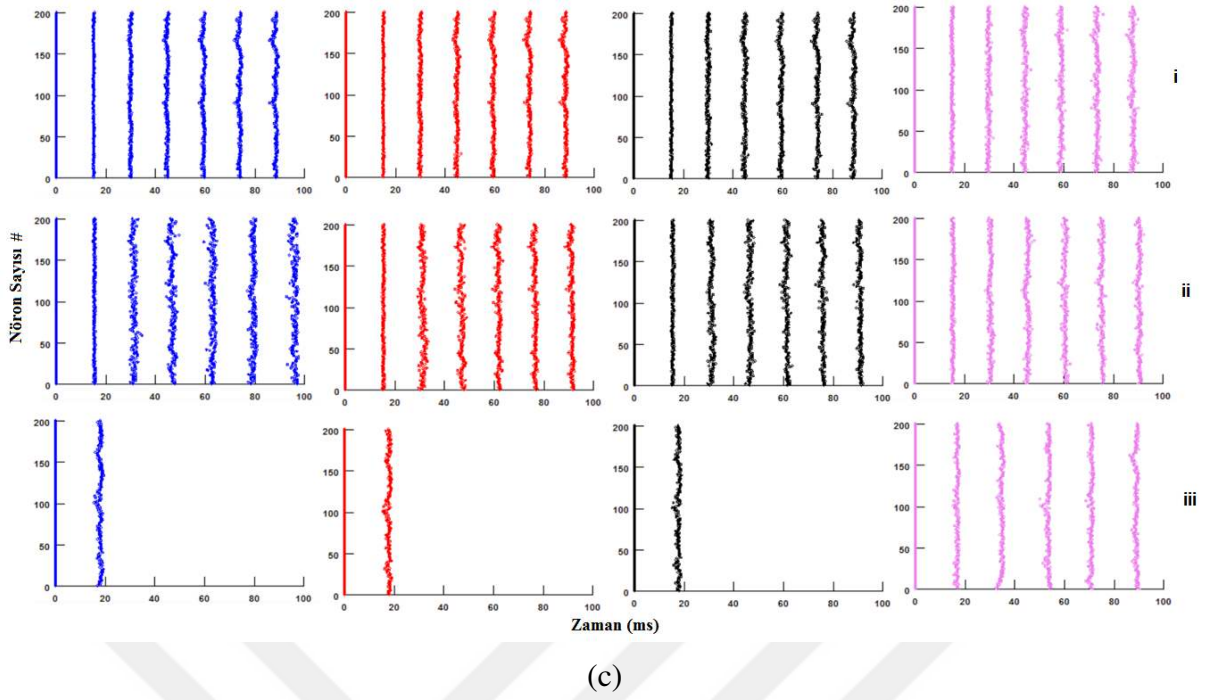
Nöronal ağda kullanılan bir diğer önemli parametre olan gürültü şiddetinin (D) etkilerinin spayk susması fenomenine etkileri araştırılmıştır. Bu amaçla Şekil 4.3'te 4 farklı D değeri altında g_e ve g_c kuplaj katsayılarının değişiminin popülasyonun ateşleme oranına (Fr) etkileri incelenmiştir.



(a)



(b)



Şekil 4.3 Sinaptik kuplaj şiddetine bağlı olarak nöronal ağdaki gürültü şiddetinin artmasının spayk susması fenomenine etkisi a) elektriksel sinaptik kuplaj şiddetine (g_e) göre ateşleme oranları (Fr) ($g_c=0.024$) b) kimyasal sinaptik kuplaja göre ateşleme oranları (Fr) ($g_e=0.5$). c) Soldan sağa doğru $D=0$ için, $D=0.1$ için, $D=0.2$ için, $D=0.5$ için düzenlenmiş, b’de işaretli g_c değerleri anlarındaki ateşleme grafikleri gösterilmiştir. Burada i için $g_c=0.012$, ii için $g_c=0.021$, iii için $g_c=0.1$ ’dir. Elde edilen sonuçlar için ağ düzensizliği katsayısı (P_n) 0.4, elektriksel-kimyasal bağ oranı (P_e) 0.5 olarak alınmıştır.

Şekil 4.3 (a)’ya göre gürültü şiddetinin (D) 0 ve 0.1 değerleri için elektriksel kuplaj şiddetine (g_e) göre anlamlı bir sonuç elde edilememesine rağmen; 0.2 ve 0.5 değerleri için ortalama ateşleme oranında artış ve monoton bir seyir gözlemlenmiştir. Şekil 4.3(b)’ye bakıldığında ise gürültü şiddetinin ilk 3 değerinde hala spayk susması fenomeni izlenirken $D=0.5$ olduğunda bu fenomenin ortadan kalktığı ve daha monoton bir seyir aldığı görülmüştür. Görülen bu davranış Daha iyi anlaşılabilmesi için Şekil 4.3(c)’de, 4.3(b)’de işaretli olan alanlardan, her bir D değeri için popülasyondaki nöronların ateşleme anlarına dair grafiklere yer verilmiştir.

Yapılan bu çalışma ile ağ topolojisindeki farklı parametrelerin, spayk susması fenomenine etkileri NEURON yazılımının hızlı ve esnek yapısı sayesinde kısa süre içerisinde incelenmiştir.

BÖLÜM 5

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Nöronal sistemin temel fonksiyonel birimi olan nöronların en temel özelliği, sinapslar aracılığıyla aralarında iletişim kurmaları ve bilgi aktarımı sağlamalarıdır. Alzheimer, epilepsi ve parkinson gibi hastalıklarda görüntüleme teknikleri ile hastaların nöronal aktiviteleri incelendiğinde, beynin bazı bölgelerindeki nöron popülasyonlarının senkronize davranış gösterdiği tespit edilmiştir. Bu amaçla nöronal sisteme dayalı hastalıklarda bu davranışın temelini bulmak için nöronal ağların dinamiklerinin araştırılması büyük önem taşımaktadır. Nöronların ve popülasyonların dinamiklerini hesaplamak ve analiz etmek için geliştirilen birçok simülatör olmakla beraber, bu çalışmada yaygın kullanımı ve kullanıcıya sağladığı kolaylıklardan dolayı ön plana çıkan NEURON yazılımı incelenmiştir.

NEURON yazılımı nöronların tek bölmeli ya da çok bölmeli olarak modellenmesine ve biyofiziksel özelliklerinin de hesaba katılabilmesi sayesinde deneysel çalışmalara yakın sonuçlar elde etmeyi sağlar. İleri seviye kullanıcılar içinse esnek ve programlanabilir bir yapıya sahip olması sebebiyle tercih edilmektedir. Akım, hücre modeli ve sinaps modeli gibi harici mekanizmaların oluşturulup sisteme kolayca dahil edilebildiği NMODL derleyicisi, nöronların morfolojik ve biyolojik özelliklerinin belirlendiği hoc yorumlayıcısı olmak üzere iki ana birimden oluşan programlama mimarisine dayanmaktadır.

Bölüm 2’de NEURON programlama yapısı, GUI desteği ayrıntılı olarak anlatılmış ve bu yapıların nasıl kullanılacağına dair örnekler verilmiştir.

Bölüm 3’te NEURON simülatörünün kullanımının daha iyi anlaşılabilmesi için literatürde yaygın kullanılan modeller üzerinden örnekler verilmiştir. HH nöron modeli, nöronlar arasında kurulan elektriksel/ kimyasal sinaps yapıları ve ağ topolojisi hakkında model denklemleri verilmiş olup, bu sistemlerin NEURON programında kullanımları örnekleri ile açıklanmıştır.

Bölüm 4’te son yıllarda ortaya çıkan spayk susması fenomeni anlatılmıştır. Bu konuda önemli bir çalışma olan Uzuntarla vd. (2019) çalışması NEURON simülatörü kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapılan çalışmaya ek olarak gürültü, ağ düzensizliği ve elektriksel/kimyasal

bağ oranının fenomene etkisi olup olmadığı araştırılmış olup, gürültünün artmasıyla bu fenomenin etkisini yitirdiği ve ateşlemelerin devam ettiği ortaya konmuştur.

Bu çalışmalar eşliğinde edinilen deneyimler ve yapılan araştırmalar sonucu NEURON simülátörünün özellikleri şu şekilde sıralanabilir;

a. Hızlı çalışma performansı; temel HH nöron modeline akım verilerek aksiyon potansiyelinin meydana geldiği bir çalışma hem Python dilinde hem de NEURON simülátöründe çalıştırılmıştır. Programın sonuçlanması derlenmesi de hesaba katılarak Python'da yaklaşık 12 s sürerken, NEURON programında 3 s' de sonuçlanmıştır. Bu bağlamda kapsamlı sinaptik bağlar ve ağ popülasyonları düşünüldüğünde, oluşacak hız farkı önemli derecede olacaktır.

b. Kolay programlanabilirliği; açık ve anlaşılır sözdizimi sayesinde öğrenimi ve uygulanması kolaydır. Yazılımın mekanizmaların modellenmesi için NMODL yapısını, ayrıntılı erişim için ise hoc yapısını sunması kod satırını ve kompleksliğini en aza indirger. Aynı zamanda içerdiği matematiksel analiz yöntemleri ve kontrol mekanizması sayesinde olası hesaplama hatalarının önüne geçmektedir.

c. Gelişmiş GUI desteği; nöronların morfolojik özellikleri dahil olmak üzere tek bölmeli/ çok bölmeli modellenmesine ve sinaptik bağlantılardan ağ popülasyonları oluşturmaya kadar sağladığı imkanlarıyla ön plana çıkmaktadır.

İleriki çalışmalarda, NEURON yazılımında farklı fenomenler incelenebilir, başka nöron modelleri sisteme dahil edilebilir veya hibrit popülasyona farklı kimyasal sinaps modelleri de eklenerek daha çeşitli bir ağ yapısı elde edilebilir.

KAYNAKLAR

- Babiloni C, Lizio R, Marzano N, Capotosto P, Soricelli A, Triggiani AI, Cordone S, Gesualdo L, Del Percio C** (2016) Brain Neural Synchronization And Functional Coupling In Alzheimer's Disease As Revealed By Resting State EEG Rhythms. *International Journal of Psychophysiology*, 103: 88–102.
- Beaty R E, Kenetb Y N, Christensen A P, Rosenbergd M D, Benedeke M, Chenf Q, Finke A, Qiuf J, Kwapilg T R, Kanec M J, and Silvia P J** (2018) Robust Prediction Of Individual Creative Ability From Brain Functional Connectivity. *Proceedings of the National Academy of Science*, 115: 1087-1092.
- Benhamou L, Cohen D** (2014) Electrophysiological Characterization Of Entopeduncular Nucleus Neurons In Anesthetized And Freely Moving Rats. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8:7.
- Bennett M V L** (1997) Gap Junctions As Electrical Synapses. *J Neurocytol*, 26: 349–366.
- Bennett M V, Zukin R S** (2004) Electrical Coupling And Neuronal Synchronization In The Mammalian Brain. *Neuron*, 41: 495–511.
- Borges F S, Lameu E L, Batista A M, Iarosz K C et al.** (2015) Complementary Action Of Chemical And Electrical Synapses To Perception. *Physica A*, 430: 236–241.
- Bower J M and Beeman D** (1998) *The Book of GENESIS*. 2nd Edition, ISBN:978-1-4612-7224-3, Springer-Verlag, New York, 458 pp.
- Buzsaki G, Watson B O** (2012) Brain Rhythms And Neural Syntax: Implications For Efficient Coding Of Cognitive Content And Neuropsychiatric Disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 14(4) : 345–367.
- Carnevale N T and Hines M L** (2000) Expanding Neuron's Repertoire Of Mechanisms With NMODL. *Neural Computation*, 12 :995-1007.
- Carnevale N T and Hines M L** (2006) *The NEURON Book*. 1st Edition, ISBN:978-0-521-84321-8, Cambridge University Press, New York, 480 pp.
- Dekker J J** (1977) *Identification Of Axon Terminals And Synapses Of Different Fiber Systems In The Brain: EM Autoradiography and EM Degeneration Techniques Compared*. Bronder-Offset, Rotterdam.
- Dipoppa M, Gutkin B S** (2013) Correlations in Background Activity Control Persistent State Stability and Allow Execution of Working Memory Tasks. *Frontiers in Computational Neuroscience*. 7: 139-149.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Dipoppa M, Krupa M, Torcini A, Gutkin B S** (2012) Splay States in Finite Pulse-Coupled Networks Of Excitable Neurons. *SIAM Journal on Applied Dynamical Systems*, 11: 864–894.
- Engel A K, Fries P, Singer W** (2001) Dynamic Predictions: Oscillations And Synchrony in Top–Down Processing. *Nature Reviews Neuroscience*.; 2: 704–716.
- Ermentrout B** (2006) Gap Junctions Destroy Persistent States in Excitatory Networks. *Physical Review E*, 74.
- FitzHugh R** (1961) Impulses And Physiological States in Theoretical Models Of Nerve Membrane. *Biophysical J*, 1:445-466.
- Friedman D, Strowbridge B W** (2003) Both Electrical And Chemical Synapses Mediate Fast Network Oscillations in The Olfactory Bulb. *J Neurophysiol*, 89 (5): 2601–2610.
- Gewaltig M O and Diesmann M** (2002) NEST: An Environment for Neural Systems. *Forschung und Wissenschaftliches Rechnen Beiträge zum Heinz-Billing-Preis*, 58: 43-70.
- Gewaltig M O and Diesmann M** (2007) NEST (NEural Simulation Tool). *Scholarpedia*, 2(4):1430.
- Glover G H** (2011) Overview of Functional Magnetic Resonance Imaging. *Neurosurg Clin N Am.*, 22(2):133-140.
- Goodman D and Brette R** (2008) Brian: A Simulator for Spiking Neural Networks in Python. *Frontiers in Neuroinformatics*, 2:5-13.
- Goodman D and Brette R** (2009) The Brian Simulator. *Frontiers in Neuroscience* 3:192-197.
- Guo D, Chen M, Perc M, Wu S et al.** (2016) Firing Regulation Of Fast-Spiking In- Terneurons By Autaptic Inhibition, *Frontiers in Neuroscience*, 114:3-7.
- Guo D, Perc M, Liu T, Yao D** (2018) Functional Importance of Noise in Neuronal Information Processing, *Frontiers in Neuroscience*, 124.
- Gutkin B S, Hely T, Jost J. Noise** (2004) Delays Onset Of Sustained Firing In A Minimal Model Of Persistent Activity. *Neurocomputing*.; 58-60: 753–760.
- Gutkin B S, Laing C R, Colby C L, Chow C C, Ermentrout G B** (2001) Turning On And Off With Excitation: The Role Of Spike-Timing Asynchrony And Synchrony in Sustained Neural Activity. *Journal of Computational Neuroscience*. 11(2): 121–134.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Hammond C, Bergman H, Brown P** (2007) Pathological Synchronization in Parkinson's Disease: Networks, Models And Treatments. *Trends in Neurosciences*, 30(7): 357–364.
- Hartel C R, Buckner R L** (2006) Utility of Brain Imaging Methods in Research on Aging. In: National Research Council (US) Committee on Aging Frontiers in Social Psychology, Personality, and Adult Developmental Psychology; Carstensen LL, Hartel CR, editors. When I'm 64. Washington (DC): National Academies Press (US).
- Hodgkin A L, Huxley A F** (1952) A Quantitative Description Of Membrane Current And Its Application To Conduction And Excitation in Nerve. *J Physiol*, 117(4):500-544.
- Horn K G, Memelli H, Solomon I C** (2012) Emergent Central Pattern Generator Behavior in Gap-Junction-Coupled Hodgkin-Huxley Style Neuron Model, *Comput. Intell. Neuroscience*, 1–11.
- Izhikevich E M** (2003) Simple Model of Spiking Neurons. *IEEE Transactions on Neural Networks*. 14:1569-1572.
- Kernighan B W and Pike R** (1984). The UNIX System: Program Design in the UNIX Environment. *AT&T Bell Laboratories Technical Journal*, 63(8): 1595-1605.
- Koch C** (1999) Biophysics of computation: Information processing in single neurons. *Oxford University Press*.
- Kohn M C, Hines M L, Kootsey J Y, Feezor M D** (1994). A block organized model builder. *Mathematical and Computer Modelling*. ISSN 0895-7177, 19(6-8) 75-99.
- Kopell N, Ermentrout B** (2004) Chemical And Electrical Synapses Perform Complementary Roles in The Synchronization Of Interneuronal Networks. *PNAS* 101, (43):15482–15487.
- Kuo S P, Schwartz G W, Rieke F** (2016) Nonlinear Spatiotemporal Integration By Electrical And Chemical Synapses in The Retina. *Neuron*, 90 (2):320–332.
- Kwon O, Moon H T** (2002) Coherence Resonance in Smallworld Networks of Excitable Cells. *Phys. Lett. A*, 298:319-324.
- Lehnertz K, Bialonski S, Horstmann MT, Krug D, Rothkegel A, Staniek M, Wagner T.** (2009) Synchronization Phenomena in Human Epileptic Brain Networks. *Journal of Neuroscience Methods*, 183(1): 42–48.
- Leznik E, Llins R** (2005) Role of Gap Junctions in Synchronized Neuronal Oscillations in the Inferior Olive. *J. Neurophysiol*, 94 (4):2447–2456.
- Mejias J F, Torres J J** (2011) Emergence of Resonances in Neural Systems: The Interplay between Adaptive Threshold and Short-Term Synaptic Plasticity. *Plos One*, 6(3).

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Mostaghimi S, Nazarimehr F, Jafari S, Ma J** (2019) Chemical And Electrical Synapse–Modulated Dynamical Properties Of Coupled Neurons Under Magnetic Flow. *Appl. Math. Comput.*, 348:42–56.
- Nagumo J, Arimoto S, and Yoshizawa S** (1962) An Active Pulse Transmission Line Simulating Nerve Axon. *Proc IRE*, 50:2061–2070.
- Newman M E J, Watts D J** (1999) Scaling and Percolation in the Small-world Network Model. *Phys. Rev. E*, 60: 7332-7346.
- Niedermeyer E, Lopes da Silva F H (Ed.)** (1993), Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields. Williams and Wilkins, Baltimore, 131-152.
- Novikov N, Gutkin B** (2016) Robustness Of Persistent Spiking To Partial Synchronization in A Minimal Model Of Synaptically Driven Self-Sustained Activity. *Physical Review E*, 94: 052313.
- Perc M** (2009) Optimal Spatial Synchronization On Scale-Free Networks Via Noisy Chemical Synapses. *Biophys. Chem.* 141:175–179.
- Pereda A E** (2014) Electrical Synapses And Their Functional Interactions With Chemical Synapses. *Nat. Rev. Neuroscience*, 15 (4):250–263.
- Rash J E, Dillman R K, Bilhartz B L, Duffy H S et al.** (1996) Mixed Synapses Discovered And Mapped Throughout Mammalian Spinal Cord, *PNAS*, 93 (9):4235–4239.
- Reyes M B, Carelli P B, Sartorelli J C, Pinto R D** (2015) A Modeling Approach On Why Simple Central Pattern Generators Are Built Of Irregular Neurons, *PLoS One*, 10 (3).
- Schall J D** (2001) Neural Basis Of Deciding, Choosing And Acting. *Nature Reviews Neuroscience*, 2: 33–42.
- Shi X, Xi W** (2016) Synchronization And Rhythm Dynamics Of A Neuronal Network Consisting Of Mixed Bursting Neurons With Hybrid Synapses, *Int. J. Mod. Phys. B*, 30 (16).
- Shimizu K, Stopfer M** (2013) Gap Junctions. *Curr. Biol*, 23:1026–1031.
- Sun X, Perc M, Kurths J, Lu Q** (2018) Fast Regular Firings Induced By Intra- And Inter-Time Delays in Two Clustered Neuronal Networks. *Chaos*, 28.
- Tikidji-Hamburyan R A, Narayana V, Bozkus Z, El-Ghazawi T A** (2017) Software for Brain Network Simulations: A Comparative Study. *Frontiers in Neuroinformatics*, 11:46.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Tsodyks M V, Markram H** (1997). The Neural Code Between Neocortical Pyramidal Neurons Depends On Neurotransmitter Release Probability. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94 (2) 719-723 pp.
- URL-1** < <https://senselab.med.yale.edu/ModelDB/FindBySimulator> >, Ziyaret tarihi: 02.08.2020.
- URL-2** < <https://www.scholarpedia.org/w/images/b/b8/RSnet-GUI.gif> >, Ziyaret tarihi: 02.08.2020
- URL-3** < <https://brian2.readthedocs.io/en/stable/resources/tutorials/index.html> >, Ziyaret tarihi: 02.08.2020
- Uzuntarla M** (2019) Firing Dynamics İn Hybrid Coupled Populations Of Bistable Neurons. *Neurocomputing*, 328-336 pp.
- Uzuntarla M, Torres J J, Calim A, Barreto E .** (2018) Synchronization-Induced Spike Termination in Networks of Bistable Neurons. *Neural Networks*, 110: 131-140.
- Vivar C, Traub R D, Gutierrez R** (2012) Mixed Electrical–Chemical Transmission Between Hippocampal Mossy Fibers And Pyramidal Cells. *Eur. J. Neuroscience*, 35 (1): 76–82.
- Watson B O, Buzsaki G** (2015) Sleep, Memory And Brain Rhythms. *Daedalus*, 144(1): 67–82.
- Watts D J, Strogatz S H** (1998) Collective Dynamics Of Smallworld Networks. *Nature*, 393: 409-410.
- Wei X, Zhang D, Lu M, Wang J, et al.** (2015) Endogenous Field Feedback Promotes The Detectability For Exogenous Electric Signal İn The Hybrid Coupled Population. *Chaos*, 25 (1).
- Wilson M, Bower J M** (1992) Cortical Oscillations And Temporal İnteractions in A Computer Simulation Of Piriform Cortex. *J Neurophysiol*, 67:981-95.
- Womelsdorf T, Fries P** (2007) The Role Of Neuronal Synchronization in Selective Attention. *Current Opinion in Neurobiology*, 17(2): 154–160.
- Yilmaz E, Uzuntarla M, Ozer M, Perc M** (2013) Stochastic Resonance in Hybrid Scale-Free Neuronal Networks, *Physica A* 392 (22):5735–5741.
- Yu H, Wang J, Sun J** (2012) Effects Of Hybrid Synapses On The Vibrational Res- Onance İn Small-World Neuronal Networks, *Chaos*, 22 (3).



ÖZGEÇMİŞ

Hatice Hilal Gürleyen 29.09.1995 yılında Karaman’da doğdu; ilk, orta ve lise öğrenimini Zonguldak’ta tamamladı. 2013 yılında girdiği Anadolu Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği (İngilizce) Bölümünden 2018 yılı Haziran ayında mezun oldu. Aynı yıl Eylül ayında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Elektrik-Elektronik mühendisliği alanında yüksek lisans eğitime başladı. 2016-2018 yılları arasında Anadolu Üniversitesi Açıköğretim Fakültesi- ÖTAG biriminde öğrenci işçi olarak çalıştı. 2020 yılından itibaren başladığı Metasoft Bilgisayar’da Bilgi İşlem Destek Uzmanı olarak halen çalışmaya devam etmektedir.

ADRES BİLGİLERİ:

Adres: Merkez Mah. Eski Ereğli Yolu Caddesi No:275/24

Kozlu / ZONGULDAK

Tel: (+90) 530 372 90 24

E-posta: hhgurleyen@hotmail.com