

NEURON YAZILIMI İLE NÖRON DİNAMİKLERİNİN MODELLENMESİ

Okan ERKAYMAZ

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalında

Bilim Uzmanlığı Tezi

Olarak Hazırlanmıştır

ZONGULDAK

NİSAN 2007

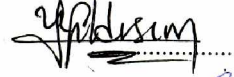
KABUL:

Okan ERKAYMAZ tarafından hazırlanan "NEURON YAZILIMI İLE NÖRON DİNAMİKLERİNİN MODELLENMESİ" başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalında Bilim Uzmanlığı Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir. 17/04/2007

Başkan: Doç.Dr.Mahmut ÖZER (ZKÜ)



Üye : Doç.Dr.Yılmaz YILDIRIM (ZKÜ)



Üye : Y.Doç.Dr.Rıfat HACIOĞLU (ZKÜ)



ONAY:

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. ../../2007



Doç.Dr Mustafa SÖZEN
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

Bilim Uzmanlığı Tezi

NEURON YAZILIMI İLE NÖRON DİNAMİKLERİNİN MODELLENMESİ

Okan ERKAYMAZ

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mahmut ÖZER

Nisan 2007, 69 sayfa

Nöronların fizyolojik yapılarını ve dinamik davranışlarını incelemek üzere geliştirilen bilgisayar yazılımları deneysel çalışmaları desteklemesi açısından önemlidir. L-NEURON, NEUROSIM, NEURON ve GENESIS nöron modellemek için yaygın olarak kullanılan yazılımlardır. Bu çalışmada profesyonel nöron modelleme yazılımlarından biri olan NEURON programı incelenmiştir. NEURON programının algoritmik yapısı, hesaplama yöntemleri ve komut yapısı incelenmektedir. Literatürde nöron dinamiklerini incelemeye kullanılan temel deneyler NEURON programı ile gerçekleştirilmiştir. İyon kanallarının stokastik davranışları NEURON programı ile incelenmiştir. Çalışmada son olarak kortikal nöronların dinamikleri Nokta İletkenlik Modeli kullanılarak incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler :NEURON yazılımı, iyon kanalları, Nokta İletkenlik Modeli, stokastik

Bilim Kodu :609.01.04

ABSTRACT

M.Sc.Thesis

MODELLING OF THE NEURON DYNAMICS WITH THE NEURON SOFTWARE

Okan ERKAYMAZ

Zonguldak Karaelmas University

Graduate School of Nature and Applied Sciences

Department of Electrical and Electronics Engineering

Thesis Advisor: Assoc. Prof. Mahmut OZER

April 2007, 69 pages

Computer softwares developed for examining the physiological structures and dynamical behaviours of the neurons are of importance in terms of supporting the experimental studies. Among them, L-NEURON, NEUROSIM, NEURON and GENESIS are widely used softwares for the neuronal modelling. In this study, NEURON software, one of the professional neuron modelling softwares is examined. Algorithmic structure, computing methods and syntax structure of NEURON program are examined. Basic experiments used for studying the neuronal dynamics in literature are performed by NEURON. The stochastic behaviors of ion channels are examined with NEURON program. Finally, dynamics of the cortical neuronal are examined by using the Point Conductance Model.

Key words :NEURON Software, ion channels, Point Conductance Model, stochastic

Science Code :609.01.04

TEŞEKKÜR

Bu çalışmada bana özveriyle katkıda bulunan, bana her zaman inanan ve çalışma azmimi kendisine borçlu olduğum danışman hocam sayın Doç.Dr.Mahmut ÖZER'e, kortikal nöronlarla ilgili çalışmalarında bana destek olan değerli arkadaşım Arş. Gör. Muhammet UZUNTARLA'ya teşekkür ederim. Ayrıca sevgili eşim Öğr. Gör. Hande ERKAYMAZ'a ve kızım İclal ERKAYMAZ'a da desteklerinden ve sabırlarından dolayı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xii
BÖLÜM 1 GENEL BİLGİLER	1
BÖLÜM 2 NEURON PROGRAMI TANITIMI.....	4
2.1 NEURON PROGRAMI YAPISI.....	4
2.2 NEURON PROGRAMI KAVRAMSAL MODELİ	5
2.3 NEURON PROGRAMI HESAPLAMA MODELİ	6
2.3.1 Kompleks yapılar.....	6
2.3.1.1 Section Yapıları	6
2.3.1.2 Ölçüm Oranı	7
2.3.1.3 Segment Sayısı	8
2.4 NEURON PROGRAMI DERLEYİCİ YAPISI.....	9
2.4.1 NEURON Programında Nmodl Programlama Dili.....	9
2.4.1.1 NEURON Blok Yapısı.....	10
2.4.1.2 PARAMETER Blok Yapısı.....	13
2.4.1.3 UNIT Blok Yapısı.....	13
2.4.1.4 INITIAL Blok Yapısı.....	13
2.4.1.5 BREAKPOINT Blok Yapısı	14
2.4.1.5 DERIVATIVE Blok Yapısı.....	14
2.4.1.5 ASSIGNED Blok Yapısı.....	15

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

Sayfa

2.4.1.6 FUNCTION Blok Yapısı	15
2.4.1.7 PROCEDURE Blok Yapısı	15
2.4.1.9 TABLE Yapısı.....	16
2.4.2 NEURON Programı Grafik Arayüz Yapısı	17
2.4.2.1 File (Dosya) Menüsü.....	17
2.4.2.2 Build (Oluştur) Menüsü	18
2.4.2.3 Tools (Araçlar) Menüsü	18
2.4.2.4 Graph (Grafik) Menüsü.....	19
2.4.2.4 Vector Menüsü	19
2.4.2.5 Window (Pencere) Menüsü	20
BÖLÜM 3 ÖRNEK UYGULAMALAR	21
3.1 DETERMİNİSTİK HODGKIN- HUXLEY NÖRON MODELİ	21
3.1.1 Eşik Uyarıcı Deneyi.....	25
3.1.2 Akım Süre-Genlik İlişkisi Deneyi	27
3.1.3 Refrakter Periyot Deneyi	28
3.1.4 Anot Kesilme Uyarılması Deneyi	30
3.1.5 Zamansal Toplama Deneyi	31
3.1.6 Pasif Membran Deneyi	32
3.1.7 Yinelemeli Aktivite ve Depolarizasyon Bloklanması Deneyi	34
3.1.8 Eşik-Altı Osilasyon Deneyi	36
3.1.9 Sıcaklığın Etkisi Deneyleri	37
3.1.10 Gerilim Kenetleme Deneyi	39
3.2 STOKASTİK NÖRON MODELİ.....	41
3.3 NOKTA İLETKENLİK MODELİ.....	47
3.3.1 Sinaptik Arkaplan Aktivitesindeki Korelasyonun Kortikal Nöronların Cevap Verme Süresine Etkisi.....	54
3.3.2 Korelasyonun Kortikal Nöronun Ateşleme Düzenliliğine Etkisi.....	57

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

	<u>Sayfa</u>
3.3.3 Yüksek ve Düşük İletkenlik Rejiminde Korelasyonun Ateşleme Düzenliliği ve Etkin Bekleme Periyoduna Etkisi	59
BÖLÜM 4.....	64
SONUÇLAR.....	64
KAYNAKLAR.....	66
ÖZGEÇMİŞ.....	69

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
2.1 NEURON programı basit modeli	4
2.2 NEURON programı içerisinde katman 6 neokortikal pramidal nöron hücresi görünümü	5
2.3 NEURON programı içerisinde Kavramsal Model Yapısı.....	5
2.4 Ölçüm Oranının NEURON programında fiziksel modeli.....	8
2.5 Segmentlere ayrılmış section yapıları.....	8
2.6 NEURON programı derleyici yapısı.....	9
2.7 Ana Menü ve Yorumlayıcı Penceresi	17
2.8 NEURON programı file menüsü	18
2.9 NEURON programı build menüsü	18
2.10 NEURON programı tools menüsü.....	19
2.11 NEURON programı graph menüsü.....	19
2.12 NEURON programı vector menüsü.....	20
2.13 NEURON programı window menüsü.....	20
3.1 Hodgkin-Huxley modeli eşdeğer devresi.....	22
3.2 NEURON eşik uyaran deneyi uygulaması.....	25
3.3 Eşik uyaran deneyi membran potansiyeli zamanla değişimi.	26
3.4 Akım süre-genlik ilişkisi deneyi sonuçları, (a) nörona 2ms süreli 1nA DC uyartım, (b) 2ms süreli 1.5 nA DC uyartım, (c) 2ms süreli 2nA DC uyartım, (d) 5ms süreli 1.1nA DC uyartım.....	27
3.5 NEURON refrakter periyot deneyi uygulaması.	28
3.6 Refrakter periyot deneyi sonuçları, (a) 10-15 ms 1 nA akım uygulandığında aksiyon potansiyeli değişimi, (b) 16-20 ms 2 nA akım uygulandığında aksiyon potansiyeli değişimi, (c) Na ⁺ iyonu aktivasyon ve inaktivasyon parametrelerinin değişimi, (d) K ⁻ iyonu aktivasyon parametresi değişimi.	29
3.7 Nöron anot kesilme uyarılması deneyi sonuçları,(a) Membran potansiyeli değişimi, (b) Aktivasyon ve inaktivasyon kapıları m,n,h parametrelerinin zamanla değişimi.	30

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
3.8a Zamansal toplama deneyinde nörona 10-10.2 ms arasında genliği amp=10 nA akım uygulandığında membran potansiyeli zamanla değişimi.	31
3.8b Zamansal toplama deneyinde nörona 10-10.2 ve 11-11.2 ms arasında genlikleri amp=10 nA olan 2 akım uygulandığında membran potansiyeli zamanla değişimi.	32
3.9 Pasif membran membran potansiyeli değişimi, (a) 0-20 ms 5nA uyartım, (b) 10-15 10 nA uyartım.	33
3.10 Yinelemeli aktivite ve depolarizasyon bloklanması deneyi membran potansiyeli zamanla değişimi.	34
3.11 0-50 ms arası 40 nA akım uyandığında çok yüksek genlikli akımın neden olduğu depolarizasyon bloklanması, (a)Sodyum iyonu inaktivasyon kapısı parametresi zamanla değişimi, (b) Potasyum iyonu aktivasyon kapısı parametresi zamanla değişimi, (c) Sodyum iletkenliğinin zamanla değişimi, (d) Potasyum iletkenliğinin zamanla değişimi.	35
3.12 Eşik altı osilasyon deneyi membran potansiyeli zamanla değişimi.	37
3.13 0-20ms 1.1 nA uyartımda sıcaklığın membran potansiyeli değişimine etkisi	38
3.14 Sıcaklık 6.3 ve 12 °C iken sodyum ve potasyum iyonları iletkenliklerinin zamanla değişimleri.....	39
3.15 2-20 ms 50 mV gerilime kenetlenen nöronun sodyum, potasyum ve pasif iyonlarının iletkenliklerinin zamanla değişimi.....	40
3.16 Gerilim kenetleme değişiminin potasyum iletkenliğine etkisi	41
3.17 NEURON programında Markov prosesleri ile tanımlı stokastik sodyum iyon kanalı	42
3.18 NEURON programında Markov prosesleri ile tanımlı stokastik Potasyum iyon kanalı	43
3.19 Chow-White algoritması kullanılarak dışarıdan akım uygulanmaksızın 500ms'lik simülasyon sonucu membran potansiyeli değişimi-1.	44
3.20 Chow-White algoritması kullanılarak dışarıdan akım uygulanmaksızın 500ms'lik simülasyon sonucu membran potansiyeli değişimi-2.	44
3.21 Chow-White algoritması kullanılarak dışarıdan akım uygulanmaksızın 500ms'lik simülasyon sonucu membran potansiyeli değişimi-3.	45

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
3.22 Chow-White algoritması kullanılarak $1 \mu\text{m}^2$ 'lik membran alanında dışarıdan akım uygulanmaksızın 500ms'lik simülasyon sonucu membran potansiyeli değişimi....	45
3.23 Chow-White algoritması kullanılarak $10 \mu\text{m}^2$ 'lik membran alanında dışarıdan akım uygulanmaksızın 500ms'lik simülasyon sonucu membran potansiyeli değişimi....	46
3.24 Chow-White algoritması kullanılarak $50 \mu\text{m}^2$ 'lik membran alanında dışarıdan akım uygulanmaksızın 500ms'lik simülasyon sonucu membran potansiyeli değişimi....	46
3.25 Chow-White algoritması kullanılarak $100 \mu\text{m}^2$ 'lik membran alanında dışarıdan akım uygulanmaksızın 500ms'lik simülasyon sonucu membran potansiyeli değişimi....	47
3.26 Nokta İletkenlik Modeli Biyolojik modeli.	48
3.27 NEURON programı Nokta İletkenlik Modeli deneysel görünümü.....	52
3 28 Nokta iletken modeli global iletkenliklerinin kortikal nöronların ateşleme hızına etkisi	53
3.29 Nöronun cevap verme süresi	54
3.30 Korelasyon katsayısının HC durumunda Nokta İletken Modelinin cevap verme süresine etkisi	55
3.31 Korelasyon katsayısının LC durumunda Nokta İletken Modelinin cevap verme süresine etkisi	56
3.32 Spayklar arası zaman aralığının σ_e ile değişimi: (a) Ortalama CV'nin σ_e ile değişimi, (b) CV'nin standart sapmasının σ_e ile değişimi.	58
3.33 Arkaplan aktivitesinin CV üzerine etkisi:(a) Ortalama CV'nin σ_e ile değişimi, (b) CV'nin dispersiyonunun σ_e ile değişimi, (c) t_R 'nin σ_e ile değişimi.....	60
3.34 Arkaplan aktivitesinin CV üzerine etkisi:(a) Ortalama CV'nin σ_i ile değişimi, (b) CV'nin dispersiyonunun σ_i ile değişimi, (c) t_R 'nin σ_i ile değişimi.....	62

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

V_m	:	membran potansiyeli
C_m	:	membran kapasitansı
I_{inj}	:	dışarıdan uygulanan uyartım
I_m	:	Nokta İletkenlik Modeli maskuranik akım
I_C	:	membran kapasitansı üzerinden geçen toplam akım
I_{Na}	:	sodyum kanalları üzerinden akan toplam sodyum iyon akımı
I_K	:	potasyum kanalları üzerinden akan toplam potasyum iyon akımı
I_l	:	membran üzerinden geçen kaçak akım
E_K	:	potasyum Nernst potansiyeli
E_L	:	kaçak akımlar için Nernst potansiyeli
E_{Na}	:	sodyum Nernst potansiyeli
$\bar{g}_K$	:	maksimum potasyum kanal iletkenliği
$\bar{g}_L$	:	maksimum kaçak iyon iletkenlik
$\bar{g}_{Na}$	:	maksimum sodyum kanal iletkenliği
g_K	:	potasyum kanal iletkenliği
g_L	:	kaçak iletkenlik
g_{Na}	:	sodyum kanal iletkenliği
m, n, h	:	kapı parçacık olasılıkları
τ_n, τ_m, τ_h	:	kapılama hızları
tr	:	Etkin Bekleme Periyodu
α_x	:	x kapı parçacığının ileri yön hız sabiti (x=m, n, h)
λ_{Na}	:	açık sodyum iyonu kanal sayısı

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam ediyor)

λ_K	:	açık potasyum iyonu kanal sayısı
N_{Na}	:	toplam sodyum iyonu kanal sayısı
N_K	:	toplam potasyum iyonu kanal sayısı
σ_e	:	Nokta İletkenlik Modeli için global uyarıcı iletkenliğin standart sapması
σ_i	:	Nokta İletkenlik Modeli için global bastırıcı iletkenliğin standart sapması
τ_i	:	Nokta İletkenlik Modeli için global bastırıcı iletkenliğin zaman sabiti
τ_e	:	Nokta İletkenlik Modeli için global uyarıcı iletkenliğin zaman sabiti
g_{e0}	:	Nokta İletkenlik Modeli için global uyarıcı ortalama iletkenlik değeri
g_{i0}	:	Nokta İletkenlik Modeli için global bastırıcı ortalama iletkenlik değeri
τ	:	nöronun cevap verme süresi

KISALTMALAR

K^+	:	potasyum iyonu
Na^+	:	sodyum iyonu
Cl^-	:	klorür iyonu
H-H	:	Hodgkin-Huxley
CV	:	varyasyon katsayısı (Coefficient of Variation)
$\langle T \rangle$	:	ortalama spike atesleme periyodu
CW	:	Chow-White algoritması
ISI	:	spikelar arası aralık (interspike interval)
HC	:	Nokta İletkenlik Modeli yüksek iletkenlik durumu (high conductance)
LC	:	Nokta İletkenlik Modeli düşük iletkenlik durumu (low conductance)

BÖLÜM 1

GENEL BİLGİLER

Canlıların anatomik yapısındaki sinir sisteminin yapıtaşları nöronlardır. Bu nedenle nöronların modellenmesi ve simülasyonu, nöronal fonksiyonların ve yapıların anlaşılması için büyük öneme sahiptir. Özellikle çok sayıda nörondan oluşan nöron ağlarının ayrıntılı modellenmesi ve simülasyonu, sinir sisteminin fizyolojisinin ve işlevlerinin yapısının anlaşılması bakımından önemlidir. Nöronal modelleme işlemlerinde, nöronlar üzerine yapılmış biyolojik deneysel çalışmalar temel alınmakta, yapılan simülasyonların sonuçlarının literatürde elde edilmiş olan deneysel sonuçlarla örtüşmesi beklenmektedir. Gerçekleştirilen simülasyonların doğruluğu varolan deneysel verilerle test edilmektedir. Simülasyonlar biyolojik olarak deneyi gerçekleştirilemeyen veya kontrolü zor olan deneylerin yazılımsal olarak gerçekleştirilmesini mümkün kılmaktadır (Yamada et al., 1999).

Günümüzde nöron dinamiklerini modellemede NEUROSIM (Revest, 1995), GENESIS'i (Bower and Beeman, 1995), NODUS (De Schutter, 1989) ve NEURON (Hines and Carnavale, 1997) gibi yazılımlar kullanılmaktadır. NODUS yazılımı, nöronlar ve küçük sinir ağlarının fizyolojik davranışlarını modellemek amacıyla tasarımı yapılmış yazılımdır ve sadece Apple Macintosh (TM) bilgisayarlarında çalışmaktadır (De Schutter, 1989). NEUROSIM yazılımı, eğitim amacıyla hazırlanmış olup temel ve orta düzeyde nörofizyoloji eğitimi program setini içermektedir (Revest, 1995). NEURON ve GENESIS, nöronları tek bölmeli yada çok bölmeli nöronları modelleyen aynı zamanda nöron ağlarını fizyolojik olarak gerçeğe yakın modelleyen uzman kullanıcılar için tasarlanmıştır. Ayrıca deterministik, stokastik ve ağ model setlerini bünyelerinde bulundurmaktadırlar. Genesis yazılımı sadece Unix ve türevi işletim sistemleri ortamında kullanılabilirken, NEURON yazılımı Unix, Unix türevi, Ms-Windows ve MAC-OS işletim sistemleri ortamlarında çalıştırılabilir.

De Schutter (1992) literatürdeki nöron dinamiklerini modelleyen yazılımların ayrıntılı karşılaştırmasını ortaya koymuştur. (Brown 1999; 2000) Microsoft Excel çalışma tablolarını kullanarak temel biyolojik nöron dinamiklerinin modellenmesi amacıyla basit bir yöntem sunmuştur. Bu yöntem, çalışma tablosuna anahtar parametrelerin girilmesini ve herhangi bir programlama veya makro dil eklentisi kullanmaksızın denklem kümelerinin çözümüyle basit modellerin simülasyonunun gerçekleştirilmesini kapsamaktadır (Brown 1999; 2000), fakat kompleks modellerin simülasyonuna imkan tanımamaktadır.

Tek bölmeli nöronlar, Özer et al, (2004) tarafından Dephi görsel programlama dili kullanılarak, YALZER isimli bir bilgisayar yazılımı geliştirilerek daha esnek modellenmiştir. Bu yazılım ile tek bölmeli nöron modeli parametreleri daha ayrıntılı olarak tanımlanarak, akım ve gerilim kenetleme deneyleri gerçekleştirilebilmektedir. Ancak YALZER yazılımı tek bölmeli nöron modelini sadece deterministik yapıda simüle etmektedir. Stokastik yapısı ile simülasyon yeteneğine sahip değildir. Son zamanlarda, Cinal et al., (2005) tarafından tek bölmeli nöronları simüle etmek için bir Simulink yazılımı ortaya konmuştur. Hazırlanan benzetim programı ile kullanıcı istenilen nöron modelini kanalların deterministik davranışlarının yanında stokastik davranışlarının da ilave ederek oluşturabilmekte ve modelde diğer nöronlardan kaynaklanan sinaptik gürültünün nöron üzerine etkisini analiz edebilmektedir. Bunun yanında MATLAB GUI (Graphical User Interface) kullanılarak nöron modeline ait parametrelerin kolaylıkla değiştirilebilmesi için bir ara yüz oluşturulmuştur. Kullanıcının GUI arayüzü ile tanımladığı nöron modeli simulink blok diyagramları kullanılarak dt zaman adımlarında beş değişik yöntem kullanılarak modeller sayısal olarak çözülmektedir. Model değişkenlerinin zamana bağlı değişkenlerinin ara yüz yardımıyla grafik çıktıları çok kolay alınmaktadır.

Bu çalışmada NEURON programının özellikleri, yapısı, tek bölmeli ve çok bölmeli nöronların modellenmesinde nasıl kullanılacağı hakkında incelemeler yapılmıştır. NEURON programı, gelişmiş grafik arayüzü ile diğer nöron modelleme yazılımlarından ayrılır, kullandığı HOC (scop) ve NMODL programlama dilleri ile tek bölmeli, çok bölmeli nöron fizyolojisi ve bu fizyoloji kullanılarak nöron ağı modelleri oluşturup kompleks simülasyonlar gerçekleştirebilmekte, ayrıca iyon kanallarını deterministik ve stokastik olarak modelleyebilmektedir. NEURON programının hesaplama işlemcisi birden fazla matematiksel integrasyon yöntemine sahiptir. Bu yöntemler: Crank-Nicholson, Runge-Kutta, ileri ve geri yönlü euler metodlarıdır. (Hines, 1997). NEURON programının

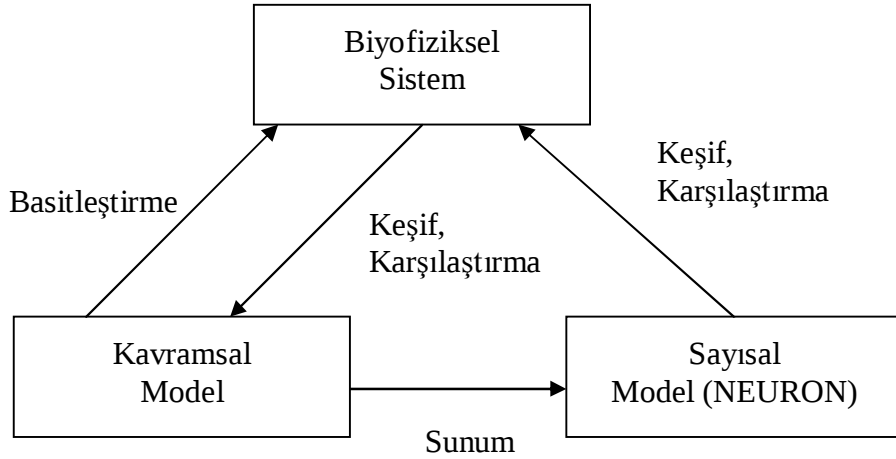
kullandığı numerik metodlar diğer modelleme programlarından daha hızlı ve verimli simülasyonlar gerçekleştirilmesini sağlamaktadır. Programda kullanıcılar için Hodgkin-Huxley metodu hazır olarak sunulur. Bunun nedeni bu model temel alınarak modelleme işlemi yapılmasıdır. NEURON ayrıca kullanıcıların için çok geniş model veri tabanına sahiptir, bu modeller kullanıcılar tarafından istenildiğinde derlenerek özel çalışmalara eklenebilir. Sahip olduğu özellikler nedeniyle uluslararası alanda NEURON programı eğitim amaçlı yada deneysel çalışmalar için yaygın kullanılan yazılımlardan biridir.

BÖLÜM 2

NEURON PROGRAMI TANITIMI

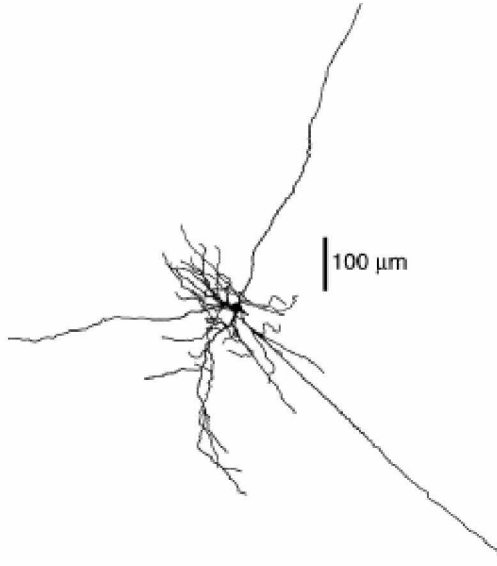
2.1 NEURON PROGRAMI YAPISI

NEURON simülasyon ortamı 1993 yılında M. HINES tarafından ortaya atılmış bir yazılımdır. Bu yazılım kompleks beyin morfolojisi, çoklu kanal tipleri, homojen olmayan kanal dağılımı, iyonik difüzyon ve bilgi iletimi gibi nöron özelliklerini kullanarak tek bölmeli nöron ve nöron ağlarının modellenmesi amaçlanarak hazırlanmıştır. NEURON bu özellikleri kullanarak araştırmacılara deneysel bir ortam sunan ve karmaşık nöron fizyolojisini basit bir yapıyla kontrol edebilen bir araçtır. Şekil 2.1’de NEURON programının basit modeli gösterilmiştir.



Şekil 2.1 NEURON programı basit modeli (Rudolph, 2004).

NEURON’da biyofiziksel sistem: Canlı fizyolojisinde nöronların biyolojik özelliklerini kapsar, örnek olarak nöronu oluşturan temel yapılardan akson, dentrit, soma vb.gibi hücre yapılarının biyolojik özelliklerinin tanımlandığı bölüm olarak adlandırılır. Şekil 2.2’de NEURON programında biyofiziksel sistemi ifade eden yapı gösterilmiştir.

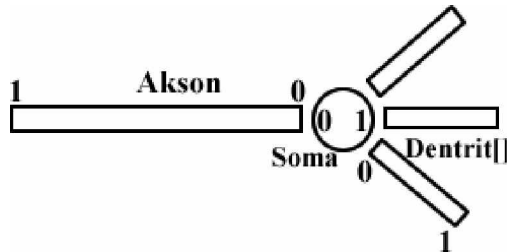


Şekil 2.2 NEURON programı içerisinde katman 6 neokortikal pramidal nöron hücresi görünümü (Contreras, 1997)

Şekil 2.2’de görüldüğü gibi NEURON programı nöron hücrelerini in vivo morfolojik yapılarına benzer şekilde modelleyebilmektedir.

2.2 NEURON PROGRAMI KAVRAMSAL MODELİ

NEURON programı kavramsal model olarak biyofiziksel sistemi daha basit bir şekilde ifade edebilmek için nöron yapılarını silindirik sistemler olarak tanımlamış ve bu yapıda nöron hücresinin her bir yapı taşı farklı bir şekil ile ifade edilmiştir. Şekil 2.3’te NEURON programı içerisinde kavramsal modeli gösteren yapı verilmiştir.



Şekil 2.3 NEURON programı içerisinde Kavramsal Model Yapısı (Carnavale et al, 2006).

Şekil 2.3’te görüldüğü gibi hücrenin soması küre, akson ve dentritler silindirik borular şeklinde modellenmiştir.

2.3 NEURON PROGRAMI HESAPLAMA MODELİ

NEURON programı biyofiziksel nöron yapısını basitleştirip silindirik model yapısına dönüştürür, bu aşamadan sonra matematiksel modeller ve fizyolojik nöron özelliklerinin tanımlanması gelmektedir. Bu yapılar oluşturulurken ilk işlem nöron özellikleri tanımlanmasıdır. Özelliklerin tanımlanması işleminden sonra nöron elektriksel karakteristiğini modellemek için temel matematiksel modeller kullanılır. Bunlardan Hodgkin–Huxley modeli NEURON programının temel aldığı modeldir. Bu model çerçevesinde nöron hücresinin özellikleri tanımlanmaktadır.

2.3.1 Kompleks yapılar

NEURON programı içerisinde biyolojik modelin doğruluğunu sağlamak amacıyla kompleks yapıların hiyerarşisi şeklinde ifade edilen yapılar kullanılmıştır. Bu yapılar: section, Ölçüm Oranı (range), segment Sayısı (nseg) olarak tanımlanmaktadır.

2.3.1.1 Section Yapıları

Nöron hücrelerini oluşturan akson, dentrit, soma yapıları section olarak ifade edilmiştir. Bu yapılar hesaplanan modelde nöron hücrelerini tanımlamak için kullanılır. Aşağıda NEURON programında bir nöron hücresi tanımı gösterilmiştir.

```
Create soma,dend[3],akson
```

```
soma {  
    L=50  
    Diam=200  
    Insert hh  
    gkbar_hh=0.036  
    gnabar_hh=0.12  
    ena=50  
    ek=-77  
}
```

```

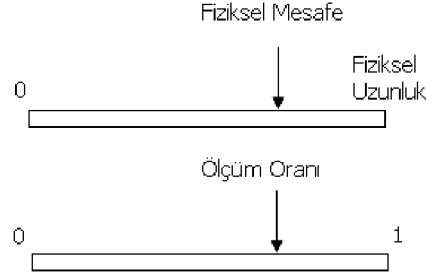
akson{
    L=500
    Diam=50
    Insert pas
    e_pas=-54.3
    g_pas=0.0003
}
For i=0,2 dend[i]{
    L = 200
    diam = 2
    insert pas
    e_pas=-54.3
    g_pas=0.0003
}

```

Bu program bloklarının herbiri bir section olarak ifade edilmiştir. Bu sectionlar içerisinde “L” parametresi nöronu oluşturan ilgili yapının uzunluğunu, “diam” parametresi yapının silindirik çapını göstermektedir. “insert” ifadesi ise aktif yada pasif mekanizmaları modele eklemek için kullanılır. “pas” parametresi nöronun pasif kanallarını ifade eden özelliktir. “insert pas” ifadesiyle kaçak iyonik akım parametreleri nörona eklenmiş olur. “insert hh” ile aktif iyon kanallarını ifade eden Hodgkin-Huxley nöron modelinin özellikleri modele eklenmekte, “gkbar_hh”, “gnabar_hh”, “ena”, “ek” ifadeleri kullanılarak ilgili iyonik akıma ait özellikler değiştirilebilir, “e_pas”, “g_pas” ifadeleri ile kaçak iyonik akımlara ait özellikler değiştirilir.

2.3.1.2 Ölçüm Oranı

Hesaplanacak nöron modeli tanımlama işlemlerinde hücrenin farklı noktalarından ölçüm yapılabilmesi için kavramsal parametre oluşturulmuştur. Bu yapı ile section (bölüm) içerisinde silindirik uzunluk boyunca istenilen noktada matematiksel hesaplama yapılması amaçlanmıştır. Bu ölçüm pozisyonuna “Ölçüm Oranı” denilmektedir. Bu parametrenin alabileceği değer $0 \leq \text{Ölçüm Oranı} \leq 1$ arasında tanımlıdır. Şekil 2.4’te ölçüm oranının fiziksel yapısı gösterilmiştir.

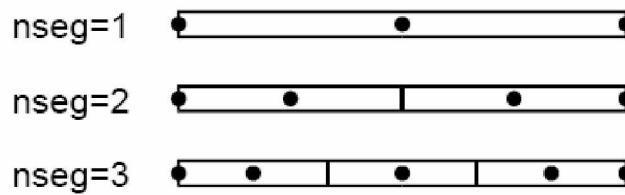


Şekil 2.4 Ölçüm Oranının NEURON programında fiziksel modeli (Carnavale et al, 2006).

Şekilde görüldüğü gibi alınan değerin bulunduğu pozisyonda NEURON programı kablo eşitliklerini kullanarak aksiyon potansiyelini hesaplayacaktır. Örneğin Soma.v(0.5) ifadesi tanımlanan modelin soma yapısının tam ortasında ölçüm yapıldığını gösterirken, Dend.v(1) ifadesi ilgili dentrit yapısının L parametresiyle verilen değerde ölçüm yapıldığını belirtmektedir.

2.3.1.3 Segment Sayısı

NEURON programı silindirik olarak tanımlı section'ları segmentlere ayırarak, aksiyon potansiyeli ve akım değerlerinin matematiksel hesapları sonucu hata değerlerini minimumda tutarak, daha gerçekçi model yapısı oluşturmayı amaçlamıştır. Bu amaçla section tanımı esnasında nseg ifadesi kullanılarak ilgili section'ın parçalara bölünmesi sağlanmıştır. Şekil 2.5'te bir section yapısının segmentlere ayrılmış şekli gösterilmiştir.



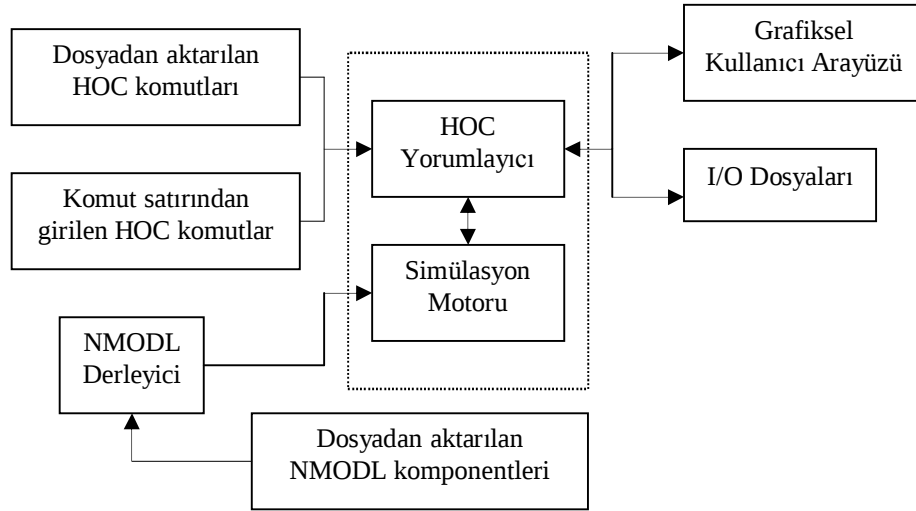
Şekil 2.5 Segmentlere ayrılmış section yapıları (Carnavale et al, 2006).

Şekil 2.5'te görüldüğü gibi ilgili nöron yapısı model üzerinde segmentlere ayrılmaktadır, program üzerinde bu işlem aşağıdaki gibi tanımlanır.

soma nseg=3

2.4 NEURON PROGRAMI DERLEYİCİ YAPISI

NEURON programı C++ ve Java programlama dillerinin temel alınması ile oluşturulmuş bir yazılım ortamıdır. Bu yazılım ortamında 2 seviyede programlama yapılmaktadır. C dili söz dizilimine benzeyen “Powerful command language” olarak isimlendirilen HOC programlama dili ve derleyicisinden oluşmaktadır. Bu dil komut satırından girilerek kullanıldığı gibi “.hoc” dosyaları ile de kullanılmaktadır. NEURON programı bu programlama dilinin yanında, hesaplanan model yapısına harici mekanizma eklenebilmesi için farklı bir derleyiciye sahiptir. Bu derleyici “NEURON Model Description Language” olarak isimlendirilmektedir. Program bu iki farklı dili derlemek için iki ayrı derleyiciye sahiptir. Şekil 2.6’da NEURON programı derleyici yapısı gösterilmiştir.



Şekil 2.6 NEURON programı derleyici yapısı

2.4.1 NEURON Programında Nmodl Programlama Dili

Bu modelleme dili NEURON programına dışarıdan mekanizmalar eklemek, kullanıcı tanımlı nesneler oluşturmak, noktalar arası haberleşme modeli oluşturmak için kullanılan bir yapıdır (Hines and Carnavale,2001). Bu programlama yapısı kullanıcıya aşağıda belirtilen avantajları sağlamaktadır. Arayüz detayları otomatik hazırlanır, birimlerin tutarlılığı kesindir. NEURON çalıştırılması için Kodlar hızlı derlenip, ilişkilendirilir Nmodl'den ötürü kodlar daha modüler ve kısadır. Çok yönlü mekanizmalar formülleri ile tanımlanabilir. Aşağıda pasif klor akımını modelleyen nmodl diline örnek komut bloğu gösterilmiştir.

```

NEURON {
    SUFFIX leak
    NONSPECIFIC_CURRENT i
    RANGE i, e, g
}
PARAMETER {
    g = 0.001 (siemens/cm2) < 0, 1e9 >
    e = -65 (millivolt)
}
ASSIGNED {
    i (milliamp/cm2)
    v (millivolt)
}
BREAKPOINT { i = g*(v - e) }

```

2.4.1.1 NEURON Blok Yapısı

Eklenecek mekanizmanın veya model yapısının NEURON programına nasıl entegre edileceği, kullanıcı tarafından bu yapının değişkenlerine nasıl ulaşılacağını organize eden başlangıç bloğudur. Bu blok yapısında kullanabileceğimiz ifadeler aşağıda gösterilmiştir.

```

NEURON {
    SUFFIX ...
    RANGE ...
    GLOBAL ...
    NONSPECIFIC_CURRENT ...
    USEION ... READ ... WRITE ... VALENCE real
    POINT_PROCESS ...
    POINTER
    EXTERNAL ...
}

```

- SUFFIX: Hesaplanan model içerisinde kablo eşitliklerinde her bir section içerisine tanımlandığı isimle “insert” ifadesi kullanılarak yeni mekanizma eklemek mümkündür. Kullanım biçimi aşağıda verilmiştir.

SUFFIX <isim>

- RANGE: Yeni mekanizma içerisinde “Parameters” ve “Assigned” bloklarında tanımlanan değişkenleri global değişken yapısına dönüştürüp, bu değişkenlerin sectionlar içerisinde farklı değerler almasını sağlamaktadır. Böylece “range” bloğunda tanımlı değişkenlerin her dt zamanında değişimi “hoc” komutlarıyla takip edilebilmektedir. Kullanım biçimi aşağıda verilmiştir.

RANGE <değişken adı>

- GLOBAL: Mekanizma içerisinde ölçülen ve bütün section’larda değişen değişkenler için kullanılır. Kullanım biçimi aşağıda verilmiştir.

GLOBAL <değişken adı>

- NONSPECIFIC_CURRENT : “Breakpoint” veya “Solved” bloklarından ölçülen bir akımın toplam membran akımına eklenerek, iyon konsantrasyonuna doğrudan etki etmeyen akım oluşturmak için kullanılan bir yapıdır. Kullanım biçimi aşağıda verilmiştir.

NONSPECIFIC_CURRENT <akım adı>

- USEION : İyonik akımları kullanan bir modelde; “read” komutu ile her iyonun Nerst denge potansiyeli okunabilmekte ve “write” komutu ile ilgili iyonun akımı modele eklenmektedir. “finititalize()” fonksiyonu “hoc” derleyicisinde iyonun Nerst denge gerilimlerine erişim için kullanılmaktadır. “fadvance()” fonksiyonu da “hoc” derleyicisinde iyonun akımının her dt zaman aralığında hesaplanması için kullanılmaktadır. Valance değeri ise kullanılacak iyonun yükünü ifade eder. Örnek

olarak Ca^{+2} , Na^{+1} , K^{+1} sırasıyla valance değerleri 2,1,1 olarak verilir. Kullanım biçimi aşağıda verilmiştir (Hines et al., 2000).

USEION <iyon adı> READ <iyon parametresi> WRITE <hesaplanacak parametre>
VALENCE <iyon yükü>

- **POINT_PROCESS** : NEURON programında sectionlar içerisine sinapslar, elektrot uyarıcılar vb. gibi seçkin mekanizmaları eklemek amacıyla kullanılan nesnelerdir. Bu mekanizmalar NEURON programı hoc programlama dilinde vector nesnesi gibi kullanılırlar. Kullanım biçimi aşağıda verilmiştir.

POINT_PROCESS <mekanizma adı>

- **POINTER**: Model içerisinde ve hoc program yapısında normal değişkenler gibi kullanılabilen adres tabanlı bir değişkendir. C yazılım dilindeki yapı ile benzerdir.
- **EXTERNAL** : Bir modelin bir değişkeni yada fonksiyonu başka bir model içerisinde kullanılması gerektiğinde bu değişken yada fonksiyonlar extern ifadesiyle tanımlanmalıdır. C yazılım dilindeki yapı ile benzerdir. Kullanımı aşağıda belirtilmiştir.

EXTERN <fonksiyon adı >

2.4.1.2 PARAMETER Blok Yapısı

Bu blok; modele eklenecek mekanizmaların ve kullanıcı tarafından tanımlanan değişkenlerin ifade edildiği bloktur. Bu değişkenler model tarafından değiştirilememektedir. Örnek olarak “celsius”, “area” vb. değişkenlerdir. “Parameter” blok yapısı aşağıda gösterilmiştir.

```
PARAMETER {  
    celsius = 6.3 (degC)  
    dt (ms)  
    gnabar = 120  
    ena = 50 (mV)  
    gkbar = 36  
    ek = -77 (mV)  
    gl = .3 (mho/cm2)  
}
```

2.4.1.3 UNIT Blok Yapısı

Mekanizma içerisinde tanımlı parametrelerin birim karşılıklarının tanımlandığı blok yapısıdır. Aşağıda örnek kullanımı gösterilmiştir.

```
UNITS {  
    (nA) = (nanoamp)  
    (mV) = (millivolt)  
    (umho) = (micromho)  
}
```

2.4.1.4 INITIAL Blok Yapısı

“Breakpoint” blok yapısında hesaplanacak ve “state” bloğunda tanımlı parametrelerinin başlangıç değerlerini almasını sağlar. “finitiaize()” fonksiyonu “hoc” derleyicisinde çağrıldığında ilgili değişkenlerin başlangıç değerlerini ayarlayan bloktur.

2.4.1.5 BREAKPOINT Blok Yapısı

Modelin ana hesaplama bloğudur. “Solve” ifadesiyle alınan zamana bağlı iletkenlik parametrelerini kullanarak akımları hesaplamaktadır. Aşağıda “solve” komutunun kullanımı yapısına ait örnekler verilmiştir.

SOLVE deriv METHOD euler

SOLVE deriv METHOD runge

SOLVE deriv METHOD derivimplicit

Yukarıda tanımlı solve bloğuyla “breakpoint” bloğunun kullanımı aşağıda gösterilmiştir:

```
BREAKPOINT {  
    SOLVE states METHOD cnexp  
     $g = g_{kbar} * n * n * n * n$   
     $ik = g * (v - ek)$   
}
```

2.4.1.5 DERIVATIVE Blok Yapısı

Hazırlanan mekanizma SOLVE ifadesi bir diferansiyel tanım içeriyorsa her dt zamanında “state” bloğunda tanımlı değişkenlerin yeni değerler alması amacıyla kullanılır. Breakpoint bloğu ile birlikte birden çok diferansiyel çözüm yöntemini kullanarak çözüm üretilmektedir. Aşağıda örnek “derivative” bloğu verilmiştir:

```
DERIVATIVE states {  
    rates(v)  
     $m' = ((minf-m)/mtau) + g\_m$   
     $h' = ((hinf-h)/htau) + g\_h$   
     $n' = ((ninfn)/ntau) + g\_n$   
}
```

2.4.1.5 ASSIGNED Blok Yapısı

Program içerisinde tahsis edilen ve elde edilen değişkenlerin tanımlandığı bloktur, bu blokta iki farklı değişken tanımı mevcuttur. Birinci grup değişkenler bütün mekanizmalarda kullanılan v , t , celsius ve iyonik değişkenlerdir. İkinci grup değişkenler ise diferansiyel eşitliklere veya kinetik şemalara bağlı değişkenlerdir. Aşağıda sızıntı akımı için kullanılan mod dosyasında kullanılan “ASSIGNED” bloğu gösterilmiştir.

```
ASSIGNED {  
     $i$  (milliamp/cm2)  
     $v$  (millivolt) }
```

2.4.1.6 FUNCTION Blok Yapısı

Mekanizma içerisinde hesaplanması gereken değişkenler özel fonksiyonlar tanımlanarak hesaplanabilir, özellikle diferansiyel eşitliklerin sonuçlarında değişime uğrayan iyonik parametrelerin her dt anında hesaplanması için fonksiyon tanımı kullanılır. Mekanizma içerisinde fonksiyonun kullanım yapısı aşağıda gösterilmiştir.

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

2.4.1.7 PROCEDURE Blok Yapısı

Prosedürler değer döndürmeyen fonksiyonlardır. Model içerisinde “solve” bloğunda bazı değişkenlerin hesabı için kullanılan hesaplayıcı blok yapısıdır. Burada hesaplanan değişkenler “solve” bloğunda kullanılır. Prosedürlerin mekanizmalar içerisinde kullanımı aşağıda gösterilmiştir.

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

2.4.1.8 KINETIC scheme1,2.. Blok Yapısı

Nöron modellemede iyon kanalları, kimyasal reaksiyonlar, makroskopik markov sıçramaları ve iyonik difüzyon gibi spesifik değişim durumları kinetik şemalar ile anlatılır. Bunun nedeni; her hangi bir parametrenin sonucunun diğer parametreye aktırılması ihtiyacından dolayıdır. NEURON programı bu kinetik şemalar yardımıyla diferansiyel eşitlikleri “geri yönlü euler” yöntemini kullanarak çözmektedir. Blok içerisindeki “~” karakteri kinetik şemada eşitlik tanımlar, “<->” reaksiyon göstergesidir, ileri ve geri reaksiyona girecek reaktörleri tanımlar. Aşağıda örnek kinetic şema gösterilmiştir.

```
KINETIC scheme2 {  
    ~ 2A + B <-> C (k1,k2)  
    ~ C + D <-> A + 2B (k3,k4)      }
```

2.4.1.9 TABLE Yapısı

NEURON programının daha hızlı sonuç elde etmesini sağlayan tanımlardan biridir. Her segment içerisinde değişkenlerin hesaplaması çok uzun zaman almaktadır. Prosedür içerisinde tanımlanmış bir tablo var ise her dt anında hesaplanan değişkenler liste halinde tutulur ve bu prosedür diğer segment içerisinden çağrılıyorsa aynı değerleri kullanarak yeniden hesaplama yapılmaz. “table” yapısının kullanım formu aşağıda gösterilmiştir.

TABLE değişkenler DEPEND bağlı olunan parametre FROM en az TO en fazla WITH tablo ölçüsü

Bu formun örnek kullanımı aşağıda gösterilmiştir.

TABLE minf, mtau, hinf, htau, ninf, ntau DEPEND celsius FROM -100 TO 100 WITH 200

2.4.2 NEURON Programı Grafik Arayüz Yapısı

NEURON programını diğer nöron modelleme programlarından ayıran en önemli özelliği çok yönlü, kullanımı kolay ve değiştirilebilir grafik arayüzüne sahip olmasıdır. NEURON programı “hoc” dosyası çalıştırıldığında ana menü ve yorumlayıcı penceresi gelmektedir. Şekil 2.7’de ana menü ve yorumlayıcı menüsü gösterilmiştir.

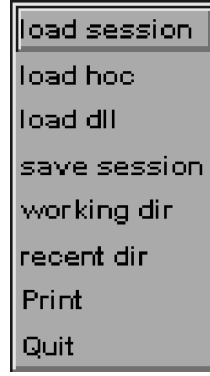


Şekil 2.7 Ana Menü ve Yorumlayıcı Penceresi

Ana menü içerisinde NEURON programını grafiksel kullanımı için gerekli alt bölümler yada menüler bulunmaktadır. Yorumlayıcı penceresinde ise hoc programlama dili ile text olarak komutlar girerek NEURON’u programlayabilmektedir.

2.4.2.1 File (Dosya) Menüsü

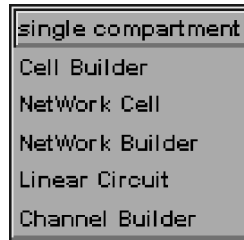
Kullanıcı tarafından hazırlanan .dll, .hoc ve .ses uzantılı oturum dosyalarının modele eklenmesi, hazırlanmış olan modelin grafik ara yüzünün görüldüğü şekli ile kayıt edilmesi, modelin çalıştığı dizin, model grafik ara yüzünün çıktısını ve program çıkış alt yordamlarını barındıran menüdür. NEURON programı File menüsü şekil 2.8’de gösterilmiştir.



Şekil 2.8 NEURON programı file menüsü

2.4.2.2 Build (Oluştur) Menüsü

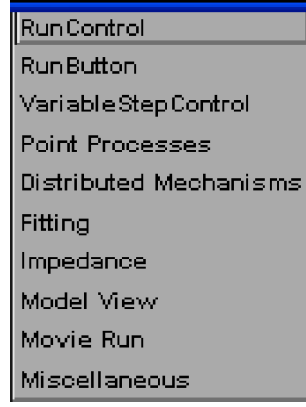
Nöron modelleme yapılarının temel yapı taşlarını oluşturan tek bölmeli nöron özelliklerinin tanımlanması, nöron hücresinin oluşturulması, nöron ağı oluşturma, elektriksel devre modeli oluşturma ve iyon kanallarının tanımlanması gibi uygulamaların grafiksel olarak gerçekleştirildiği bölümdür. Şekil 2.9’da NEURON programı build menüsü gösterilmiştir.



Şekil 2.9 NEURON programı build menüsü

2.4.2.3 Tools (Araçlar) Menüsü

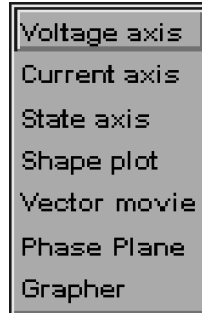
Bu menü kullanılarak programın akış kontrolü, harici mekanizmaların eklenmesi, değişkenlerin adım adım kontrolü yapılır. Oluşturulan mekanizmaların parametre değişimlerinin gözlenmesi, sıcaklık, ekstenel direnç gibi ortam parametrelerinin eklenmesi, harici veriler ve model değişkenlerinin değerleri kullanılarak hazır diferansiyel çözümler yardımıyla grafikler çizdirilebilir. Ayrıca 3D nöron modellerinin eklenmesi ve görünümü, model çalışması esnasında nöronlardaki değişimin hareketli görüntü olarak kayıt edilmesi gibi işlemlerin gerçekleştirildiği bölümdür. Şekil 2.10’da NEURON programı “Tools” menüsü gösterilmiştir.



Şekil 2.10 NEURON programı tools menüsü

2.4.2.4 Graph (Grafik) Menüsü

Kullanıcı tarafından hazırlanan modellerin grafiksel çıktıların alınması için kullanılan bölümdür. NEURON programının etkili bir grafik çizdirme arayüzü bulunmaktadır. Bu NEURON’u diğer nöron modelleme programlarından ayıran bir başka özelliktir. “graph” menüsü ile model parametreleri, akımlar, membran potansiyelleri, değişkenler grafiksel olarak çizdirilebilir. Şekil 2.11’de NEURON programı “graph” menüsü gösterilmiştir.

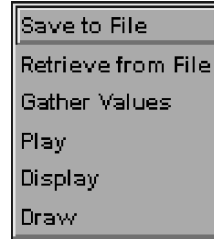


Şekil 2.11 NEURON programı graph menüsü

2.4.2.4 Vector Menüsü

NEURON programı hoc programlama dili içerisinde nesneye yönelik programlama yapılabilmektedir. Bu işlem için nesneler hazırlanmaktadır, NEURON programında kullanıcıların $t=0$ anından simülasyon sonuna kadar geçen sürede hesaplanan veya ölçülen verileri kayıt etmeleri gerekmektedir, bu amaçla NEURON programının tasarımında vector adı verilen bir sınıf ile nesne oluşturmaya imkan verilmiştir, böylece bütün datalar işlenmek için kayıt altına alınabilmektedir. Bu bölümde alınan bir dosyaya aktarma,

dosyadan modele dahil etme, grafiksel vector oluşturma vb. liste iřlemleri gerçekleřtirilmektedir. şekil 2.12’de NEURON programı vector menüsü gösterilmiştir.



şekil 2.12 NEURON programı vector menüsü

2.4.2.5 Window (Pencere) Menüsü

Hazırlanan modellerde kullanılan pencerelerin çıktısının alınması, bilgisayar ekranına yerleşimi, daha sonra tekrar aynı yapıda aabilmek için oturum olarak kayıt edilebilmesi gibi işlemlerin gerçekleştirildiği bölümdür. şekil 2.13’te NEURON programı “window” menüsü gösterilmiştir.



şekil 2.13 NEURON programı window menüsü

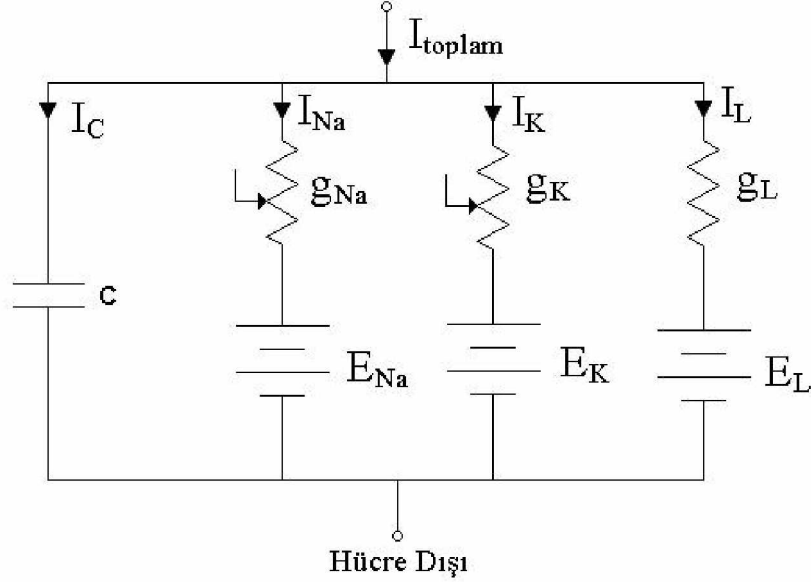
BÖLÜM 3

ÖRNEK UYGULAMALAR

Bu bölümde NEURON programı ile nöron dinamiklerini incelemek üzere gerçekleştirilen örnek uygulamalar sunulmaktadır.

3.1 DETERMİNİSTİK HODGKIN- HUXLEY NÖRON MODELİ

Nöron içerisinde elektriksel sinyallerin oluşmasını araştıran bilim adamlarının özellikle dev mürekkep balığı aksonu üzerinde yaptığı çalışmalarda, hücre membranındaki gerilimin ve bu gerilim farkındaki değişimlerin, membran boyunca meydana gelen iyonik akımlardan kaynaklandığı ortaya konmuştur (Hodgkin-Huxley, 1952). Bu iyonik akımlarda Na^+ ve K^+ iyonlarının etkin rol aldığı ve membran gerilimini daha çok Na^+ iyonlarının etkilediği ortaya konmuştur (Weiss, 1996; Hodgkin-Huxley, 1952). Hodgkin ve Huxley (1952), aksiyon potansiyelinin matematiksel modelini elde ederek ilerleyen yıllardaki elektrofizyoloji alanında yapılan çalışmalara ışık tutmuştur. Hodgkin-Huxley (1952), modelinde membran boyunca üç çeşit iyonik akım mevcuttur. Bunlar: Sodyum (Na^+), potasyum (K^+) ve kaçak akımlardır. Kaçak akımlar klorür, bikarbonat gibi iyonlara ait akımlardır ancak ağırlıklı olarak klorür (Cl^-) iyonu akımlarıdır (Hodgkin-Huxley, 1952). İyonik akımların membrandan geçişi gerilim kapılı iyon kanallarıyla modellenmektedir, Hodgkin-Huxley modeli bu iyonik akımların belirlediği membran gerilim dinamiğini şekil 3.1’de elektriksel eşdeğer devreyle açıklamaktadır.



Şekil 3.1 Hodgkin-Huxley modeli eşdeğer devresi (Rudholp M., 2006).

NEURON programı biyolojik modelden kavramsal modeli oluştururken bu eşdeğer devreyi kullanmaktadır. Bu eşdeğer devrede yer alan her bir kol, iyonik akımlardan birini temsil etmektedir. İlk bileşen olan C, nöron membranının kapasitif etkisini temsil etmektedir ve değeri $\{1 \mu\text{F}/\text{cm}^2\}$ 'dir. g_K , g_{Na} ve g_L , sırasıyla potasyum, sodyum ve kaçak kanal iletkenlikleridir. Kanal iletkenlikleri maksimum kanal iletkenliği ve kanalın açık olma ihtimali ile ifade edilmektedir. Maksimum kanal iletkenliği sabit, kanalın açık olma olasılığı ise zamana ve gerilime bağlı bir değişkendir. Bu nedenle g_K ve g_{Na} değerleri de zamana ve membran gerilimine bağlıdır.

Maksimum kanal iletkenliği, herhangi bir iyonun kanallarının tümü açık olduğunda ortaya çıkan iletkenlik değerine karşılık gelmektedir. g_L ise sabittir. Mürekkep balığı dev aksonu için denge potansiyelleri: $E_{Na}=50 \text{ mV}$, $E_K= -77 \text{ mV}$ ve $E_L=-49 \text{ mV}$ olarak tanımlanmıştır (Fox-Lu, 1994). Bu değerler, şekil 3.1'deki eşdeğer devrenin her bir kolundaki iyonik akımın yönü için birer eşik oluşturur. Yani membran gerilimi, bir koldaki Nernst potansiyelinden büyükse hücre içinden dışına doğru, küçükse hücre dışından içine doğru bir iyonik akım akmaktadır. Şekil 3.1'deki eşdeğer devreden toplam I_m akımı için aşağıdaki eşitlik bulunur:

$$C \frac{dV(t)}{dt} = -I_m(t) \quad (3.1)$$

$$I_m(t) = g_{Na}(t)(V(t) - E_{Na}) + g_K(t)(V(t) - E_K) + g_L(t)(V(t) - E_L) \quad (3.2)$$

Bu denklemde g_{Na} sodyum iyon kanalı iletkenliğini ifade eder, bu değer membran gerilimine bağlı büyüklüktür ve gerilime bağlı modellenmiştir. Potasyum kanal iletkenliği aşağıdaki eşitlikte görüldüğü gibi 4. dereceden bir katsayı ile ifade edilir:

$$g_K(V, t) = \bar{g}_K n^4(V, t) \quad (3.3)$$

Bu ifadede $\bar{g}_K$ potasyum kanalının birim alandaki maksimum iletkenlik değeri, n değeri ise zamana ve gerilime bağlı olarak t zamanda açık olan potasyum kanal sayısının oranı veya kanalın açık olma olasılığını ifade etmektedir. Bu modelde n parametresinin zamana göre değişim ifadesi aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \quad (3.4)$$

Birinci dereceden diferansiyel denklemde $\alpha_n(V)$ ve $\beta_n(V)$ gerilime bağlı hız fonksiyonlarıdır. Bu değerler potasyum kanalının kapalı durumdan açık duruma veya açık durumdan kapalı duruma geçme hızlarını ifade etmektedir. Bu tanımlara benzer şekilde sodyum iyonu için de denklemler tanımlanmıştır. Sodyum kanalı zamana bağlı iletkenlik ifadesi g_{Na} aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

$$g_{Na}(V, t) = \bar{g}_{Na} m^3 h(V, t) \quad (3.5)$$

Bu denklemde $\bar{g}_{Na}$ sodyum iyonunun birim alandaki maksimum iletkenlik değerini, m sodyum iletkenliğinin aktivasyon katsayısını, h parametresi ise sodyum iyonunun inaktivasyon katsayısını ifade etmektedir. Zamana bağlı bu parametrelerin değişim denklemi ise aşağıdaki gibi ifade edilmektedir:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m \quad (3.6)$$

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

Diferansiyel denklemlerinde m, h, n parametrelerinin çözümü için başlangıç değerlerine ihtiyaç vardır. Bu değerler aşağıda belirtilen denklemle hesaplanmaktadır:

$$x_{\infty} = \frac{\alpha_x}{\alpha_x + \beta_x} \quad x : m, h, n \quad (3.8)$$

NEURON programında m, n, h parametrelerinin değişiminde rol oynayan α , β hız fonksiyonları aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

$$\alpha_n = \frac{0.01(V + 55)}{1 - e^{\frac{-(V+55)}{10}}} \quad (3.9)$$

$$\beta_n = 0.125e^{\frac{-(V+65)}{80}} \quad (3.10)$$

$$\alpha_m = \frac{0.1(V + 40)}{1 - e^{\frac{-(V+40)}{10}}} \quad (3.11)$$

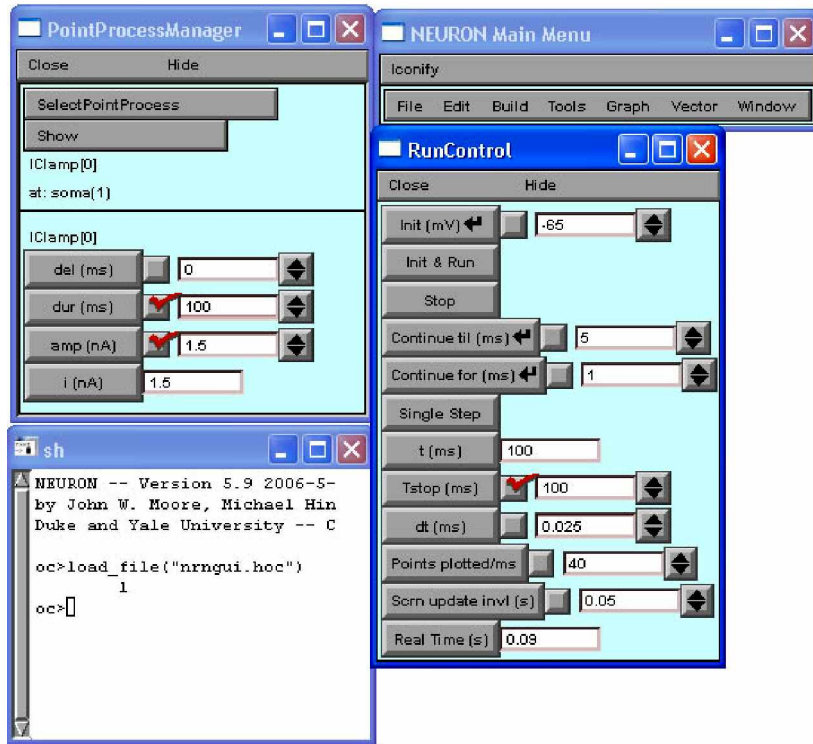
$$\beta_m = 4e^{\frac{-(V+65)}{20}} \quad (3.12)$$

$$\alpha_h = 0.07e^{\frac{-(V+65)}{20}} \quad (3.13)$$

$$\beta_h = \frac{1}{1 + e^{\frac{-(V+35)}{10}}} \quad (3.14)$$

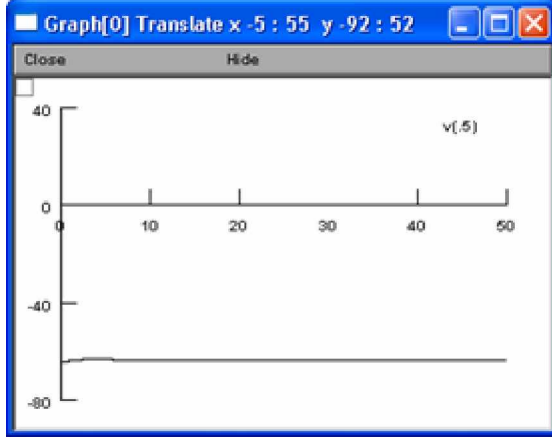
3.1.1 Eşik Uyarıcı Deneyi

Tek nöron hücresi üzerinde yapılan deneylerde, nöron hücresinin aksiyon potansiyeli üretebilmesi için bir eşik değeri geçmesi gerektiği belirlenmiştir. Bu deneyde dışarıdan uygulanan farklı DC akımlar ile hücrenin aksiyon potansiyeli üretimi gözlemlenmiştir. NEURON programında bu deneyi gerçekleştirmek için “PointProcess” bölümünden “IClamp” sekmesi seçilip, modele uygulanacak akımın başlangıç zamanı, süresi ve şiddeti seçilir, sonra “RunControl” penceresinden “init & Run” butonuna basılarak program çalıştırılır, kullanıcıların çıktı olarak görmek istediği grafikleri “Graph” menüsü altında seçilen bölümler yardımıyla yapar. Bu seçilen bölümlerde açılan “Graph” pencerelerinde “Plot What?” özelliği kullanılarak nöron hücrelerinin hangi parametresi çizdirilmek isteniyorsa seçilebilmektedir. Şekil 3.2’de NEURON eşik uyarıcı deneyi uygulaması gösterilmiştir.

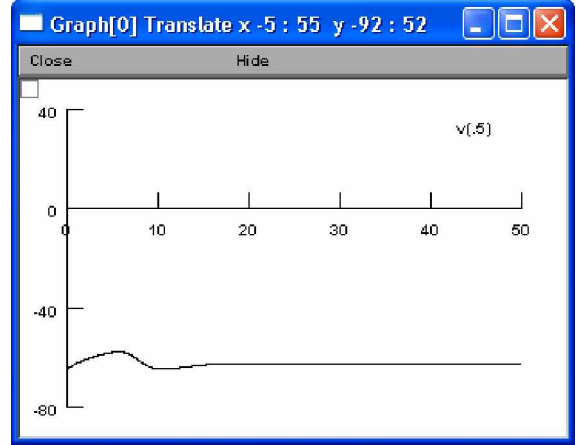


Şekil 3.2 NEURON eşik uyarıcı deneyi uygulaması

Hazırlanan uygulama üzerinde DC akım parametreleri değiştirilerek aksiyon potansiyeli gözlemlenmiş ve grafikler şekil 3.3’te gösterilmiştir.

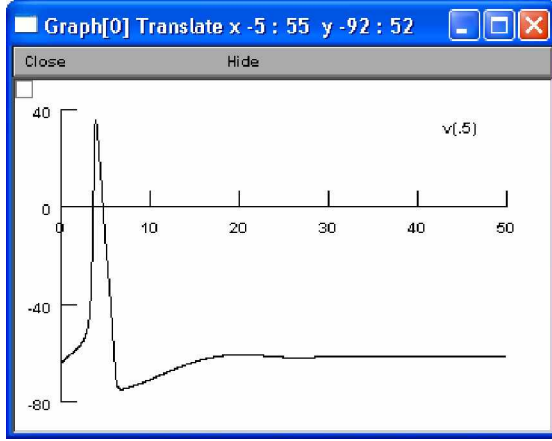


(a) amp=0.5 nA

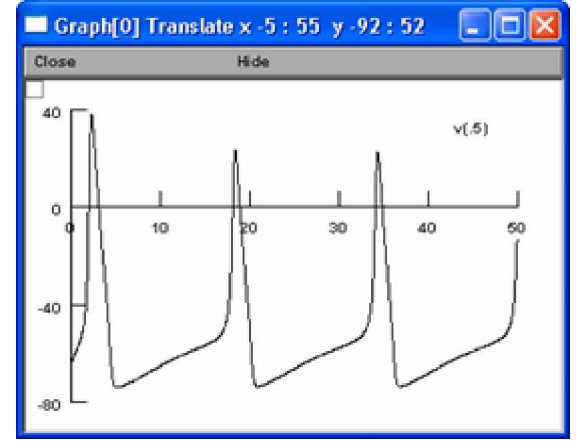


(b) amp=1 nA

Şekil 3.3 Eşik uyaran deneyi membran potansiyeli zamanla değişimi.



(c) amp=1.5 nA



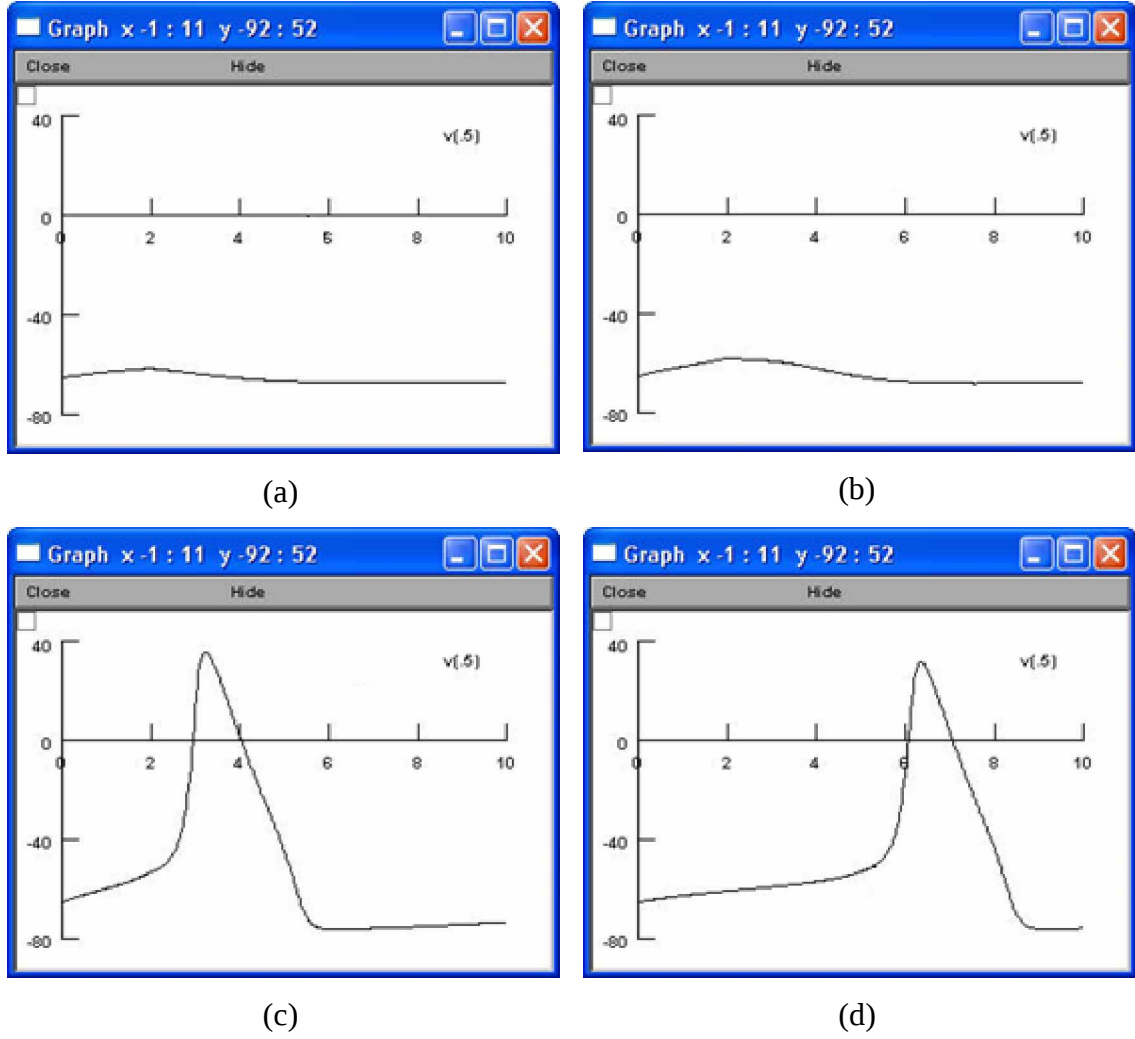
(d) amp=3 nA

Şekil 3.3 (devam ediyor).

Hazırlanan modelde “IClamp” bölümünde akım genliği (amp) 0.5 nA yapıldığında dalgalanma olmakta ancak aksiyon potansiyelinin oluşmadığı şekil 3.3a’daki gibi gözlemlenmektedir. Akım genliği 1nA yapıldığında dalgalanmanın daha çok artmasına karşılık aksiyon potansiyeli oluşmadığı şekil 3.3b’de gösterilmiştir. Akım genlik değeri 1.5 nA alındığında hücre ateşlemiş ve 1 adet aksiyon potansiyeli oluştuğu şekil 3.3c’de gösterilmiştir, yani uyarımın akım genliği aksiyon potansiyelinin eşik değerinin aşılmasına yeterli gelmektedir. Şekil 3.3d’de akım genlik değeri 3nA alındığında 4 spayk oluşmuş, nöron uyarım süresince eşik değerini aşan bir davranış sergilemiştir.

3.1.2 Akım Süre-Genlik İlişkisi Deneyi

Nöronları uyarmada kullanılan akım darbeleri genlik ve süreleri ile ifade edilmektedir. Bu deneyi gerçekleştirmek için 10 ms'lik bir simülasyon için DC akım enjekte edilecektir. NEURON programında "IClamp" seçilmiş, "IClamp" prosesinde başlangıçtan itibaren 2 ms süreli sırası ile değeri 1 nA/cm², 1.5 nA/cm² ve 2 nA/cm²'lik DC akımlar enjekte edilmiştir. Son olarak 5 ms süreli 1.1 nA/cm²'lik DC akım enjekte edilmiştir. Elde edilen sonuçlar şekil 3.4'te gösterilmiştir.



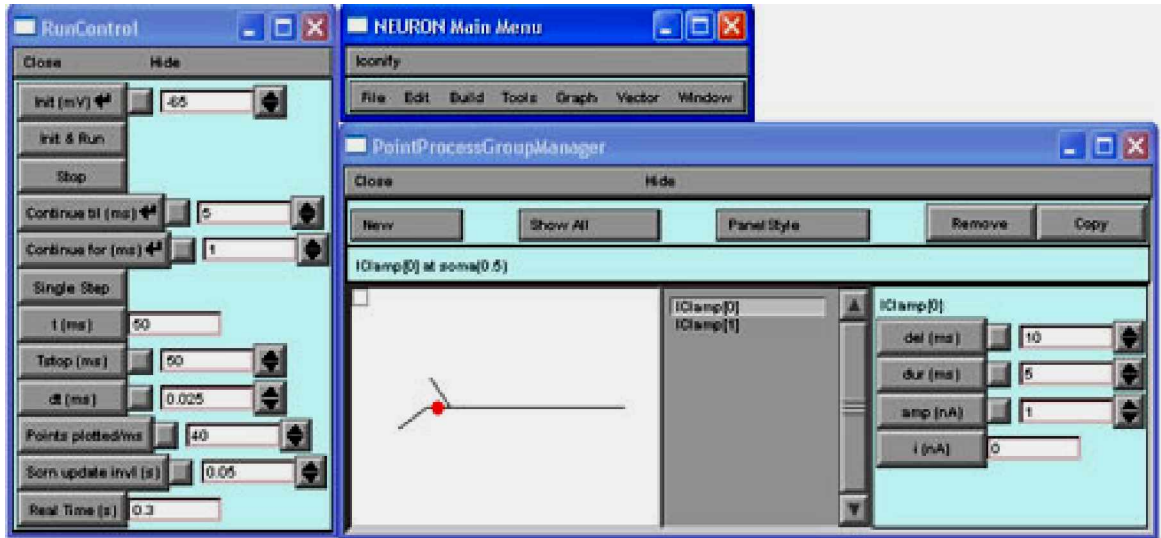
Şekil 3.4 Akım süre-genlik ilişkisi deneyi sonuçları, (a) nörona 2ms süreli 1nA DC uyarım, (b) 2ms süreli 1.5 nA DC uyarım, (c) 2ms süreli 2nA DC uyarım, (d) 5ms süreli 1.1nA DC uyarım.

Şekil 3.4a'da görüldüğü gibi 2 ms 1nA kısa süreli düşük genlikli akım uygulandığında nöron eşik gerilimini geçememiş ve ateşleyememiştir. 2 ms 1.5nA akım uygulandığında da nöronun eşik gerilimini geçemediğinden dolayı ateşleyemediği şekil 3.4b'da gösterilmiştir.

2 ms'lik zaman değıştirilmeden akım genliğı 2 katına çıkarılıp 2nA yapıldığında nöronun eşik gerilimini geçerek ateşlediğı şekil 3.4c'de gösterilmiştir, DC akım süresi 5 ms yapılp akım 1.1nA aldığında da nöronun ateşlediğı şekil 3.4d'de gösterilmiştir. Sonuç olarak nöronun ateşleyebilmesi için uygulanması gereken akım ile süre arasında ters orantı bulunduğı görölmektedir.

3.1.3 Refrakter Periyot Deneyi

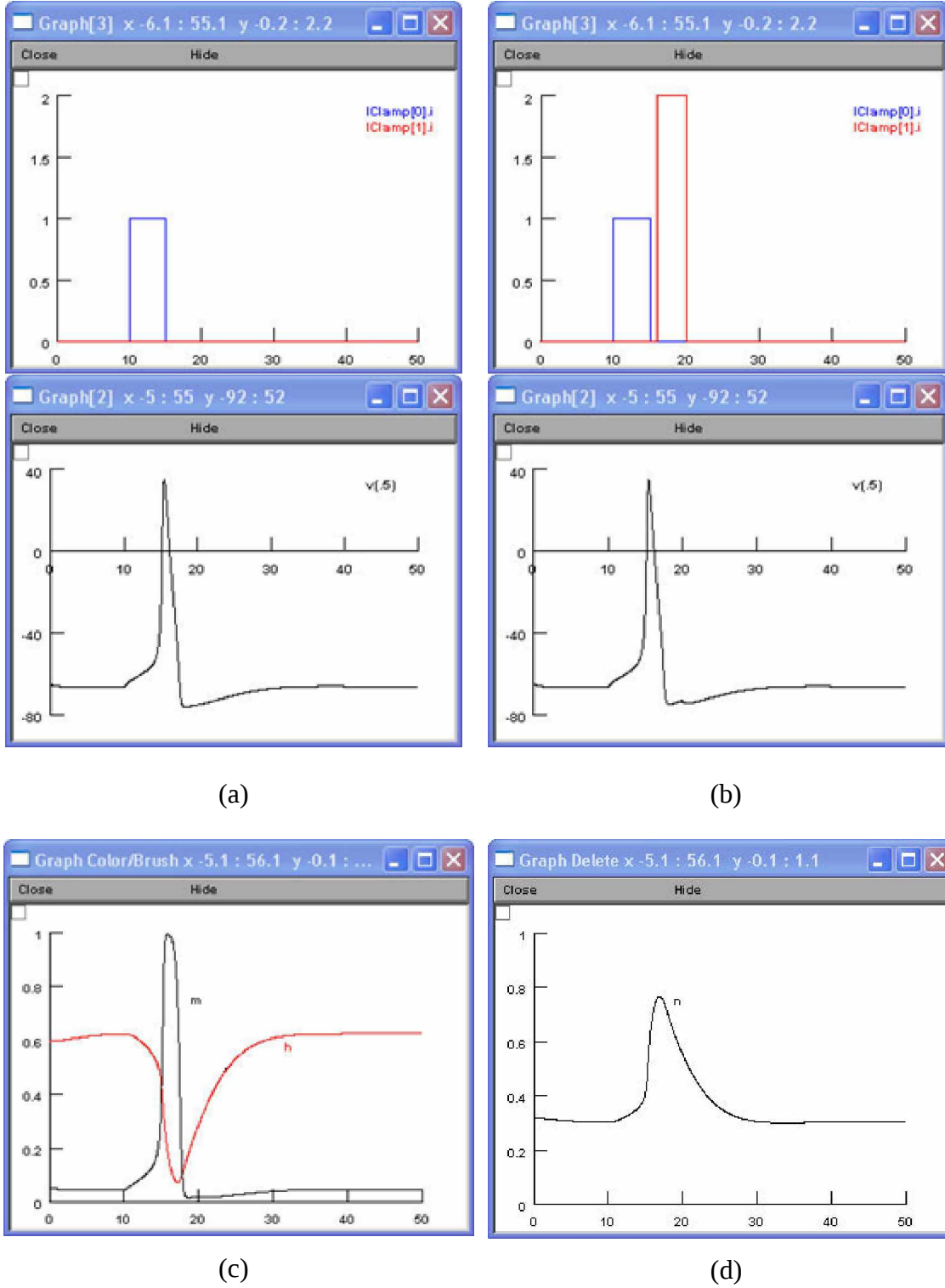
Nöron hücresi yapısal olarak bir noktada aksiyon potansiyeli oluşurken, ikinci bir uyarın varlığında şiddeti ne olursa olsun, bu noktada aynı anda bir başka aksiyon potansiyeli oluşturamamaktadır. Hücre zarının uyarılamadığı bu döneme mutlak refrakter dönem denilmektedir (Pehlivan, 1997). NEURON programı içersisinde bu deneyin hazırlanması için iki adet "IClamp" mekanizması grup olarak hücreye eklenmiştir. Simölasyon sonucu Şekil 3.5'te gösterilmiştir.



Şekil 3.5 NEURON refrakter periyot deneyi uygulaması.

Hazırlanan uygulamada (şekil 3.6a) göröldüğü gibi 10-15 ms arısına uygulanan 1 nA/cm²'lik akım nöronun ateşlemesine neden olurken 1 ms sonra iki kat genliğe sahip bir akım eklendiğinde şekil 3.6b'de göröldüğü gibi nöronun tekrar ateşleyemediğı görölmüştür. Ateşlemenin gerçekleşmemesinin sebebi nöronun mutlak bekleme periyodu içerisinde olması ve genliğı ne olursa olsun dış uyarımlara kapalı olmasından kaynaklanmaktadır. Yapılan deneyde sodyum ve potasyum kanallarının aktivasyon ve

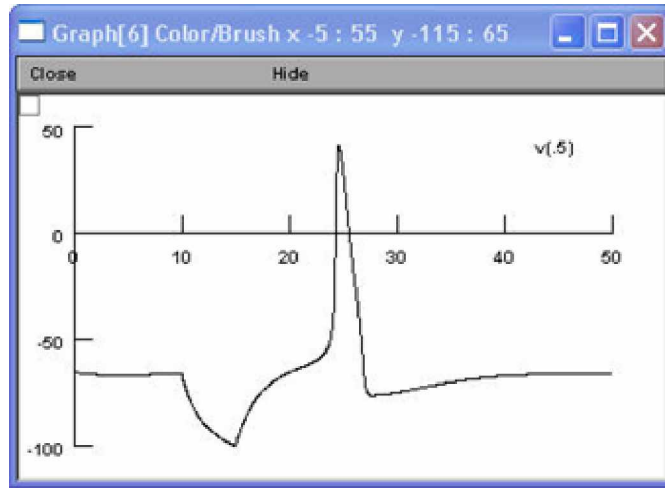
inaktivasyon kapı değişkenleri olan m , h ve n 'nin değişimleri elde edilmiş ve şekil 3.6c ile şekil 3.6d' de gösterilmiştir.



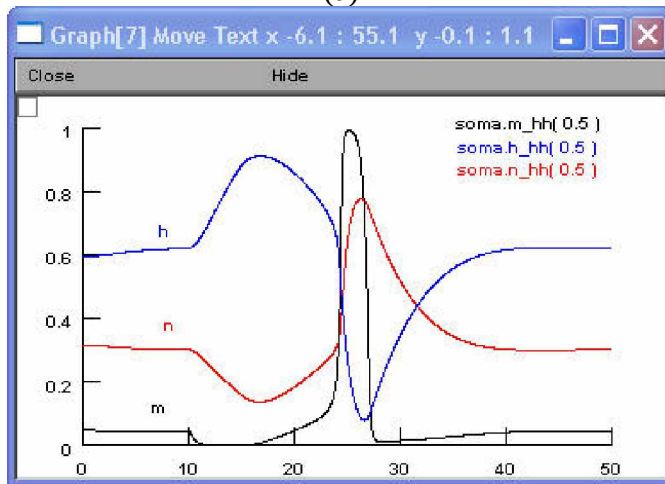
Şekil 3.6 Refrakter periyot deneyi sonuçları, (a) 10-15 ms 1 nA akım uygulandığında aksiyon potansiyeli değişimi, (b) 16-20 ms 2 nA akım uygulandığında aksiyon potansiyeli değişimi, (c) Na^+ iyonu aktivasyon ve inaktivasyon parametrelerinin değişimi, (d) K^+ iyonu aktivasyon parametresi değişimi.

3.1.4 Anot Kesilme Uyarılması Deneyi

Nöron hücreesine eklenen anot akımı dinlenme durumundaki membran potansiyelini daha negatif potansiyel değerlerine düşürmektedir. Membran potansiyelinin dinlenme durumundan daha negatif değerlere düşmesine hiperpolarizasyon denilmektedir. Hücreye etkiyen anot akımı kaldırıldığında membran potansiyeli artmakta ve aksiyon potansiyeli oluşabilmektedir. Anot Kesilme Uyarılması deneyini gerçekleştirmek için NEURON programında oluşturulan nöron hücreesine H-H modeli özellikleri eklenerek, simülasyon süresi “Run & Control” bölümünden 50 ms olarak ayarlanmıştır. Modele “IClamp” mekanizması eklenerek 10 ms’den başlayarak , 5 ms süre ile -5 nA/cm²’lik akım enjekte edilmiştir. Simülasyon çalıştırıldığında elde edilen sonuçlar şekil 3.7’de gösterilmiştir.



(a)



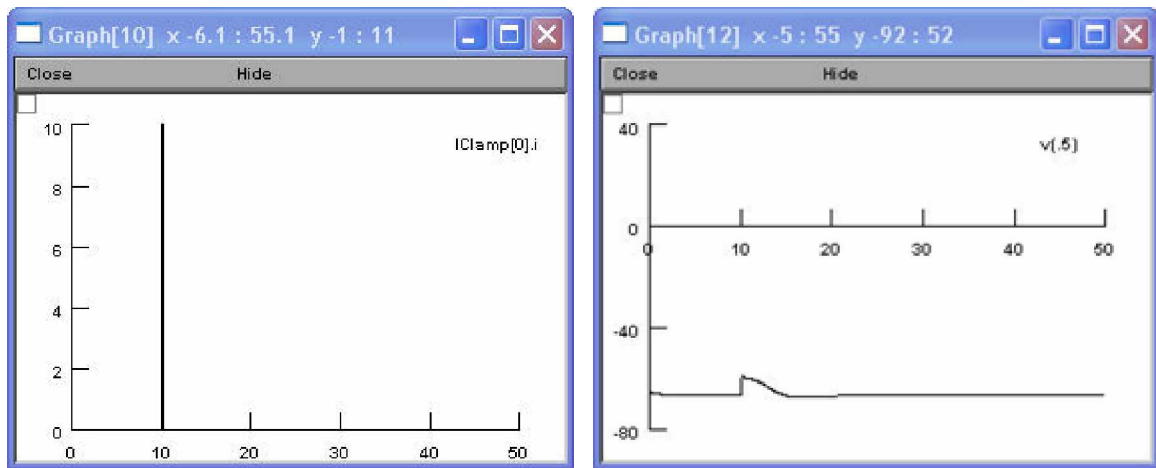
(b)

Şekil 3.7 Nöron anot kesilme uyarılması deneyi sonuçları,(a) Membran potansiyeli değişimi, (b) Aktivasyon ve inaktivasyon kapıları m,n,h parametrelerinin zamanla değişimi.

Şekil 3.7a’da membran geriliminin zamanla değişimi gösterilmiş ve anot kesilme süresince hücre içerisi daha fazla negatif iyon yükü ile yüklenmiş ancak anot kesilme bırakıldığında 15 ms’den sonra hücre gerilimi dinlenim moduna geçmiş ve ateşlemiştir. Şekil 3.7b’de sodyum iyon kanalı aktivasyon kapısı, inaktivasyon kapısı ve potasyum iyon kanalı aktivasyon kapısı parametreleri gösterilmiştir. Nöron hücresine anot akımı enjekte edildiğinde sodyum iyonu inaktivasyon kapısı h parametresi 1’e yaklaşmakta ve açılacak sodyum kanal sayısının artmakta olduğunu işaret etmektedir. Potasyum iyon kanalı aktivasyon kapısı n ise sıfıra doğru yaklaşmaktadır. Böylece potasyum iletkenliği azalmakta ve potasyum akımı azalmaktadır. Bundan dolayı anot akımı kesildiğinde sodyum akımı artmakta, aksiyon potansiyeli oluşmaktadır.

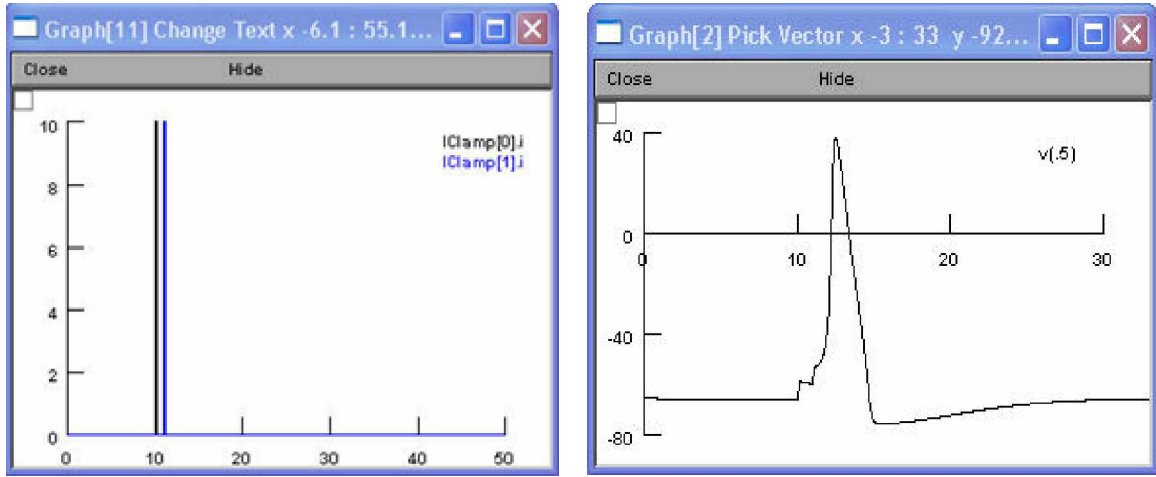
3.1.5 Zamansal Toplama Deneyi

Bu deneyde, nöron hücresine enjekte edilen eşik altı uyartımla nöron aksiyon potansiyeli oluşturamamakta, ancak kısa zaman aralığında enjekte edilen ikinci bir eşik altı uyartımdan dolayı aksiyon potansiyeli oluşturabilmektedir. Bu durumu incelemek amacıyla 30 ms’lik bir simülasyon süresi tanımlanıp, “IClamp” mekanizmasıyla H-H dinamiklerine sahip nöron hücresine 1 ms aralıkla, 0.2 ms süreli 10 nA/cm²’lik iki akım peş peşe enjekte edilmiştir. Simülasyon çalıştırıldıktan sonra elde edilen zamansal toplama deneyinin sonuçları Şekil 3.8’de gösterilmiştir.



(a)

Şekil 3.8a Zamansal toplama deneyinde nörona 10-10.2 ms arasında genliği amp=10 nA akım uygulandığında membran potansiyeli zamanla değişimi.

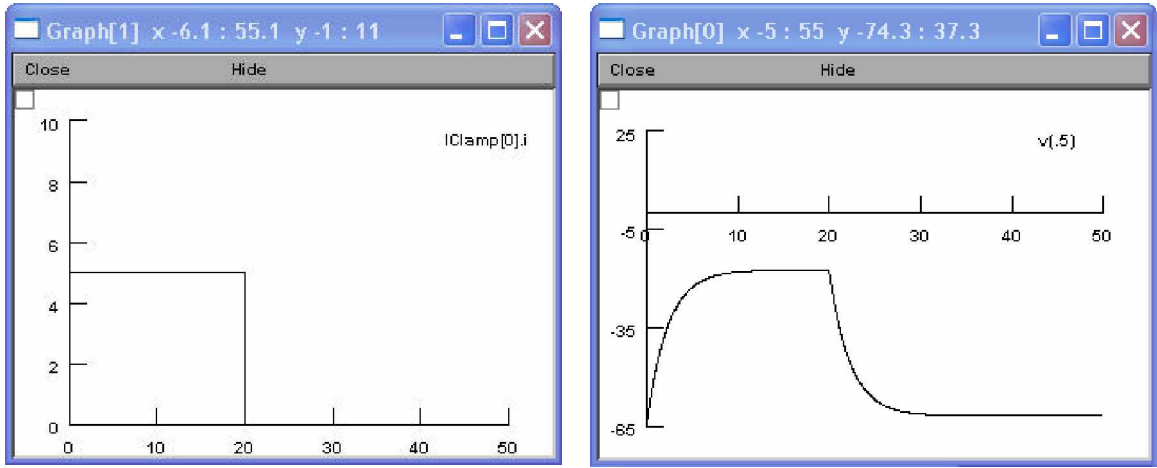


Şekil 3.8b Zamansal toplama deneyinde nörona 10-10.2 ve 11-11.2 ms arasında genlikleri $\text{amp}=10 \text{ nA}$ olan 2 akım uygulandığında membran potansiyeli zamanla değişimi.

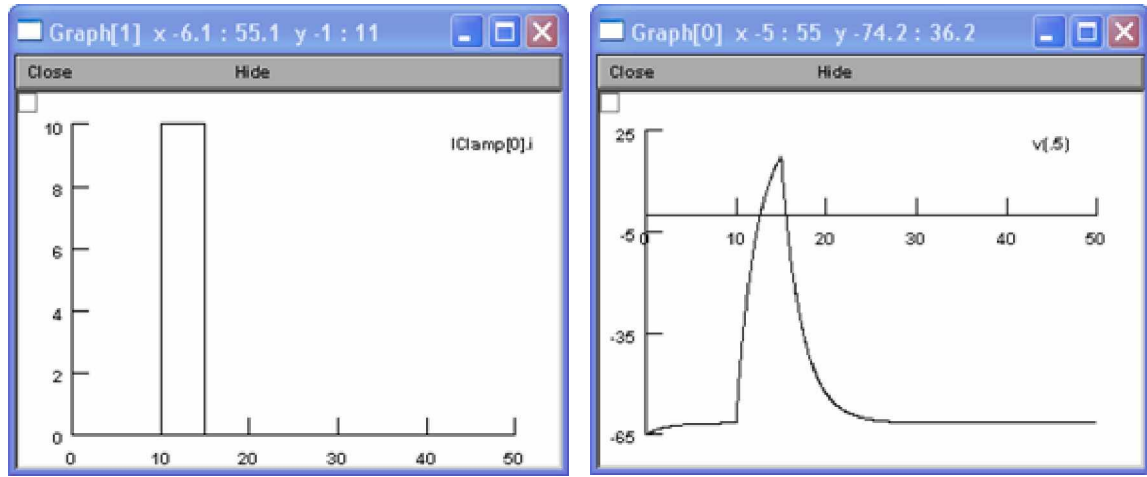
Şekil 3.8a’da görüldüğü gibi nörona 10 ile 10.2 ms arasında 10 nA’lık bir eşik altı uyartım uygulanmış ve nöron aksiyon potansiyeli oluşturamamıştır. Şekil 3.8b’de 10-10.2 ms ve 11-11.2 ms arasında 10 nA’lık 2 adet eşik altı akım uygulandığında nöron aksiyon potansiyeli oluşturabilmiştir. Nöronlar eşik altı kısa süreli uyartımlara karşı aksiyon potansiyeli oluşturamazken, kısa aralıklarla verilen aynı genlikli eşik altı uyartımlar sonucunda nöron bu uyartımları toplamakta ve toplam uyartım eşik değerini aşar ise nöron aksiyon potansiyeli oluşturabilmektedir. Bu özellik nöronun zamansal toplama özelliğinden kaynaklanmaktadır.

3.1.6 Pasif Membran Deneyi

Bu deneyde membran gerilim kontrollü iyon kanalları içermemekte ve sadece sabit iletkenliğe sahip pasif membrandır. Bu tip bir hücrenin dışardan uygulanan bir akım darbesine tepkisi incelenmektedir. Bu deneyde nöron hücresi H-H modelinin sadece Cl^- iyon kapısına sahip olması için soma yapısına “pas” mekanizması eklenmiştir. Pasif membranın akım darbesine tepkisini incelemek için iki ayrı deney gerçekleştirilmiştir. Birinci deneyde dışardan “IClamp” kullanılarak simülasyonun 0-20 ms aralığında 5 nA/cm^2 lik bir akım uygulanmış, ikinci deneyde ise simülasyonun 10-15 ms aralığında 20 nA/cm^2 lik bir akım uygulanmıştır. Sonuçlar şekil 3.9’da gösterilmiştir.



(a) amp=5 nA



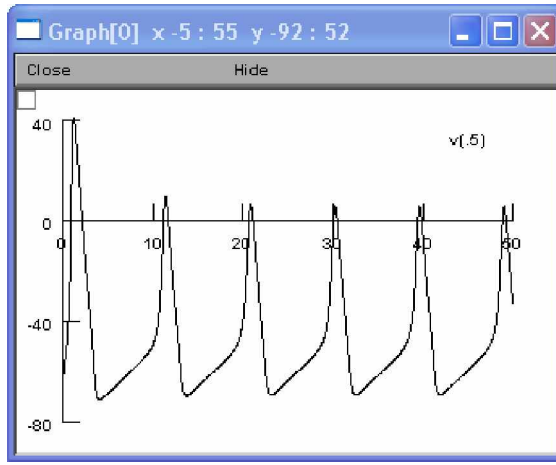
(b) amp=10 nA

Şekil 3.9 Pasif membran membran potansiyeli değişimi, (a) 0-20 ms 5nA uyarım, (b) 10-15 10 nA uyarım.

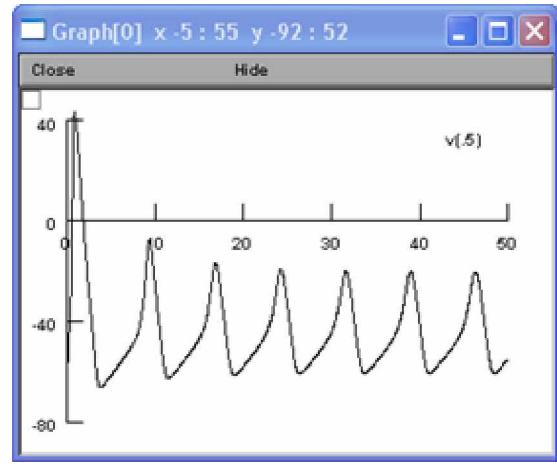
Şekil 3.9a'da pasif membran özellikleri taşıyan nöron hücresine başlangıçtan itibaren 20 ms 5 nA akım uygulanmış ve bu akımdan ötürü membran potansiyelinin zamanla değişimi gösterilmiştir. Şekil 3.9a'da görüldüğü üzere akım verildiği sürece nöron kondansatörün şarj karakteristiğini sergilemiş, akım kesildiğinde nöron kondansatörün deşarj karakteristiğini sergilemiştir. Şekil 3.9b'de ise aynı işlem daha kısa sürede 2 katı genlik değerine sahip uyarımla gerçekleştirilmiş ve nöron şarj, deşarj eğilimi göstermiştir. Görüldüğü üzere pasif membran gerilim kontrollü iyon kapılarına sahip değilse aksiyon potansiyeli oluşturmamakta ve RC devresi karakteristiği göstermektedir. Uyarım süresince kondansatör dolmakta, doyuma ulaşınca direnç üzerinden boşalmaktadır.

3.1.7 Yinelemeli Aktivite ve Depolarizasyon Bloklanması Deneyi

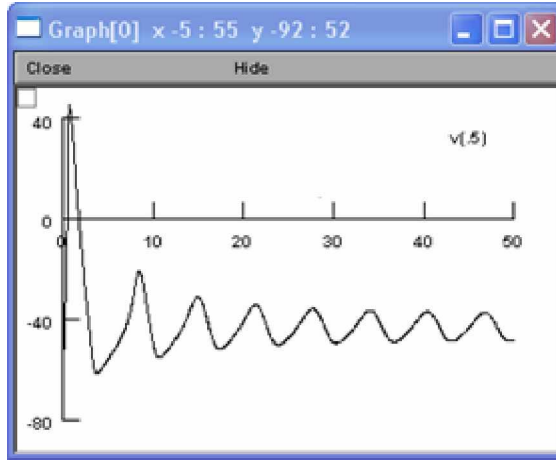
Bu deneyde nöron hücrelerine uygulanan uzun süreli eşik-üstü akımların nöron davranışları üzerinde neden olduğu etkiler incelenmiştir. Bu deneyi gerçekleştirmek için oluşturulan nöron hücrelerine H-H modeli özellikleri eklenmiş, simülasyon süresi 50 ms olarak tanımlanmıştır. “IClamp” mekanizması kullanılarak 0-50 ms arasında sırası ile 10, 20, 30 ve 40 nA/cm²’lik akımlar uygulanarak her akım için membran potansiyeli değişimleri elde edilmiştir. Simülasyon sonunda elde edilen sonuçlar şekil 3.10’da gösterilmiştir.



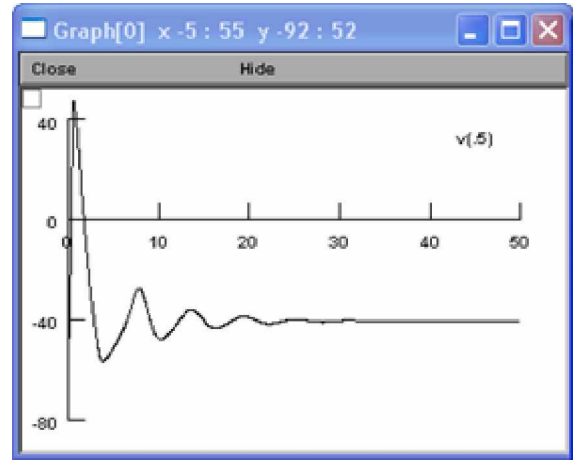
(a) amp=10 nA



(b) amp=20 nA



(c) amp=30 nA



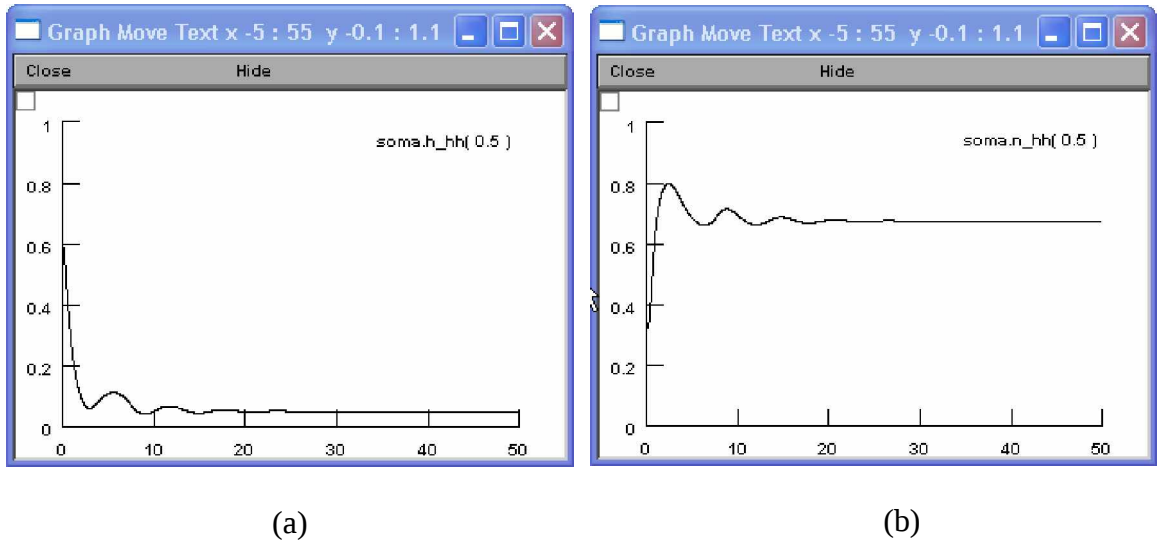
(d) amp=40 nA

Şekil 3.10 Yinelemeli aktivite ve depolarizasyon bloklanması deneyi membran potansiyeli zamanla değişimi.

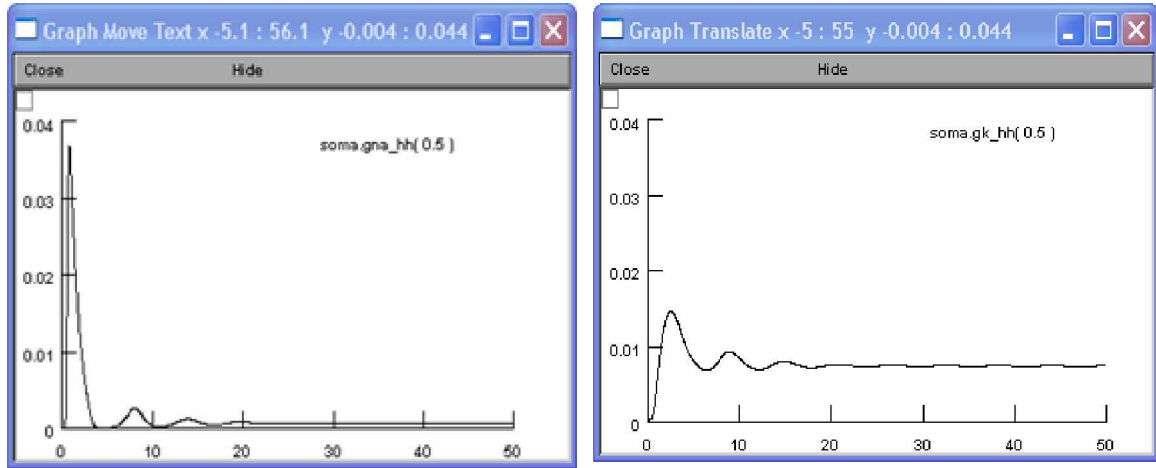
Şekil 3.10a 0-50 ms arası 10nA/cm²’lik, şekil 3.10b 0-50 ms arası 20nA/cm²’lik, şekil 3.10c 0-50 ms arası 30nA/cm²’lik, şekil 3.10d 0-50 ms arası 40nA/cm²’lik akım uygulanması durumunda elde edilen membran potansiyeli değişimlerini göstermektedir.

Şekil 3.10a’da görüldüğü gibi nörona uygulanan uzun süreli eşik üstü akımlar nöronun çok sayıda aksiyon potansiyeli oluşturmaya neden olmaktadır. Nöronların bu davranışına yinelemeli aktivite denilmektedir (Hagiwara and Oomura, 1958). Şekil 3.10b’de görüldüğü gibi nörona uygulanan eşik üstü akım değeri arttıkça küçük genlikli daha çok aksiyon potansiyeli oluşmaktadır. Eşik üstü akım değeri artırıldığında oluşan aksiyon potansiyeli genlikleri daha da düşerek artık aksiyon potansiyeli oluşmamaktadır. Nöronun bu davranışına depolarizasyon bloklanması denilmektedir (Weiss, 1996).

Depolarizasyon bloklanmasını ayrıntılı incelemek amacıyla nöron hücreğine 0-50 ms süreli 40n A/cm²’lik akım uygulandığında sodyum kanalı inaktivasyon parametresi, potasyum kanalı aktivasyon parametresi ile sodyum ve potasyum kanallarının iletkenliklerinin zamanla değişimleri elde edilmiş ve sonuçlar şekil 3.11’de gösterilmiştir.



Şekil 3.11 0-50 ms arası 40 nA akım uyandığında çok yüksek genlikli akımın neden olduğu depolarizasyon bloklanması, (a)Sodyum iyonu inaktivasyon kapısı parametresi zamanla değişimi, (b) Potasyum iyonu aktivasyon kapısı parametresi zamanla değişimi, (c) Sodyum iletkenliğinin zamanla değişimi, (d) Potasyum iletkenliğinin zamanla değişimi.



(c)

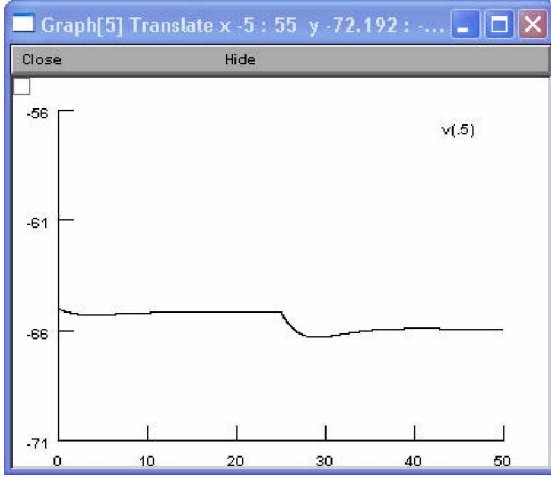
(d)

Şekil 3.11 (devam ediyor).

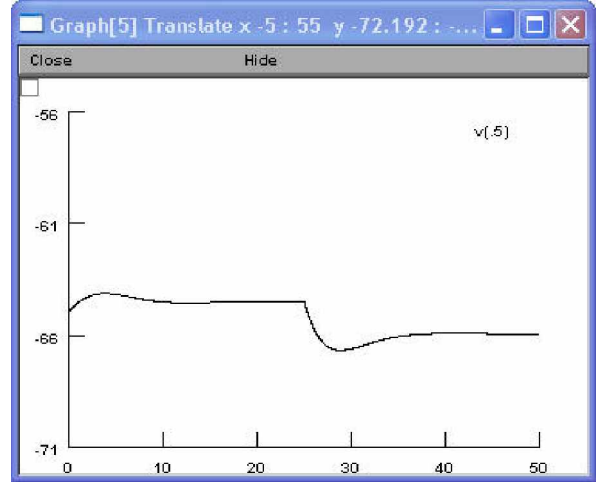
Şekil 3.11a-b’de görüldüğü gibi çok büyük değerlikli akım, sodyum kanalı inaktivasyon parametresini azaltmakta ve potasyum kanalı aktivasyon parametresini artırmaktadır. Şekil 3.11c-d’de görüldüğü gibi bu durum sırasıyla sodyum kanal iletkenliğinin azalmasına ve potasyum kanal iletkenliğinin artırmaya neden olmaktadır.

3.1.8 Eşik-Altı Osilasyon Deneyi

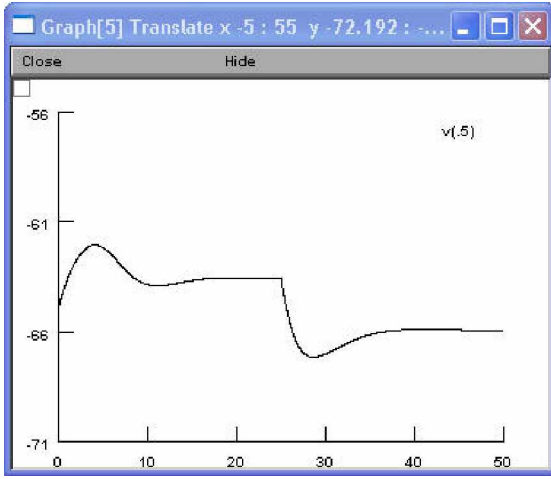
Bu deneyde nörona uygulanan düşük akımlara karşı nöronun tepkisi araştırılmaktadır. Bu amaçla NEURON programında tek bölmeli bir hücre oluşturulup, hücreye H-H dinamikleri ve pasif kaçak iyon dinamikleri eklenmiştir. Deneyi gerçekleştirmek üzere 1 adet “IClamp” mekanizması hücreye eklenerek, 0-25 ms arasında sırası ile 0.2, 0.4, 0.7 ve 1 nA/cm²’lik akımlar uygulanmış, her bir akım için zamana bağlı membran potansiyeli değişimleri elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlar şekil 3.12’de gösterilmiştir. Şekil 3.12a’da 0.2 nA/cm²’lik, şekil 3.12b’de 0.4 nA/cm²’lik, şekil 3.12c’de 0.7 nA/cm²’lik, şekil 3.12d’de ise 1 nA/cm²’lik akım uygulanması durumunda elde edilen membran potansiyel değişimleri gösterilmektedir.



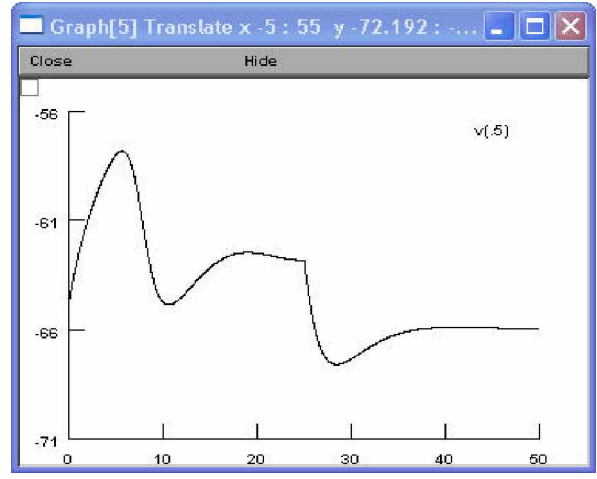
(a) amp=0.2 nA



(b) amp=0.4 nA



(c) amp=0.7 nA



(d) amp=0.1 nA

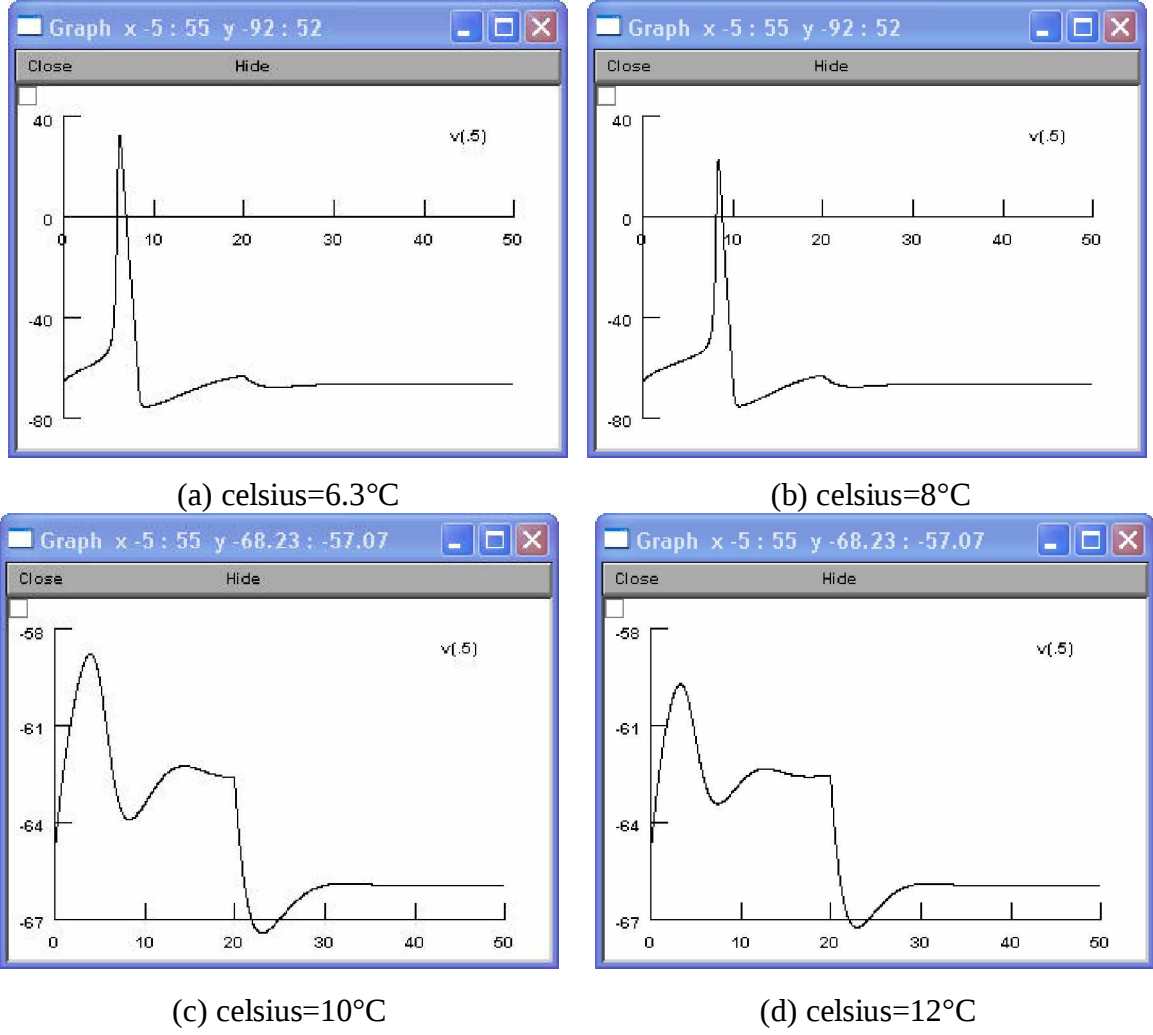
Şekil 3.12 Eşik altı osilasyon deneyi membran potansiyeli zamanla değişimi.

Şekil 3.12’de görüldüğü gibi nörona uygulanan eşik-altı akıma karşı nöronun membran potansiyeli giderek azalan bir dalgalanma eğrisi oluşturmaktadır. Nörona uygulanan küçük genlikli akımlarda akım değeri ile membran potansiyeli arasında doğru orantı vardır (Weiss, 1996).

3.1.9 Sıcaklığın Etkisi Deneyleri

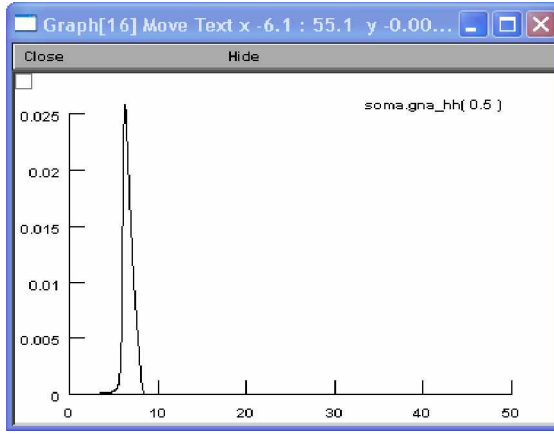
Bu deneyde sıcaklığın nöron dinamiklerine etkisi incelenmektedir. Bu amaçla NEURON programında hücre oluşturulup aktif ve pasif iyon kanalları eklenmiş ve model üzerinde 4 ayrı deney gerçekleştirilmiştir. Deneylerde 0-20 ms arasında 1.1 nA/cm²’lik akım uygulanmış, her bir deney sırası ile 6.3, 8, 10 ve 12°C için tekrarlanmış ve her bir sıcaklık

değeri için membran potansiyelinin zamanla değişimleri elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlar şekil 3.13'te gösterilmiştir. Şekil 3.13a 6.3 °C, şekil 3.13b 8°C, şekil 3.13c 10°C, şekil 3.13d 12°C'de 0-20 ms arasında 1.1 nA/cm²'lik bir akım uygulanması durumunda elde edilen membran potansiyel değişimlerini göstermektedir.

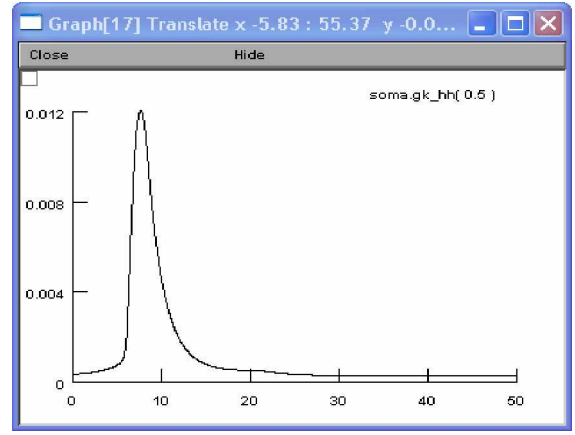


Şekil 3.13 0-20ms 1.1 nA uyarımda sıcaklığın membran potansiyeli değişimine etkisi

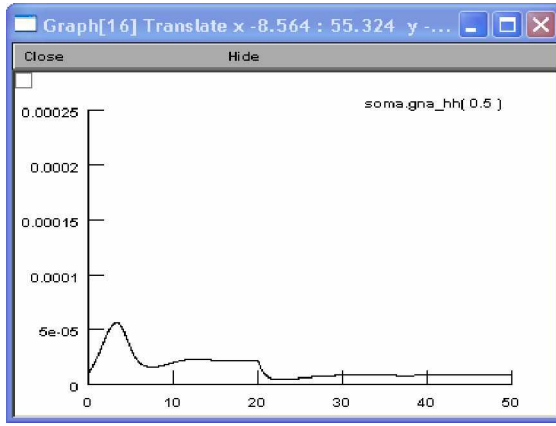
Şekil 3.13'te görüldüğü üzere aksiyon potansiyeli sıcaklıktan oldukça etkilenmekte, sıcaklık arttığında aksiyon potansiyelinin genliği ve süresi azalmakta, yani nöron sıcaklık arttıkça aksiyon potansiyeli oluşumunu gerçekleştirememektedir. Membran potansiyelindeki bu davranış 35-40°C aralığında oluşmaktadır (Hodgkin and Katz, 1949). Sıcaklığın membran potansiyeline etkisi üzerine daha ayrıntılı bir inceleme için 0-20 ms arasında akımı değiştirmeden (1.1nA/cm²)'lik akım uygulanması durumunda, 6.3 ve 12°C için sodyum ve potasyum iletkenliklerinin zamanla değişimleri elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlar şekil 3.14'te gösterilmiştir.



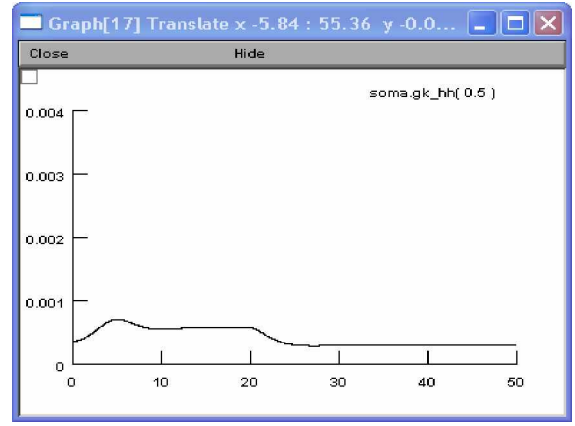
(a) celsius=6.3 °C



(b) celsius=6.3 °C



(c) celsius=12 °C



(d) celsius=12 °C

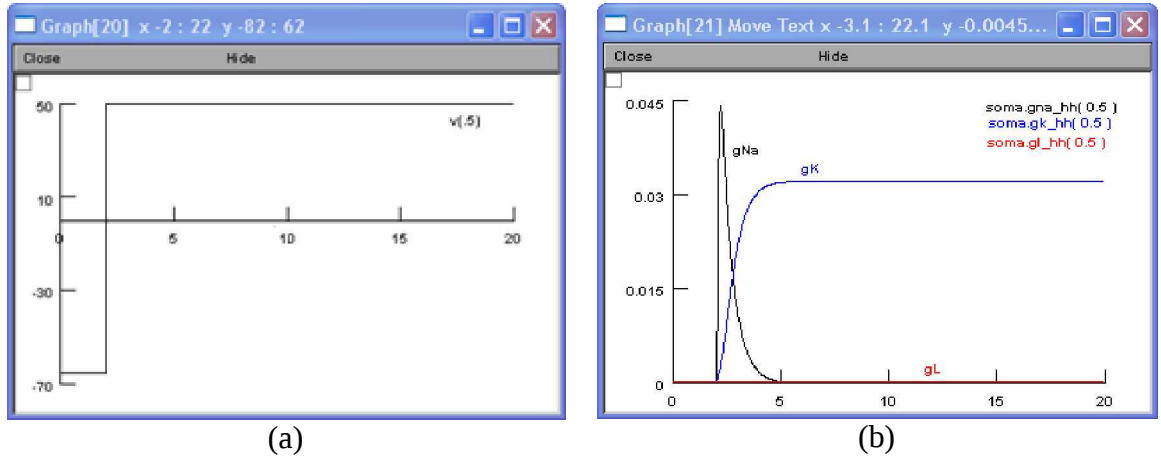
Şekil 3.14 Sıcaklık 6.3 ve 12 °C iken sodyum ve potasyum iyonları iletkenliklerinin zamanla değişimleri

Şekil 3.14a ve şekil 3.14b’de 6.3°C için sodyum ve potasyum iletkenliklerinin zamanla değişimleri sırası ile gösterilmiştir. 12°C için sodyum ve potasyum iletkenliklerinin zamanla değişimleri ise sırası ile Şekil 3.14c ve Şekil 3.14d’de gösterilmiştir. Şekil 3.14’te görüldüğü gibi sıcaklık 6.3°C’den 12°C’ ye artırıldığında sodyum iletkenliğinde yaklaşık 545 katlık bir azalma olurken, bu değişim potasyum iletkenliği için yaklaşık 17 kat olarak gerçekleşmiştir.

3.1.10 Gerilim Kenetleme Deneyi

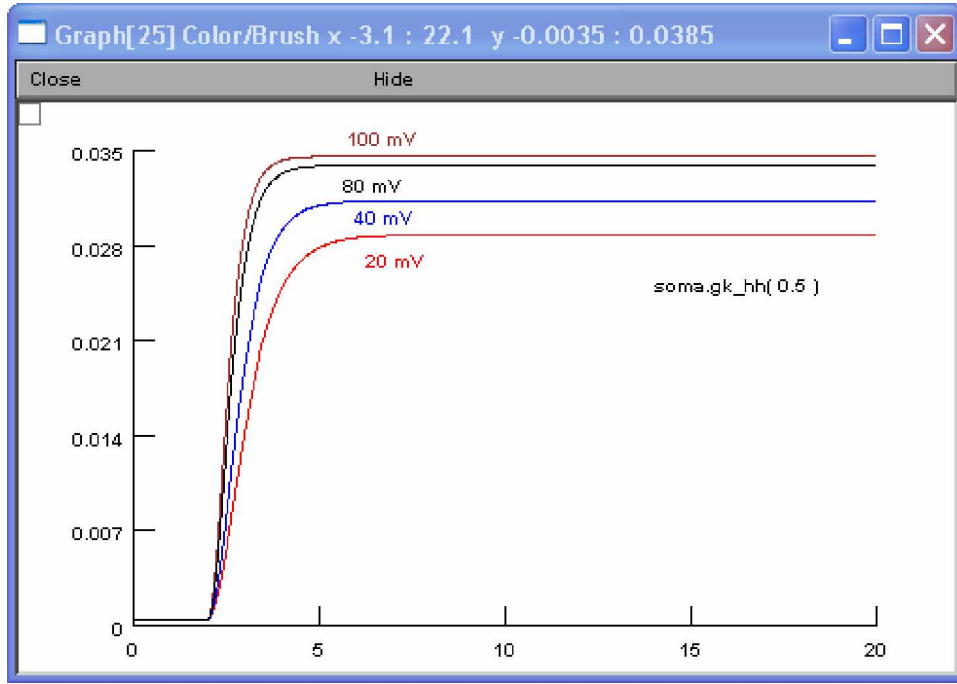
Gerilim kenetleme deneyi hücre membranında bulunan farklı iyon kanalı türünün kinetiklerini belirlemek amacıyla gerçekleştirilir. Bu nedenle iki farklı deney gerçekleştirilmiştir. Her bir deney için NEURON programında bir nöron hücresi

oluşturulup bu hücreye H-H modeli özellikleri eklenmiştir. Bu hücreye PointProcess bölümünden 2 adet grup olarak “VClamp” sinapsı eklenmiş ve membran gerilimi 0-2 ms arasında -65 mV’a, 2-20 ms arasında da 50 mV’a kenetlenmiştir. Bu kenetleme koşulları için elde edilen membran potansiyeli, sodyum, potasyum ve kaçak iletkenliklerin zamanla değişimleri elde edilmiş ve şekil 3.15’te gösterilmiştir. Şekil 3.15b’de görüldüğü gibi sodyum kanalı çok hızlı kinetiklere sahiptir. 50 mV’a kenetleme yapıldığında yaklaşık 3 ms içinde hızla yükselmekte, maksimum değerini almakta ve tekrar minimum değerine dönmektedir. Sodyum iyon kanalının bu davranışı bünyesinde hem aktivasyon hem de inaktivasyon karakterine sahip olmasından dolayı kaynaklanmaktadır. Yine şekil 3.15b’de potasyum iyon kanalının dinamiklerinin yavaş olduğu görülmektedir. Potasyum iletkenlik değeri yavaş bir şekilde yükselmekte ve değeri tekrar düşmemektedir. Bu durum potasyum iyon kanallarının sadece aktivasyon karakterine sahip olmasından kaynaklanır. Bu yavaş davranış karakteristiğinden dolayı gecikmeli doğrultucu olarak da isimlendirilmektedir (Zengin, 2006).



Şekil 3.15 2-20 ms 50 mV gerilime kenetlenen nöronun sodyum, potasyum ve pasif iyonlarının iletkenliklerinin zamanla değişimi

Bu deneyde eğer membran gerilimi 0-2 ms arasında -65 mV’a, 2-20 ms arasında da sırası ile 20, 40, 80 ve 100 mV değerlerine kenetlendiğinde potasyum iyon kanalı iletkenliğinin zamanla değişimi şekil 3.16’da gösterilmiştir. Kenetleme gerilimi arttıkça sürekli-hal potasyum iletkenlik seviyesinin yükseldiği görülmektedir.



Şekil 3.16 Gerilim kenetleme değişiminin potasyum iletkenliğine etkisi

3.2 STOKASTİK NÖRON MODELİ

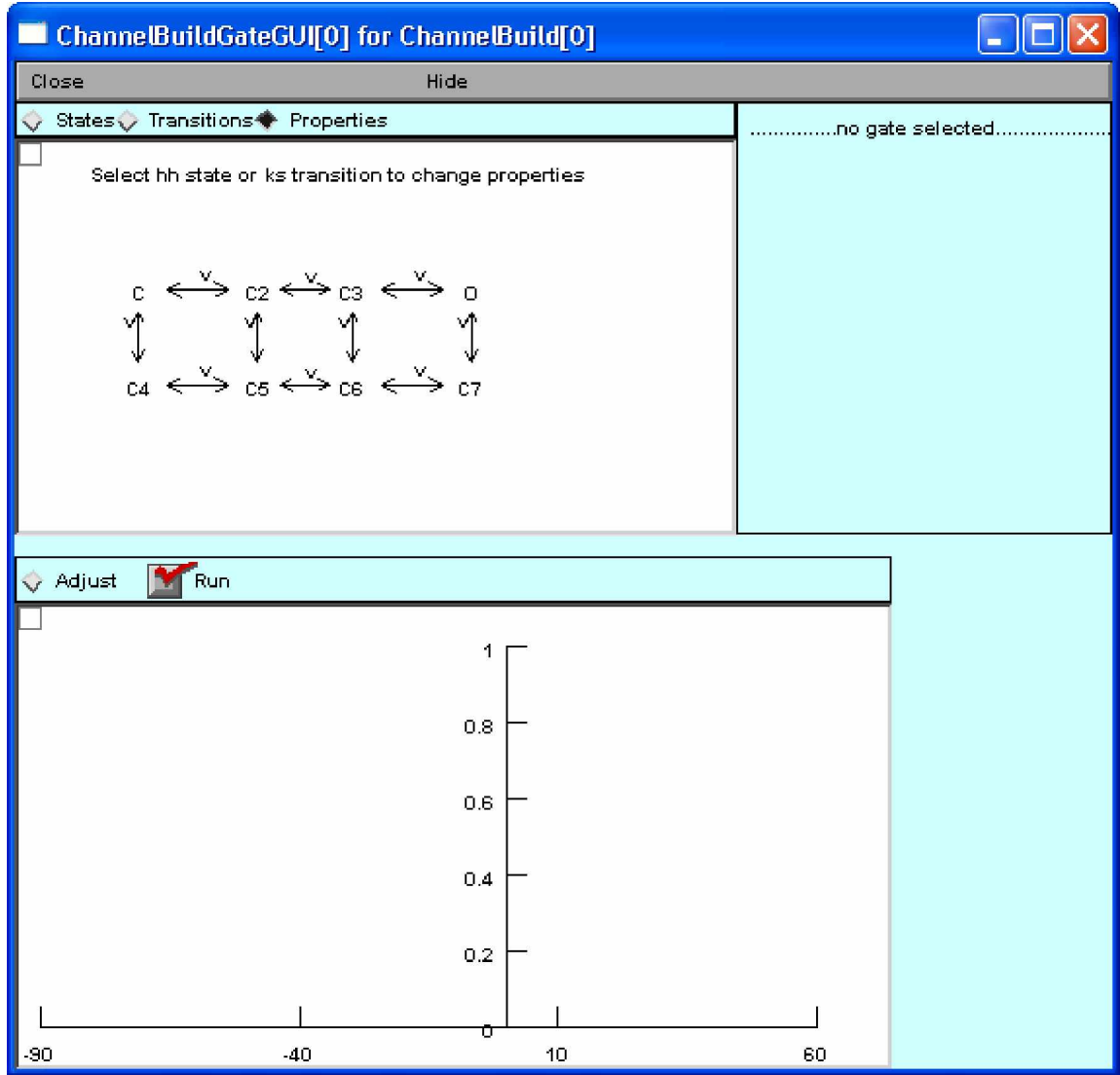
Bu bölümde NEURON programı ile iyon kanallarının stokastik davranışlarını modelleyen Chow-White algoritması kullanılmıştır. Chow-White algoritması hazırlanırken iyon kanallarının iletkenliklerini modellemek amacıyla markov prosesleri kullanılmaktadır (Chow and White, 1996). Markov sıçrama prosesleri, iyon kanalları içindeki parçacıkların açık ya da kapalı olma durumlarını gösteren bir kombinasyon ile, geçmesi muhtemel diğer kombinasyonlar arasındaki sıçrama olaylarının olasılık kurallarıyla gerçekleştirildiği proseslerdir. NEURON programında tanımlı stokastik kanallar markov proseslerinin kullanıldığı algoritmalarından Kanal Sayısı İzleme (Channel Number Tracking, CNT) algoritmalarını kullanmaktadır. Bu algoritmada: iyon kanallarının iletkenlikleri markov sıçrama prosesleri ile bulunmaktadır. İyon kanallarının iletkenlikleri aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır:

$$g_K = \bar{g}_K \cdot \frac{\lambda_K}{N_K} \quad g_{Na} = \bar{g}_{Na} \cdot \frac{\lambda_{Na}}{N_{Na}} \quad (3.1)$$

Bu denklemlerde $\bar{g}_K$ ve $\bar{g}_{Na}$ maksimum iyon kanal iletkenliklerini, N_{Na} ve N_K toplam potasyum ve sodyum iyonları kanalları sayılarını, λ_{Na} ve λ_K ise açık olan sodyum, potasyum kanal sayılarını vermektedir. Her zaman adımında açık kanal sayıları

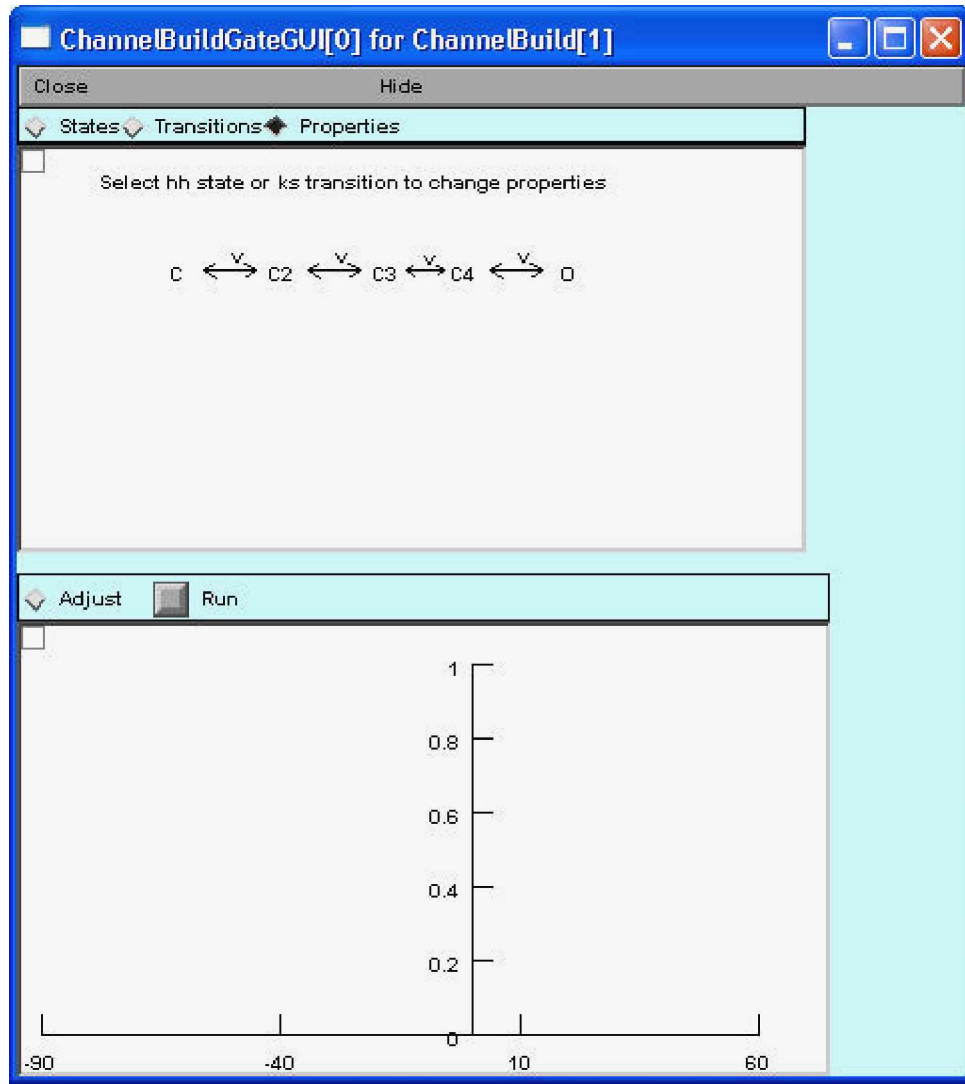
hesaplanarak toplam kanal sayısına bölünerek iyonların yeni iletkenlik değerleri bulunmaktadır (Türker, 2006).

NEURON programında bu stokastik durumlar kanal oluşturma (Channel Builder) bölümünde tanımlanmıştır. Şekil 3.17’de NEURON programı markov prosesleri ile tanımlı stokastik sodyum kanalı gösterilmiştir.



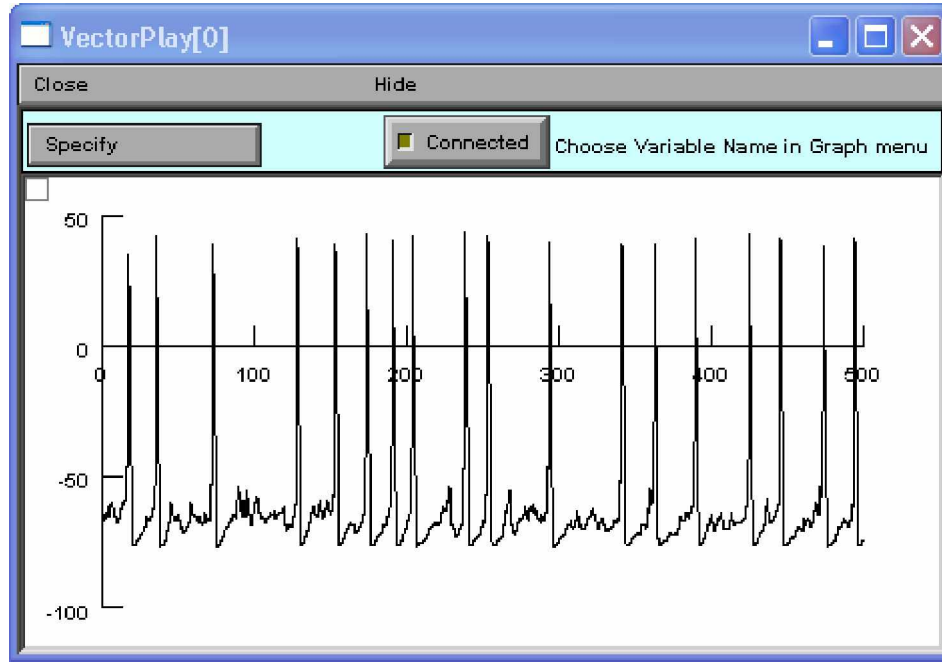
Şekil 3.17 NEURON programında Markov prosesleri ile tanımlı stokastik sodyum iyon kanalı

Stokastik modellemede, aynı durumlar potasyum iyon kanalı için de geçerlidir. Potasyum iyon kanalı 4 adet aktivasyon kapısına sahiptir, bu kapılarının herbirinin açık ve kapalı olma olasılığı 5'tir. Şekil 3.18’de NEURON programı markov prosesleri ile tanımlı stokastik potasyum iyon kanalı olasılıkları gösterilmiştir.

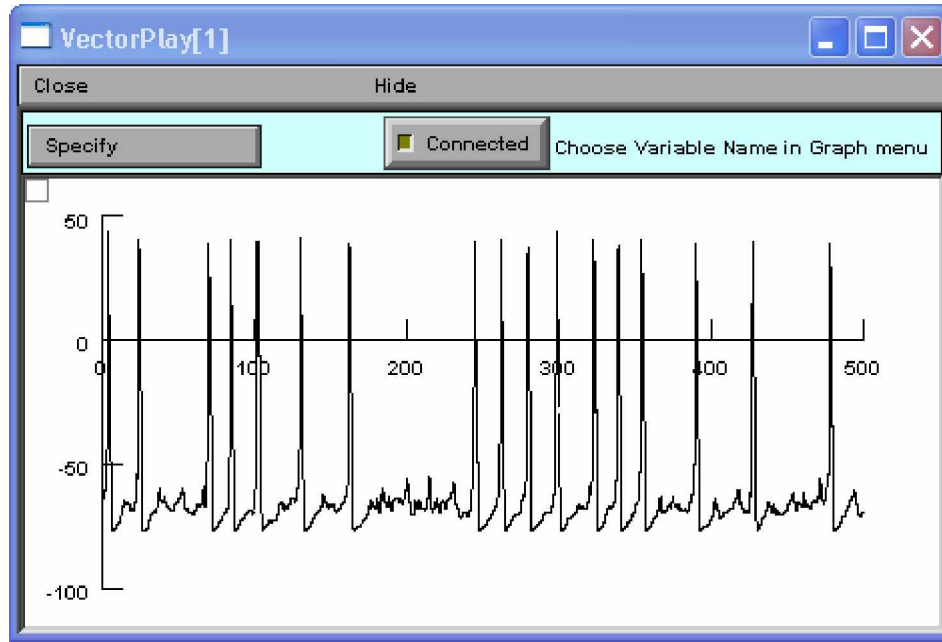


Şekil 3.18 NEURON programında Markov prosesleri ile tanımlı stokastik Potasyum iyon kanalı

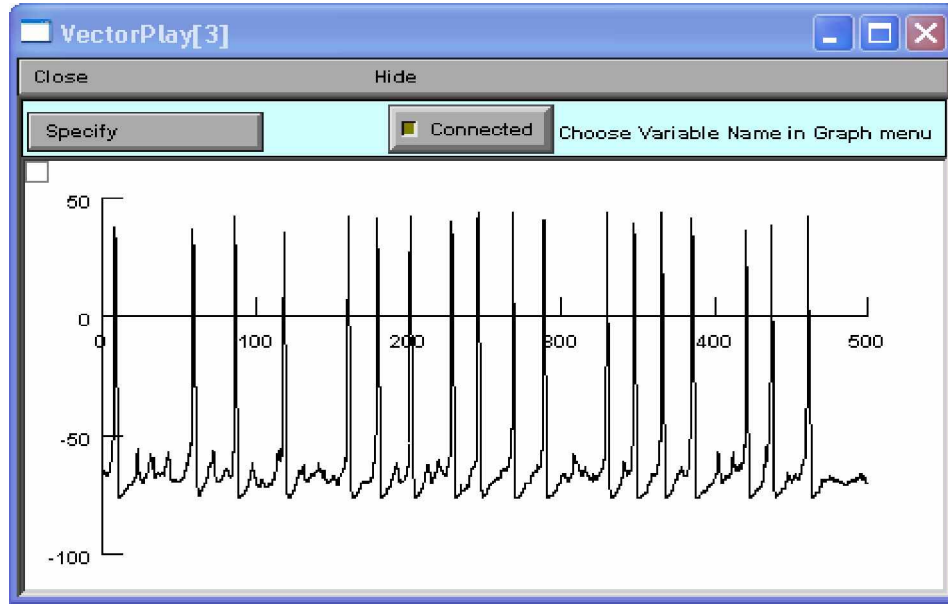
İyon kanallarının markov sıçrama prosesleri tanımlandıktan sonra H-H modeli baz alınarak iyon kanallarının aktivasyon ve inaktivasyon kapılarının hız fonksiyonları tanımlanmıştır. NEURON programında tanımlanan iyon kanalları ile kanalların stokastik davranışının gösterilmesi amacıyla gerçekleştirilen 3 farklı deney sunulmaktadır. Chow- White algoritmaları kullanılarak dışardan herhangi bir akım uygulanmaksızın 500 ms'lik simülasyon süresi için membran 10 μm^2 alan için 3 ayrı deneme yapılmış deneme sonuçları şekil 3.19, şekil 3.20 ve şekil 3.21'de gösterilmiştir.



Şekil 3.19 Chow-White algoritması kullanılarak dışarıdan akım uygulanmaksızın 500ms'lik simülasyon sonucu membran potansiyeli değişimi-1.

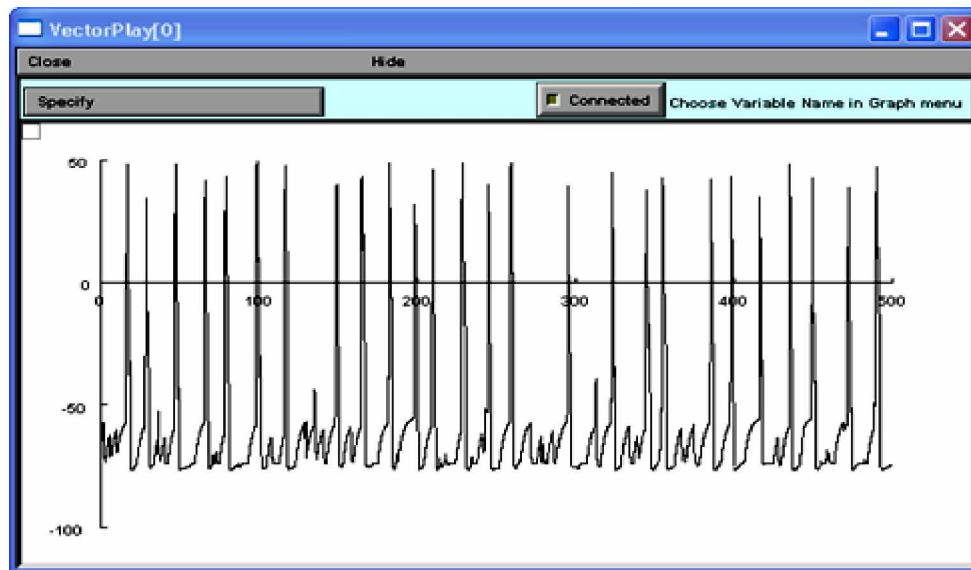


Şekil 3.20 Chow-White algoritması kullanılarak dışarıdan akım uygulanmaksızın 500ms'lik simülasyon sonucu membran potansiyeli değişimi-2.

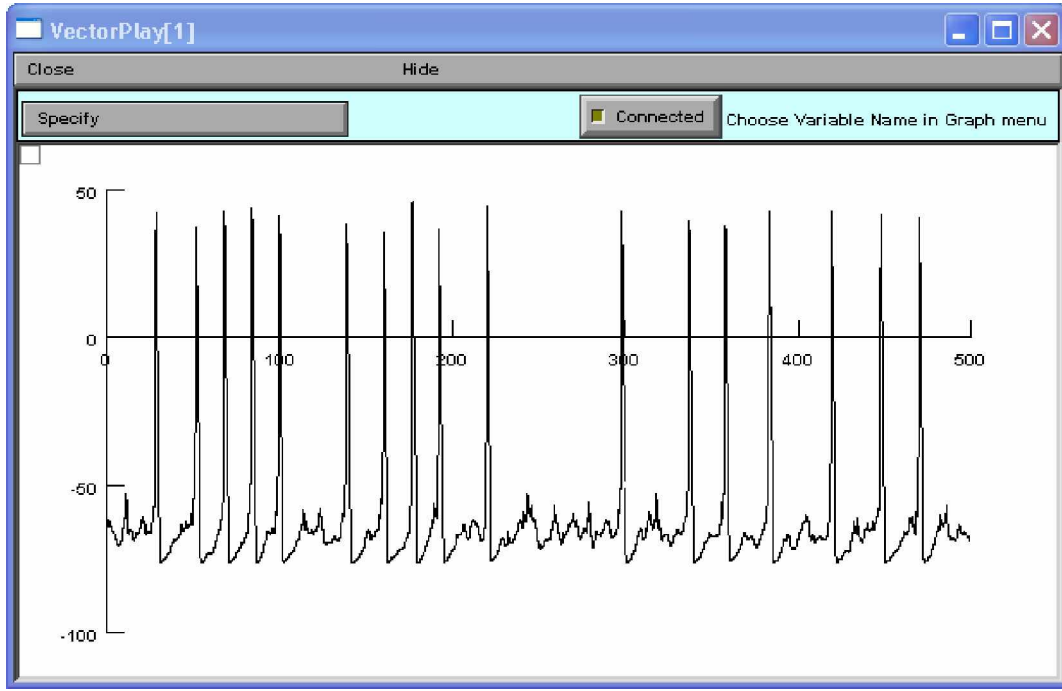


Şekil 3.21 Chow-White algoritması kullanılarak dışarıdan akım uygulanmaksızın 500ms'lik simülasyon sonucu membran potansiyeli değişimi-3.

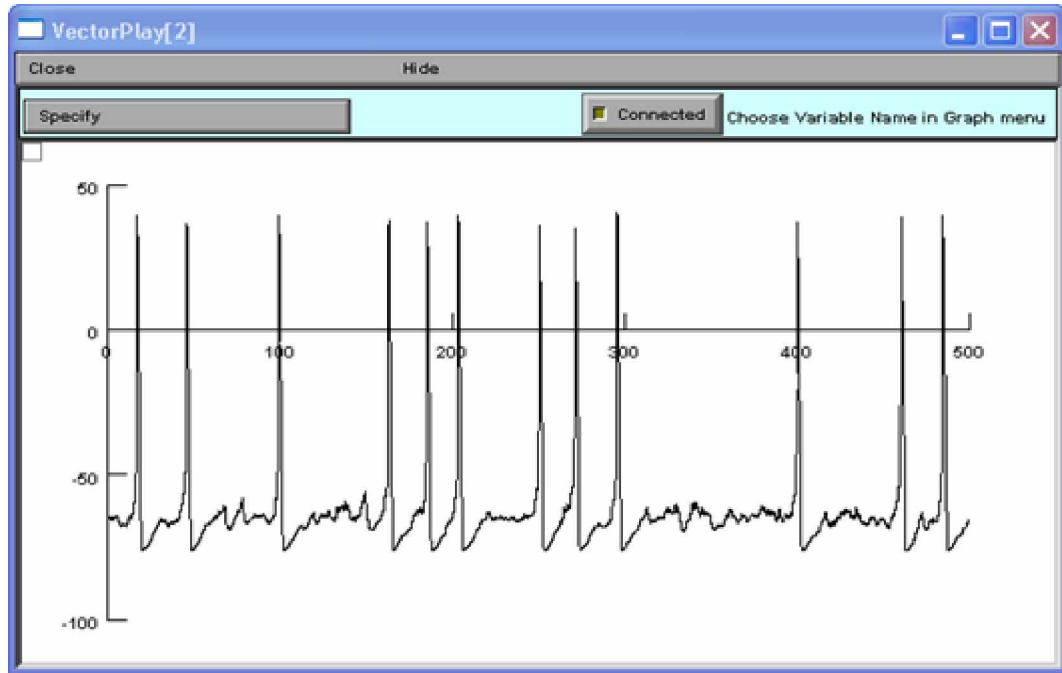
Şekil 3 19-21'den görüldüğü gibi nörona harici bir uyartım uygulanmadığında dahi nöronun ateşleyebildiği gözlemlenmiştir. Gerçekleştirilen simülasyonlarda her defansında farklı bir spayk dizisi elde edilmektedir. Bunun nedeni iyon kanalları rastgele açılıp kapandıkları için spaykların oluşum zamanları da rastgele olmaktadır. Yine aynı model kullanılarak dışarıdan uyartım eklenmeksizin 1, 10, 50,100 μm^2 'lik alanlar için 500 ms'lik simülasyonlar yapılmış ve sonuçları şekil 3.22, şekil 3.23, şekil 3.24 ve şekil 3.25'te gösterilmiştir.



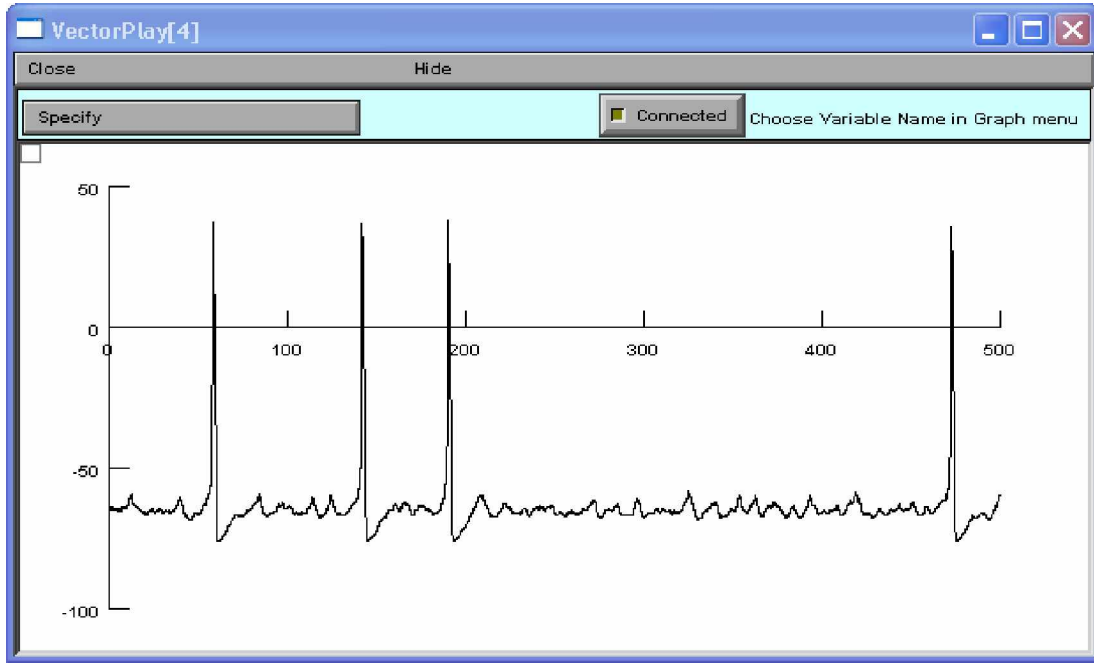
Şekil 3.22 Chow-White algoritması kullanılarak 1 μm^2 'lik membran alanında dışarıdan akım uygulanmaksızın 500ms'lik simülasyon sonucu membran potansiyeli değişimi.



Şekil 3.23 Chow-White algoritması kullanılarak $10 \mu\text{m}^2$ 'lik membran alanında dışarıdan akım uygulanmaksızın 500ms'lik simülasyon sonucu membran potansiyeli değişimi.



Şekil 3.24 Chow-White algoritması kullanılarak $50 \mu\text{m}^2$ 'lik membran alanında dışarıdan akım uygulanmaksızın 500ms'lik simülasyon sonucu membran potansiyeli değişimi.

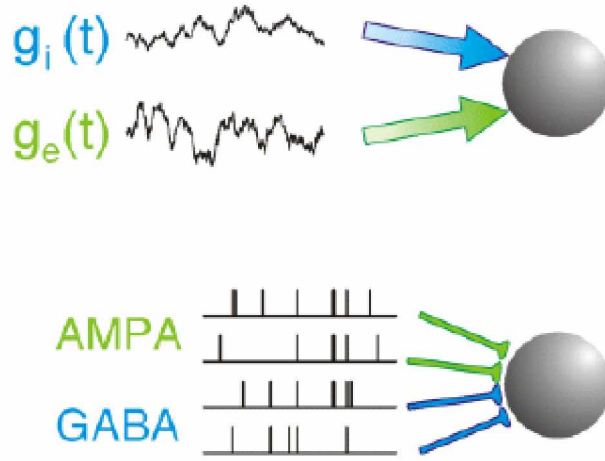


Şekil 3.25 Chow-White algoritması kullanılarak $100 \mu\text{m}^2$ 'lik membran alanında dışarıdan akım uygulanmaksızın 500ms'lik simülasyon sonucu membran potansiyeli değişimi.

Şekil 3.22-25'te görüldüğü gibi membran alanı büyüdükçe kendiliğinden oluşan spayk sayısı azalmakta ve çok yüksek alanlar için membran spayk ateşleyememektedir.

3.3 NOKTA İLETKENLİK MODELİ

Kortikal nöronların in vivo dinamiklerini ortaya koyan hesaplama modelleri daha önce önerilmiştir (Rudolph et al., 2004; Destexhe and Pare, 1999 ; Destexhe et al., 2001; Ho et al., 2000). Nokta İletkenlik Modeli in vivo deneylerini daha basit modellemek amacıyla Destexhe ve arkadaşları (2001) tarafından önerilmiştir. Model, detaylı modelde in vivo dinamiklerini modelleyen çok sayıda sinaptik girdilerden sadece AMPA (K-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate) ve GABAergic sinaptik girdilerini temel alan daha basit bir model olarak tanımlanmıştır. Burada AMPA sinaptik girdisi global uyarıcı (excitatory), GABA ise global bastırıcı (inhibitory) olarak kabul edilip, bu sinaptik girdilerin iletkenlikleri kullanılarak hücrede üretilen membran potansiyellerinde meydana gelen dalgalanma modellenmiştir. Şekil 3.26'da Nokta İletkenlik Modeli biyolojik modeli gösterilmiştir.



Şekil 3.26 Nokta İletkenlik Modeli Biyolojik modeli (Rudolph,2004).

Kortikal nöronlarda membran potansiyeli değişimi aşağıdaki ifade ile tanımlanmıştır (Destexhe et al., 2001):

$$C \frac{dV}{dt} = -I_{Na} - I_{Kd} - I_M - I_{Leak} - \frac{1}{a} I_{syn} \quad (3.15)$$

Burada $C=1 \mu F/cm^2$ spesifik membran kapasitesini, V membran potansiyelini ve $a=34636 \mu m^2$ toplam membran alanını göstermektedir. (3.15) denklemindeki I_{Na} hızlı sodyum akımı aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

$$I_{Na} = g_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) \quad (3.16)$$

Burada g_{Na} sodyum kanal iletkenliği $0.003 S/cm^2$ ve E_{Na} sodyum iyon kanalı denge potansiyeli $50 mV$ alınmıştır. Modelde sodyum iyonu aktivasyon parametresi m ve inaktivasyon parametresi h 'ın değişimini etkileyen kanal parçacıklarının açılma ve kapanma hızlarını etkileyen α ve β hız fonksiyonları aşağıdaki gibi tanımlanmıştır (Destexhe et al.,2001):

$$\alpha_m = -\frac{0.32(V+52)}{(e^{-(V+52)/4} - 1)} \quad (3.17)$$

$$\beta_m = \frac{0.28(V+25)}{(e^{(V+25)/5} - 1)} \quad (3.18)$$

$$\alpha_h = 0.128e^{-(V+48)/18} \quad (3.19)$$

$$\beta_m = \frac{4}{(1 + e^{-(V+25)/5})} \quad (3.20)$$

Denlem (3.15)'te tanımlı I_{Kd} geciktirici ve doğrultucu potasyum akımı aşağıda gösterilen denklem ile ifade edilmiştir:

$$I_{Kd} = g_{Kd} n^4 (V - E_K) \quad (3.21)$$

Bu denklemde g_{Kd} potasyum iyonu birim alan maksimum iletkenliği 0.005 S/cm^2 , E_K potasyum iyonu denge potansiyeli -90mV olarak alınmıştır. Potasyum iyon kanalı aktivasyon parametresi n 'ye ait α ve β hız fonksiyonları aşağıdaki gibi ifade edilmiştir (Destexhe et al., 2001):

$$\alpha_n = -\frac{0.32(V+40)}{(e^{-(V+40)/5} - 1)} \quad (3.22)$$

$$\beta_n = 0.5e^{-(V+45)/40} \quad (3.23)$$

İnaktif olmayan Potasyum akımı I_M aşağıda belirtildiği gibi tanımlanmıştır:

$$I_M = g_M p(V - E_K) \quad (3.24)$$

Burada g_M potasyum iyonu maksimum iletkenlik değeri 0.001 mS/cm^2 E_K potasyum denge potansiyeli -90mV olarak alınmıştır. p inaktif olmayan potasyum iyonu aktivasyon parametresi hız fonksiyonları α ve β aşağıdaki gibi tanımlanmıştır (Destexhe et al., 2001).

$$\alpha_p = \frac{0.0001(V + 30)}{(1 - e^{-(V + 30)/9})} \quad (3.25)$$

$$\beta_p = -\frac{0.0001(V + 30)}{(1 - e^{(V + 30)/9})} \quad (3.26)$$

Sızıntı akımı I_{Leak} aşağıdaki gibi tanımlanmıştır.

$$I_{Leak} = g_{Leak}(V - E_L) \quad (3.27)$$

Burada g_{Leak} kaçak iyonların iletkenlik değeri 0.0452 mS/cm^2 , E_L kaçak iyonların denge potansiyeli -80 mV olarak alınmıştır (Destexhe et al., 2001).

Modelde iyonların aktivasyon ve inaktivasyon kapılarının açık olma olasılıklarının zamana bağlı değişimleri aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır.

$$\frac{dx}{dt} = \alpha_x(1 - x) - \beta_x x, \quad x = \{m, h, n, p\} \quad (3.28)$$

(3.28) denkleminde α_x ve β_x iyon kanal kapısına ait hız fonksiyonlarını tanımlamaktadır. (3.15-3.28) denklemlerinde iyon kanallarına ait parametre değerleri daha önce Destexhe et al., (2001) tarafından tanımlanmıştır. (3.15) denklemindeki I_{syn} , kortikal nöronların toplam sinaptik aktivitesini ifade etmekte olup, toplam sinaptik akım, global uyarıcı ve bastırıcı iletkenliklerin toplamı şeklinde modellenmektedir (Destexhe et al., 2001):

$$I_{syn} = g_e(t)(V - E_e) + g_i(t)(V - E_i) \quad (3.29)$$

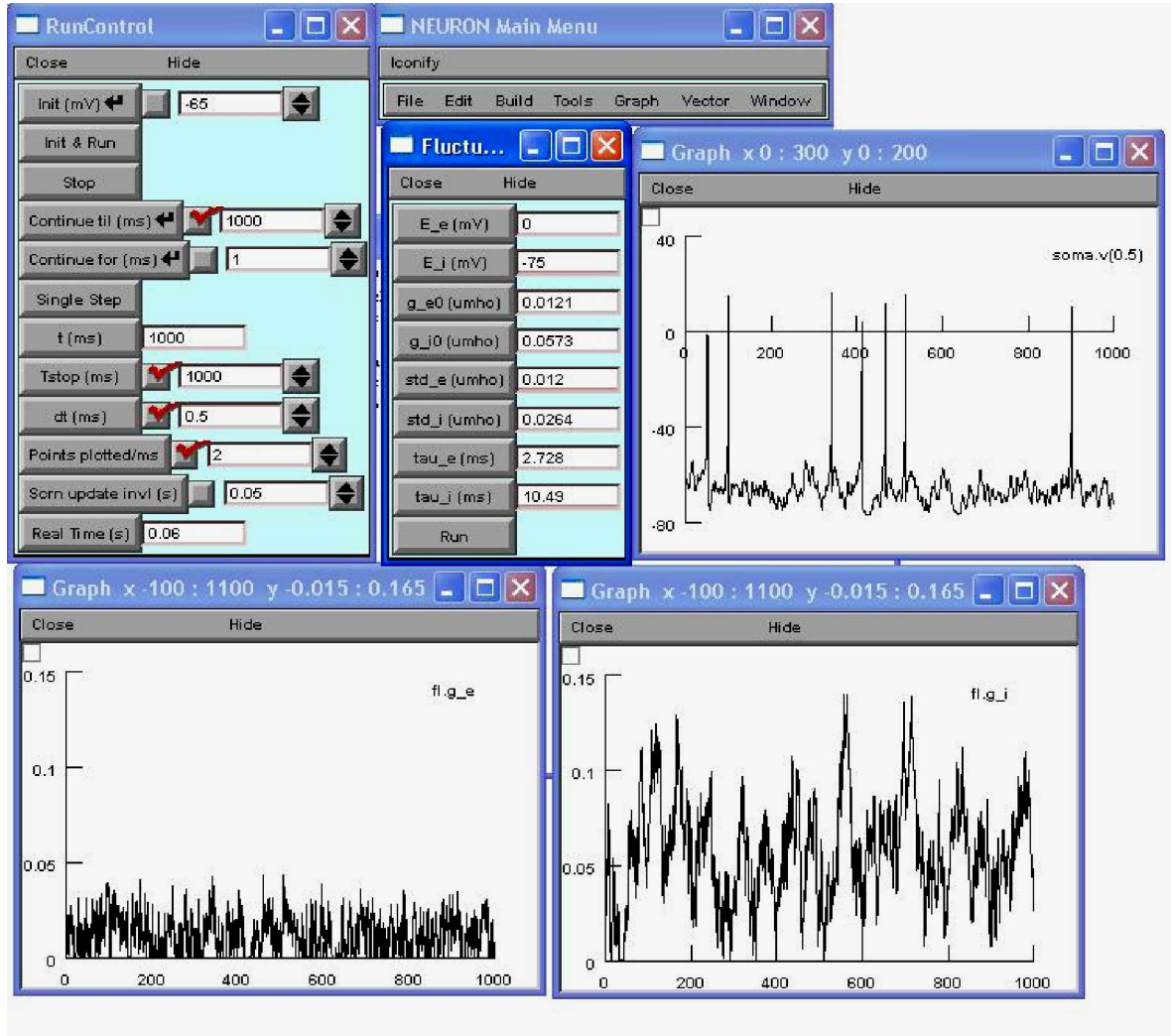
(3.29) denkleminde $g_e(t)$ zamanla değişen global uyarıcı iletkenliği, $g_i(t)$ ise zamanla değişen global bastırıcı iletkenliği ifade etmektedir. E_i ve E_e bu iletkenliklerin denge potansiyellerini ifade etmekte olup, $E_i = -75$ mV ve $E_e = 0$ mV olarak alınmıştır. Uyarıcı ve bastırıcı iletkenliklerin zamanla değişimi, Ornstein-Uhlenbeck prosesi ile tanımlanmaktadır (Destexhe et al., 2001):

$$\frac{dg_e}{dt} = -\frac{1}{\tau_e}(g_e - g_{e0}) + \sqrt{\frac{2\sigma_e^2}{\tau_e}}\chi_e(t) \quad (3.30a)$$

$$\frac{dg_i}{dt} = -\frac{1}{\tau_i}(g_i - g_{i0}) + \sqrt{\frac{2\sigma_i^2}{\tau_i}}\chi_i(t) \quad (3.30b)$$

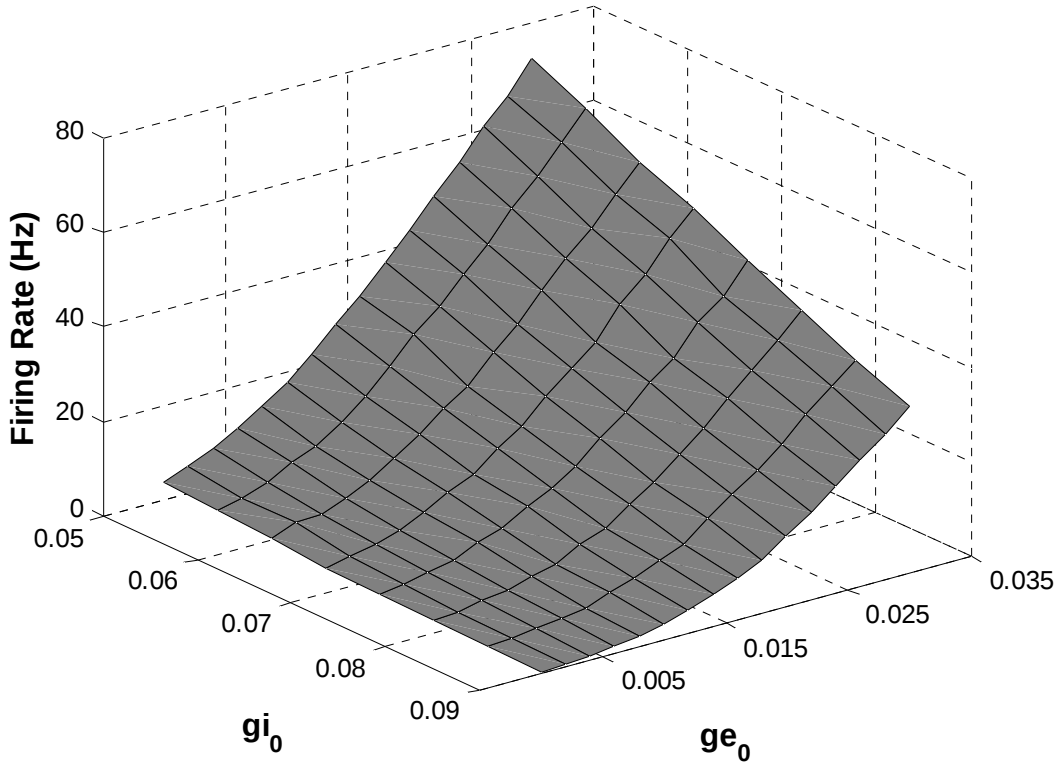
(3.30) denkleminde g_{e0} uyarıcı iletkenliğin ortalama değerini, g_{i0} ise bastırıcı iletkenliğin ortalama değerini ifade etmektedir. Denkleminde τ_e uyarıcı iletkenliğin zaman sabiti, τ_i ise bastırıcı iletkenliğin zaman sabitini göstermektedir. Uyarıcı ve bastırıcı iletkenlerin standart sapmaları sırasıyla σ_e ve σ_i ile tanımlanmış olup, denkleminde $\chi_e(t)$ ve $\chi_i(t)$ parametreleri ise ortalaması sıfır, standart sapması 1 olan beyaz Gauss gürültüsünü göstermektedir.

Nokta İletkenlik Modeli NEURON uygulamasında ilk olarak iyonik akımların mekanizma dosyaları nmodl programlama dili kullanılarak hazırlanmıştır. Sodyum iyon kapısını modellemek için “INa_traub_shifted.mod”, Potasyum iyonu için “IKd_traub.mod”, muskarinik (inaktif olamayan) potasyum akımı modellemek için “IM.mod” ve sinaptik girdileri modellemek amacıyla kullanılan “Gfluct.mod” mekanizma dosyaları derlenerek Nokta iletkenlik modeli hazırlanmıştır. NEURON programında soma hücresi oluşturulup, derlenen her bir mekanizma hücreye “PointProcess” bölümünden eklenmiştir. Şekil 3.27’de NEURON programı Nokta İletkenlik Modeli uygulaması gösterilmiştir.



Şekil 3.27 NEURON programı Nokta İletkenlik Modeli deneysel görünümü

Şekil 3.27’de görüldüğü gibi in vivo mebrnran potansiyeli dalgalanması deneyi sonuçları ile Nokta İletkenlik Modeli sonuçlarını örtüştürmek amacıyla dalgalanma parametreleri $\tau_e=2.73$ ms, $\tau_i= 10.49$ ms, $\sigma_e =12$ nS ve $\sigma_i =26.4$ nS, $g_{e0} =12.1$ nS ve $g_{i0} =57.3$ nS olarak alınmıştır (Destexhe et al.,2001). Modelin ürettiği membran potansiyeli -65mV ortalamalı bir membran potansiyeli dizisi, 15mV depolarizasyonlu, 10 mV genlikli ve 4mV standart sapmalı aksiyon potansiyeli dalgalanması oluşturabilmektedir. Nokta İletkenlik Modelini oluşturan global uyarıcı ve bastırıcı iletkenliklerin kortikal nöronların ateşleme hızına etkisi şekil 3 28’de gösterilmiştir.



Şekil 3 28 Nokta iletken modeli global iletkenliklerinin kortikal nöronların ateşleme hızına etkisi

Şekil 3 28’de görüldüğü üzere global uyarıcı iletkenliğin artması ile kortikal nöronların ateşleme hızları artmaktadır. Global bastırıcı iletkenliğin artırılması ile arkaplan aktivitesine sahip kortikal nöronların ateşleme hızları azalmaktadır. Global uyarıcı iletkenliğin 0.035 μS ve global bastırıcı iletkenliğin 0.05 μS değerlerinde uyarıcı iletkenlik bastırıcı iletkenliğe göre baskın hale geldiğinden dolayı nöron daha fazla uyarana karşılık daha fazla spike oluşturmakta, yani ateşleme hızı 75-80 Hz arasında hesaplanmış ve nöron en yüksek ateşleme rejime ulaşmıştır. Yine global bastırıcının 0.09 μS ve global uyarıcının 0.005 μS ’e yakın değerinde bastırıcı iletkenlik uyarıcı iletkenliğe nazaran baskın duruma gelmiş, kortikal nöronların ateşleme hızı 3-5 Hz civarına düşmüştür. Böylelikle Nokta İletkenlik Modelinde iki global iletkenliğin kortikal nöronlara etkisi gözlemlenmiştir. Yapılan araştırmalarda detaylı biyofiziksel modelde tanımlanan korelasyonun Nokta İletkenlik Modelinde bulunan uyarıcı iletkenliğin standart sapmasına karşılık geldiği görülmüştür (Fellous et al., 2003; Destexhe et al., 2001).

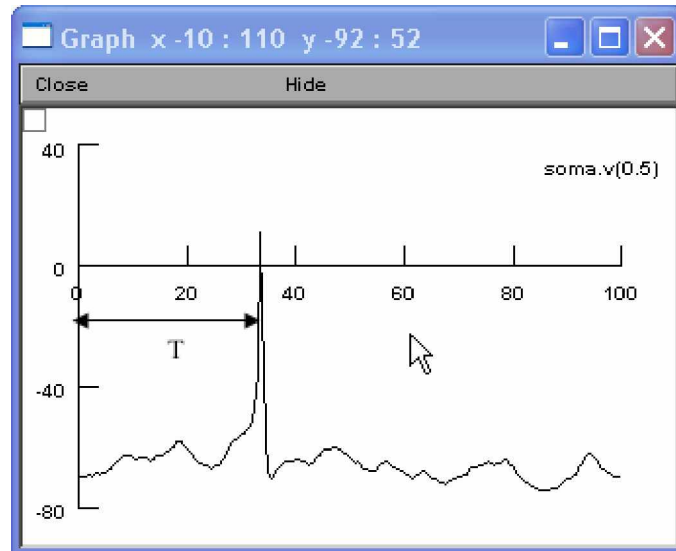
3.3.1 Kortikal Nöronlardaki Arkaplan Aktivitesindeki Korelasyonun İlk Spayk Oluşumuna Etkisi

Rudolph ve Destexhe (2001), kortikal nöronlarda sinaptik girdilerdeki korelasyonun sinaptik iletkenliklerdeki varyansa karşılık geldiğini ortaya koymuştur (Fellous et al., 2003), (Destexhe et al., 2001).

Nokta İletkenlik Modelinde korelasyon katsayısının nöronun verdiği cevap üzerindeki etkisi incelenmiştir. Bu amaçla Nokta İletkenlik Modeli içerisindeki g_{e0} ve g_{i0} iletkenlik değerleri değiştirilmeden korelasyon(σ_e) artırılmış, belirlenen eşik değerini pozitif eğimle geçtiği ana kadar geçen süre N deneme için ölçülmüş ve sonunda denemelerin ortalaması alınmıştır. Farklı korelasyon değerleri için nöronun cevap verme süresi değişiklik göstermiştir. Modelde nöronun cevap verme süresi aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

$$\tau = \langle T \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N T_i \quad (3.31)$$

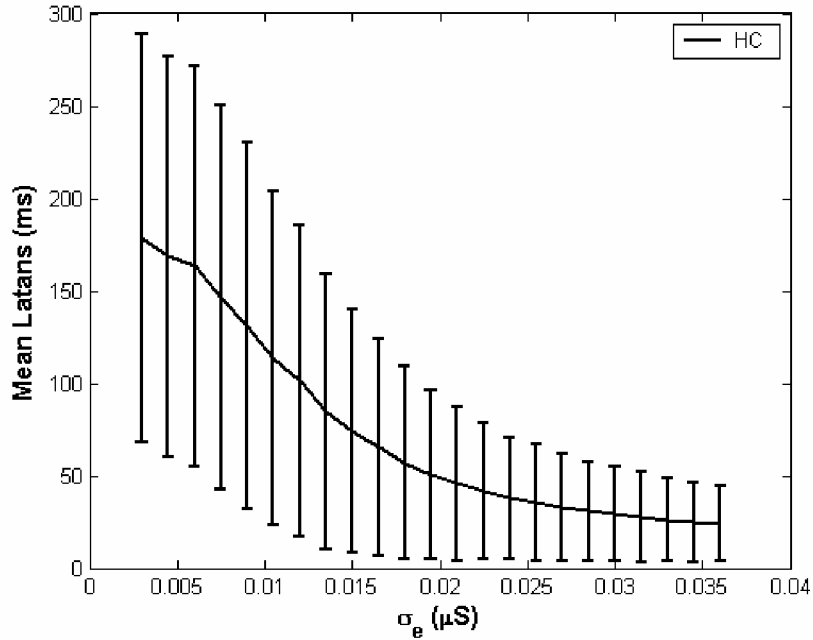
Bu ifadede τ nöronun cevap süresi ortalaması, N deneme sayısı ve T ise nöronun cevap verme süresidir. Bir nöronun cevap verme süresi şekil 3.29’da gösterilmiştir.



Şekil 3.29 Nöronun cevap verme süresi

Yapılan araştırmalarda kortikal nöronların arka plan aktivitelerinin belirli iletkenlik sınırları içerisinde aktif olduğu, bu sınırların dışındaki durumlarda ise arkaplan

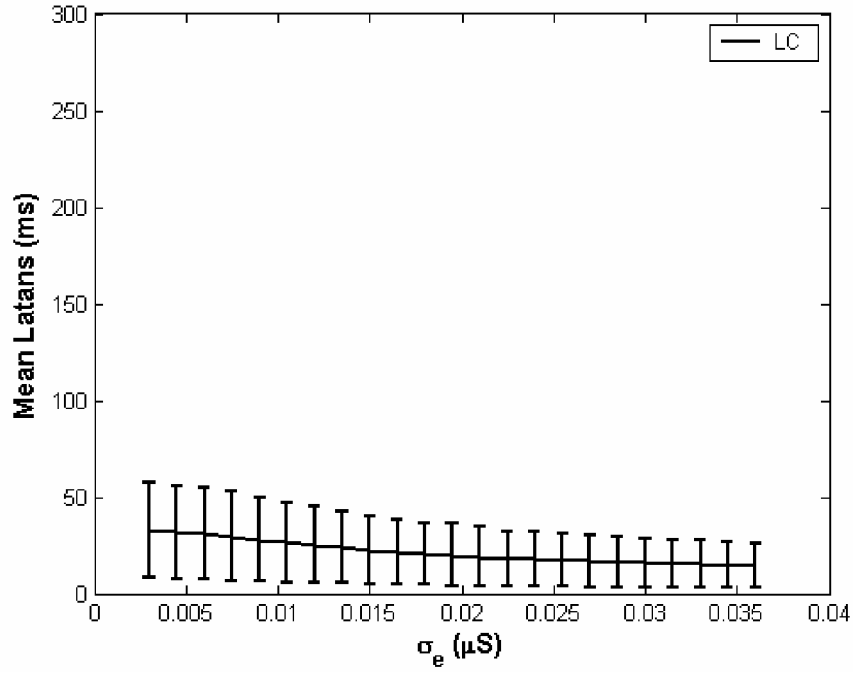
aktivitelerinin etkisiz kaldığı belirlenmiştir. Global bastıcı ve global uyarıcı iletkenliklerin birbirlerine eşit olduğu durum düşük iletkenlik durumu, global bastırıcı iletkenliğin global uyarıcı iletkenliğin 4 yada 5 katı olduğu durum yüksek iletkenlik durumu olarak isimlendirilmiştir (Pospischil et al., 2006). NEURON programı kullanılarak Nokta İletkenlik Modelinde HC ve LC durumlarında, korelasyon katsayısının 23 farklı değeri için ortalama genlikler değiştirilmeden 400 ms'lik 7500 deneme yapılarak simülasyonlar gerçekleştirilmiştir. Bu simülasyonlarda her denemede nöronun ilk spike oluşumuna kadar geçen süre cevap verme süresi olarak kayıt edilmiştir, MATLAB programında elde edilen ilk spayk zamanlarının ortalaması ve standart sapmaları alınarak her bir korelasyon katsayısında modelin cevap verme süresi şekil 3.30'da gösterilmiştir.



Şekil 3.30 Korelasyon katsayısının HC durumunda Nokta İletken Modelinin cevap verme süresine etkisi

Şekil 3.30'da görüldüğü gibi yüksek iletkenlik durumunda korelasyonun artması ile nöronun cevap verme süresinin azaldığı görülmüştür, yani nöron girdisindeki korelasyon değişimini ayarlayabilmektedir.

LC durumunda Nokta İletkenlik Modelinde korelasyon katsayısının nöronun cevap verme süresine etkisi şekil 3.31'de gösterilmiştir.



Şekil 3.31 Korelasyon katsayısının LC durumunda Nokta İletken Modelinin cevap verme süresine etkisi

Şekil 3.31’de görüldüğü gibi LC durumunda nöronun cevap verme süresi korelasyon artımıyla azalmakta, LC durumunda HC durumuna göre nöronun cevap verme süresi daha az değişim göstererek azalmaktadır. Her iki iletkenlik durumunda da nöronun cevap verme süresinin standart sapması çok büyük olmasından dolayı kortikal nöronlarda cevap verme süresinin çok değişken olduğu gözlemlenmiştir. Korelasyon katsayısının daha büyük değerinde nöronun her iki durumunda da cevap verme süreleri birbirine yakınsanarak eşitlenmekte ve belli bir korelasyon değerinden sonra nöron her korelasyon değeri için aynı sürede cevap vermektedir.

3.3.2 Korelasyonun Kortikal Nöronun Ateşleme Düzenliliğine Etkisi

Bu bölümde sinaptik arkaplan aktivitesindeki değişimlerin spike treni düzenliliği üzerindeki etkileri incelenmektedir. Bunun için daha önceki bölümde belirtilen, arkaplan aktivitesinde meydana gelen korelasyon değişimlerine karşılık gelen σ_e istatistiksel parametresi kullanılmıştır.

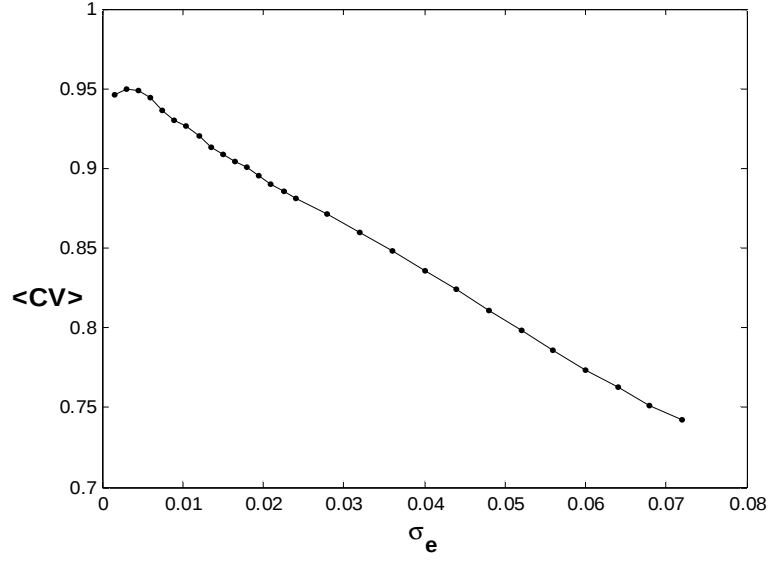
Yapılan çalışmada 28 farklı σ_e korelasyon derecesi için 200 s'lik 100 deneme yapıp spayk dizilerinin düzenliliği incelenmiştir. Spayk dizilerinin düzenliliğini incelemek için yaygın olarak kullanılan spayklar arası zaman aralığının (ISI) bağlı saçılımı olarak adlandırılan varyasyon katsayısı (Coefficient Of Variation, CV) kullanılmaktadır. CV; elde edilen aksiyon potansiyellerinin düzenliliği hakkında bilgi vermekte olup, matematiksel ifadesi aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır (Hanggi,et.al., 2002):

$$CV = \frac{\sqrt{\langle T^2 \rangle - \langle T \rangle^2}}{\langle T \rangle} \quad (3.32)$$

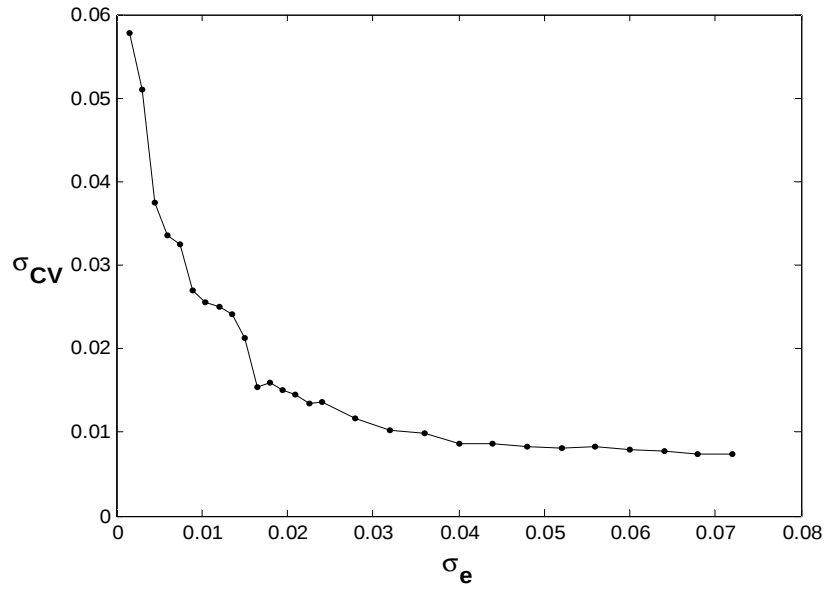
$$\langle T \rangle = \lim_{N \rightarrow \infty} \sum_{i=1}^{N-1} \frac{(t_{i+1} - t_i)}{N} \quad (3.33)$$

$$\langle T^2 \rangle = \lim_{N \rightarrow \infty} \sum_{i=1}^{N-1} \frac{(t_{i+1} - t_i)^2}{N} \quad (3.34)$$

Yukarıda tanımlanan denklem takımında $\langle T \rangle$ ortalama ISI' yı, $\langle T^2 \rangle$ ortalama karesel ISI' yı göstermektedir. Denklemlerden anlaşılacağı gibi CV; ISI'nın standart sapmasının ortalamasına bölümü olarak tanımlanmaktadır. Spike treninin düzenliliğini istatistiksel olarak ifade eden CV değeri 0 ile 1 arasında değer almakta olup, değeri 0'a yaklaştıkça düzenliliği 1'e yaklaştıkça düzensizliği göstermektedir (Hanggi,et.al, 2002). Simülasyonlar sonucunda elde edilen ortalama CV ve CV'lerin standart sapması şekil 3.32'de gösterilmiştir.



(a)



(b)

Şekil 3.32 Spayklar arası zaman aralığının σ_e ile değişimi: (a) Ortalama CV'nin σ_e ile değişimi, (b) CV'nin standart sapmasının σ_e ile değişimi.

Şekil 3.32a'da görüldüğü üzere Nokta İletkenlik Modelinde σ_e korelasyon katsayısı artırıldığında CV değerinin azaldığı görülmektedir. Şekil 3.32b'de görüldüğü gibi ele alınan her bir korelasyon (σ_e) değeri için 200 s'lik 100 deneme yapılarak elde edilen simülasyon sonucunda bulunan CV'nin standart sapması korelasyon arttıkça azalmaktadır.

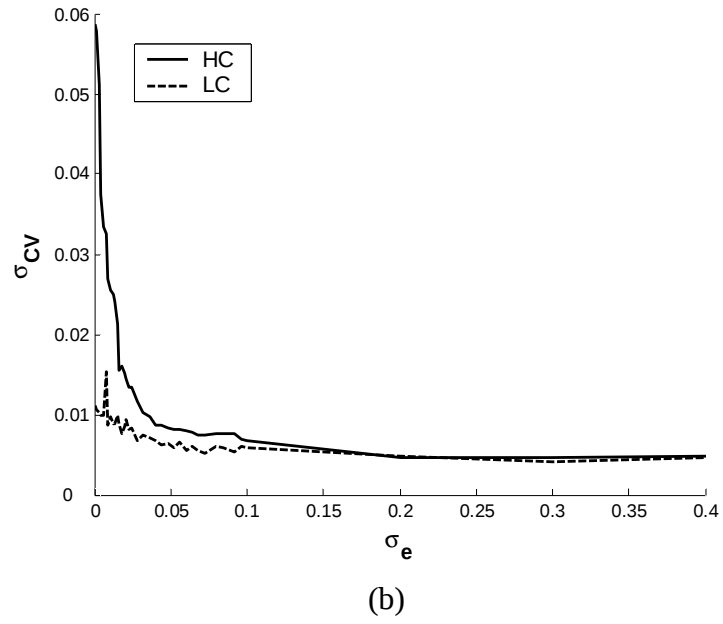
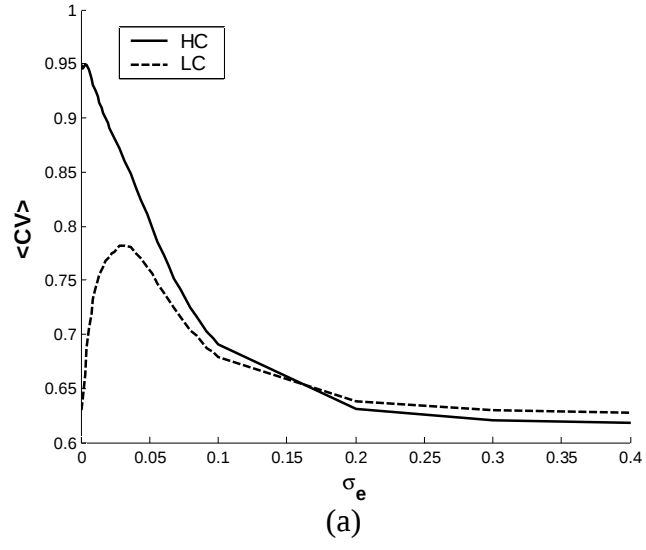
3.3.3 Yüksek ve Düşük İletkenlik Rejiminde Korelasyonun Ateşleme Düzenliliği ve Etkin Bekleme Periyoduna Etkisi

Arkaplan aktiviteleri nöronda yüksek iletkenlik durumu oluşturduğundan, nöronun giriş-çıkış karakteristiğine etki eder. Bu aktiviteler genliği 10mV olan ve standart sapması 4mV olan aksiyon potansiyeli oluştururlar. Kortikal nöronlar 2 farklı rejimde çalışabilmektedir. Bunlar düşük-iletkenlik (low-conductance, LC) ve yüksek-iletkenlik (high-conductance, HC) rejimleridir (Pospischi et al., 2006). Bu bölümde HC ve LC durumunda istatistiksel parametrelerin ateşleme düzenliliğine etkisi araştırılmıştır. Deneyi gerçekleştirmek amacıyla Nokta İletkenlik Modeline ait (3.29) ve (3.30) denklemlerinde kullanılan parametre değerleri $\tau_e=2.73$ ms, $\tau_i= 10.49$ ms, $\sigma_e=12$ nS ve $\sigma_i=26.4$ nS olarak alınmıştır (Rudolph et al., 2004). HC durumunda $g_{e0}=12.1$ nS ve $g_{i0}=57.3$ nS değerleri, LC durumunda $g_{e0}=g_{i0}=12.1$ nS değerleri kullanılmıştır. Simülasyonlar sonucunda elde edilen spike trenleri kullanılarak, her korelasyon katsayısı için CV değeri 3.32-3.34 eşitlikleri kullanılarak hesaplanmıştır.

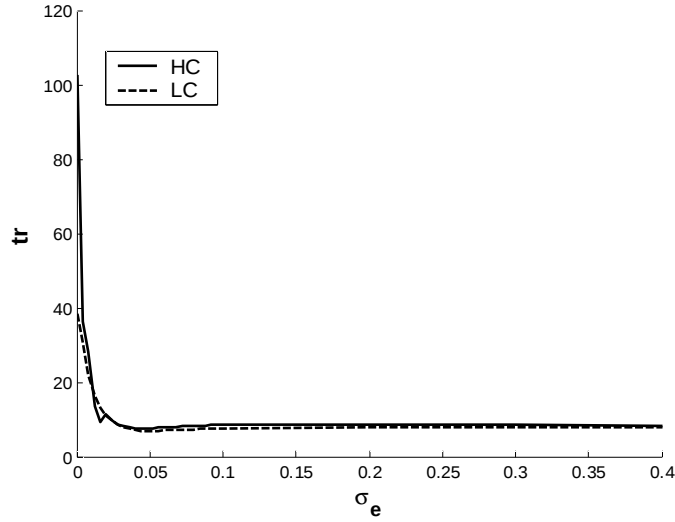
Nöronlar uyarımlar sonucunda bir aksiyon potansiyeli oluşturduktan sonra kısa bir süre tekrar uyarılamamakta ve aksiyon potansiyeli oluşturamamaktadır. Bu süreye “etkin bekleme süresi” (absolute refractory period, t_R) denilmektedir. Kortikal nöronların farklı korelasyon değerleri için etkin bekleme periyodunu analiz etmek amacıyla elde edilen spike trenlerinin CV ve ISI değerleri kullanılarak etkin bekleme periyodu hesaplanmıştır. Etkin bekleme periyodu ortalama ISI ve CV değerlerine göre aşağıdaki gibi ifade edilmiştir (Christodoulou et al., 2001):

$$t_R = \langle ISI \rangle - (CV^2 \langle ISI \rangle) \quad (3.37)$$

Kortikal nöronların ateşleme düzenliliği ve etkin bekleme periyodunun analizi için, NEURON programında HC ve LC durumları için 30 farklı σ_i değerinin her biri için 200 s’lik simülasyon ve her simülasyon için 100 deneme yapılarak CV değerleri bulunmuştur. CV değerlerinin 100 deneme üzerinden ortalaması ve standart sapması hesaplanmıştır. 3.37 denklemi kullanılarak her korelasyon değeri için etkin bekle periyodu elde edilmiştir. Elde edilen simülasyon sonuçları şekil 3.33’te gösterilmiştir.



Şekil 3.33 Arkaplan aktivitesinin CV üzerine etkisi:(a) Ortalama CV'nin σ_e ile değişimi, (b) CV'nin dispersiyonunun σ_e ile değişimi, (c) t_R 'nin σ_e ile değişimi.

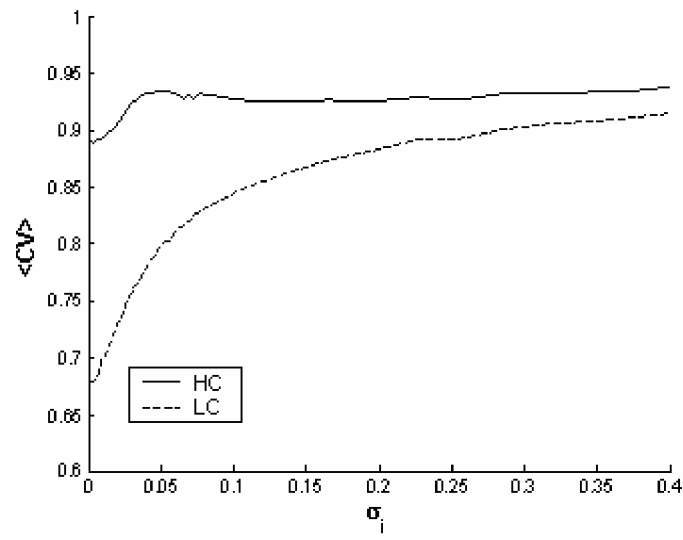


(c)

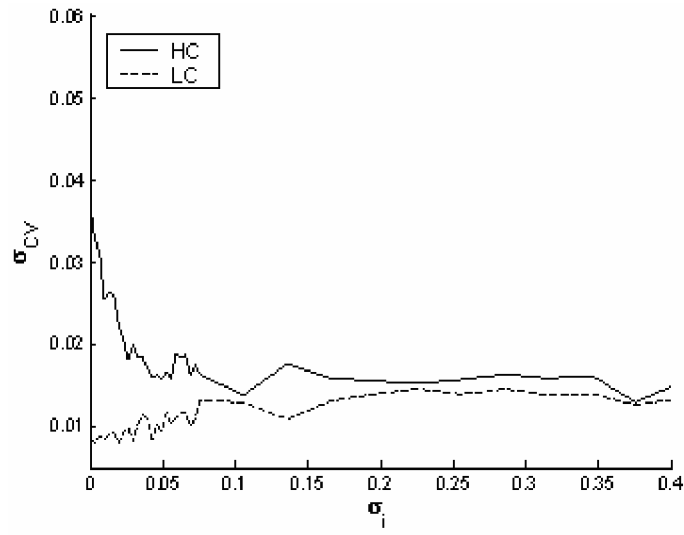
Şekil 3.33(devam ediyor).

Şekil 3.33'te görüldüğü gibi HC durumunda σ_e değeri artarken elde edilen spike trenlerinin düzenliliği artmaktadır. Kortikal nöronların ateşleme düzenliliği düşük σ_e değerlerinde çok düzensiz, büyük σ_e değerlerinde biraz daha düzenli forma dönüşmektedir. LC konumunda ise σ_e 'nin belli bir değerine kadar ateşleme düzensizliği artarken, daha sonraki değerler için ateşleme düzenliliği artarak sabit bir değere ulaşmaktadır. düşük σ_e değerleri için etkin bekleme periyodu HC durumunda LC'ye göre daha büyük değerler almakta, büyük σ_e değerlerinde her iki durum için etkin bekleme periyodu giderek sabit bir değer almaktadır.

Bu bölümde yapılan çalışmalara ek olarak korelasyonu etkileyen diğer parametre olan σ_i değerinin spayk düzenliliğine etkisini araştırmak için NEURON programında 30 farklı σ_i değeri için 200 s'lik simülasyon ile 100 tekrar yapılmış, her denemede MATLAB programı ile 3.32-3.34 ifadeleri kullanılarak CV değerlerinin ortalaması ve standart sapması hesaplanmıştır. Hesaplanan CV ve 3.33 ifadesindeki ortalama spayklar arası zaman aralığı değerleri kullanılarak etkin bekleme periyodunun değişimi her iki çalışma modu için hesaplanmıştır. Elde edilen simülasyon sonuçları şekil 3.34'te gösterilmiştir.

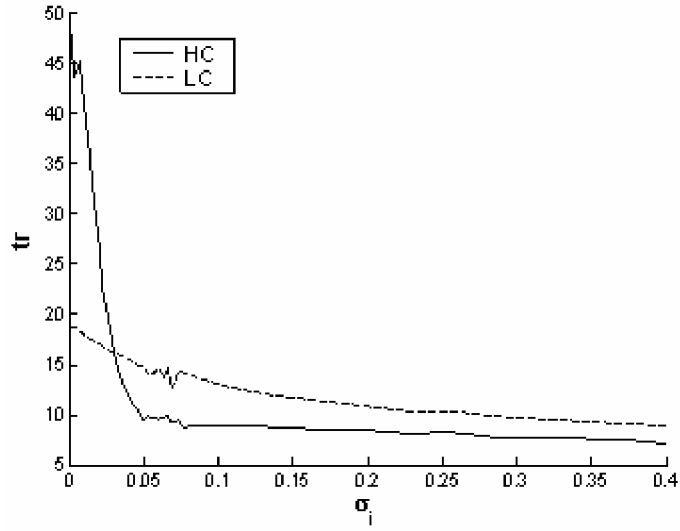


(a)



(b)

Şekil 3.34 Arkaplan aktivitesinin CV üzerine etkisi:(a) Ortalama CV'nin σ_i ile değişimi, (b) CV'nin dispersiyonunun σ_i ile değişimi, (c) t_R 'nin σ_i ile değişimi.



(c)

Şekil 3.34 (devam ediyor).

Şekil 3.34'te görüldüğü üzere σ_i değeri arttıkça HC ve LC çalışma durumunda CV ortalaması artmakta, yani üretilen spayk dizileri düzensizleşmektedir. HC ve LC çalışma durumlarında artış benzer olmamaktadır. HC çalışma modunda σ_i 'nin düşük değerinde artış az olmakta yani spayk treni düzenliliği σ_i 'den az etkilenmektedir, ancak σ_i 'nin büyük değerinde CV sabit kalmakta yani spayk düzenliliği σ_i 'den etkilenmemektedir. Sinaptik arkaplan aktivitesinin σ_i değeri arttıkça hem LC hem de HC çalışma durumunda etkin bekleme periyodu şekil 3.34c'de görüldüğü gibi azalmaktadır. Yüksek σ_i değerlerinde her iki çalışma durumunda etkin bekleme periyodu sabit bir değere eşitlenmektedir.

BÖLÜM 4

SONUÇLAR

Bu çalışmada, NEURON programının yapısı, özellikleri ve nöronun biyofizyolojik parametreleri ile tek bölmeli yada çok bölmeli nöron hücreleri oluşturulması, bu hücreler arasında ağ yapıları kurulması ve modelleme metodları vasıtasıyla simülasyonların gerçekleştirilmesi amacıyla kullanılabilen NEURON yazılımı sunulmuştur. Programın derleyici yapısı, model geliştirmede kullanılan programlama dilleri ve bunlara ait yazım kuralları sunulmuştur.

Temel hücre modeli olarak H-H modelini kullanmakta olan NEURON yazılımı, matematiksel problem setlerinin çözümünde ise İleri Yönlü Euler, Geri Yönlü Euler ve Crank-Nicholson metodlarını kullanarak sonuçları daha hızlı ve kararlı bir formda elde etmektedir. Program ile nöron iyon kanalları deterministik ve stokastik olarak modellenilebilmekte, sahip olduğu grafik arayüz ile diğer yazılımlardan daha öndedir. Açık kaynak kodlu bir yazılım platformu olması itibarıyla istenildiğinde kullanıcılar NEURON programını değişik formlarda tekrar derleyebilmekte ve Microsoft Windows, Linux ve Mac-os gibi farklı işletim sistemleri ile uyumlu olarak kullanabilmektedir.

NEURON programında simülasyon sonuçları gelişmiş grafik ara yüzlerle ayrıntılı olarak incelenebilmektedir. Modellerde kullanılan zamanla değişen parametrelerin her iterasyon anında değişimleri kolaylıkla takip edilebilmektedir. NEURON program yapısı, derleyicileri, programlama dilleri ve yazım kuralları Bölüm 2’de ayrıntılı olarak tanıtılmıştır. Bölüm 2’de bu yapılara ek olarak “nmodl” programlama dili ile kullanıcıların nasıl nöron hücresi oluşturabildiği, NEURON’da sinaptik akım ve gürültülerden oluşan mekanizmaların, yazımı ve derlenmesi incelenmiştir.

Bölüm 3’te NEURON programı ile deterministik, stokastik ve gelişmiş nöron modellerinin nasıl gerçekleştirilebileceğinin anlaşılması amacıyla deneyler gerçekleştirilmiş ve

deneylerden alınan sonuçlar tartışılmıştır. Ayrıca Destexhe et al. (2001) tarafından in vivo kortikal nöronların dinamiklerini ortaya koyan Nokta İletkenlik Modeli sunulmuştur.

Nokta İletkenlik Modeli kullanılarak kortikal nöronların arkaplan aktivitelerindeki korelasyonun nöronun oluşturduğu ilk spaykların zamanlamasına etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmayı desteklemek amacıyla korelasyon katsayısının nöronun ateşleme düzenliliğine etkisi araştırılmış ve CV (Coefficient Of Variation) istatistiksel parametresi ile oluşan spayk dizilerinin düzenliliği incelenmiştir. Ayrıca Nokta iletkenlik Modeli kullanılarak kortikal nöronlarda sinaptik arkaplan aktivitesindeki korelasyonun nöronun etkin bekleme periyoduna etkisi analiz edilmiştir.

Tüm bu çalışmalarla NEURON programı ile spesifik model yapılarının nasıl tanımlanabileceği ve bu yapıların nasıl kullanılabileceği gösterilmiştir. Böylece NEURON programının çok üstün bir nöron modelleme yazılımı olduğu vurgulanmıştır. Bu bağlamda çalışmalarımızda aşağıda belirtilen nedenlerden ötürü NEURON programı kullanılmıştır (Rudolph M, 2004):

- Kullanımı kolaydır.
- Farklı hücre seviyelerinde hesaplama olanağı sunmaktadır (alt hücresel, hücresel ve network).
- Hesaplanan modellerden elde edilen veriler deneysel verilerle yakın ilişkilidir.
- Kullanıcılar için daha az zamanda ve daha az efor harcayarak hatasız, verimli sonuçlar sunar.
- Olay tabanlı yaklaşım ile daha elverişli network simülasyonları sunar.

Çalışmada incelenen NEURON modelleme yazılımının performansını ortaya koymak adına stokastik iyon kanallarını modelleyen Chow-White algoritması hem NEURON hemde MATLAB programı ile simule edilmiştir. Elde edilen sonuçlar tutarlılık göstermesine rağmen NEURON yazılımı ile gerçekleştirilen simülasyonlar MATLAB programı ile gerçekleştirilen simülasyonlardan 25 kat daha hızlı sonuç vermiştir.

KAYNAKLAR

- Brown, A. M.** (1999) *A methodology for simulating biological systems using Microsoft Excel*, Comput. Methods Prog. Biomedicine, Vol 58, pp 181-190.
- Brown, A. M.** (2000) *Simulation of axonal excitability using a spreadsheet template in Microsoft Excel*, Comput. Methods Prog. Biomedicine, Vol.63, pp 47-54.
- Bower, J. M., and Beeman D.** (1995) *The Book of Genesis*, Springer, Berlin.
- Carnevale Nicholas T., Hines Michael L.** (2006) *The NEURON Book*, Cambridge University Press, U.K.
- Chow C. C., and White J. A.** (1996) *Spontaneous action potentials due to channel fluctuations*, Biophys J., Vol.71, pp. 3013-3021.
- Christodoulou C., Bugmann G.** (2001) *Coefficient of variation vs. mean interspike interval curves: What do they tell us about the brain?*, Neurocomputing 38-40:1141:1149.
- Contreras D, Destexhe A and Steriade M** (1997) *Intracellular and computational characterization of the intracortical inhibitory control of synchronized thalamic inputs in vivo*, Journal of Neurophysiology, 78: 335-350
- Destexhe, A., Pare, D.** (1999) *Impact of network activity on the integrative properties of neocortical pyramidal neurons in vivo*, J. Neurophysiol. 81:1531-1547.
- Destexhe, A., Rudolph, M., Fellous, J. M., Sejnowski, T. J.** (2001) *Fluctuating synaptic conductances recreate in vivo- like activity in neocortical neurons*, Neurosci. 107:13-34,.
- De Schutter, E.** (1989) *Computer Software for development and simulation of compartmental models of neurons*, Comput. Biol. Med., Vol 2, pp 71-81.
- De Schutter, E.** (1992) *A consumer guide to neuronal modeling software*, Trends Neurosci., Vol 15, pp 462-464.
- Fellous, J. M., Rudolph, M., Destexhe, A., Sejnowski, T. J.** (2003) *Synaptic background noise controls the input/output characteristics of single cells in and in vitro model of in vivo activity*, Neurosci. 122:811-829.
- Fox, F. R. and, Lu, Y.** (1994) *Emergent Collective Behaviour in Globally Coupled Independently Stochastic Ion Channels*, Phy. Rev. E, Vol.49, No.4, pp. 3421-3431.

KAYNAKLAR (devam ediyör)

- Gillespie, D. T.** (1977) *Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions*, J. Phys. Chem. 81:2340–2361, 1977.
- Graham Bruce** (2004) Modeling electrical properties of single neurons with NEURON, SYMBIONIC course 2004, [http://www.symbionicproject.org/Data/Events/course_2004_material/SYMBIONIC2004_pdf/ SYMBIONIC2004_Graham_2a.pdf](http://www.symbionicproject.org/Data/Events/course_2004_material/SYMBIONIC2004_pdf/SYMBIONIC2004_Graham_2a.pdf).
- Hagiwara, S., and Oomura, Y.** (1958) *The critical depolarization for the spike in the squid giant axon*, Jap. J. Physiol., Vol.8, pp. 234-245.
- Hanggi, P., Schmid, G., Guycuk, I.** (2002) *Excitable membranes: channel noise synchronization and stochastic resonance*, Adv. Sol. State Phys. 42:359-370.
- Hines M. L., and Carnevale N. T.** (1997) The NEURON Simulation Environment, Neural Computation, Vol. 9, No. 6, 1179-1209
- Hines M.L. and Carnevale N.T.** (2001) *Expanding NEURON's Repertoire of Mechanisms with NMODL.*, Neural Computation 12:995-1007.
- Hines M.L. and Carnevale N.T.** (2001) *NEURON: a tool for neuroscientists.*, The Neuroscientist 7:123–135.
- Ho, N., Destexhe, A.** (2000) *Synaptic background activity enhances the responsiveness of neocortical pyramidal neurons*, J. Neurophysiol. 84:1488-1496.
- Hodgkin, A.L., Huxley, A.F.** (1952) *A quantitative description of membrane currents and its application to conduction and excitation in nerve*, J. Physiol. (London), Vol 117, pp.500-544.
- Hodgkin, A.L., Katz, B.** (1949) *The effect of temperature on the electrical activity of the giant axon of the squid*, J. Physiol., Vol 109, pp.240-249.
- Revest, P.** (1995) Neurosim for Windows, *Trends Neurosci.*, Vol. 18, pp 556.
- Rudolph M.** (2004) The NEURON simulation environment A Brief, http://cns.iaf.cnrs-gif.fr/~michael/Obidos2004Tutorials/Obidos2004_NEURON2_tutorial.pdf.
- Rudolph M., Piwkowska Z., Badoual M., Bal T., Destexhe A.** (2004) *A method to estimate synaptic conductances from membrane potential fluctuations*, J. Neurophysiol 91:2884-2896.
- Pehlivan, F.** (1997) *Biyofizik*, Hacettepe-Taş Kitapçılık, Ankara.
- Pospischil M., Piwkowska Z., Rudolph M., Bal T., Destexhe A.** (2006) *Inhibitory conductance dynamics in cortical neurons during activated states*, Neurocomputing.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Strassberg A. F., and DeFelice L. J.** (1993) Limitations of the Hodgkin-Huxley formalism:Effect of single channel kinetics on transmembrane voltage dynamics, *Neural Comput.*, Vol.5, pp. 843-855.
- Türker İ.** (2006) *Stokastik iyon kanal benzetim algoritmalarının karşılaştırılması*, Z.K.Ü. Fen Bilimleri Ens.Elek-Elektro-Müh.ABD,Yüksek Lisans Tezi.
- Wang, X. J., Buzsaki, G.** (1996) *Gamma oscillation by synaptic inhibition in a hippocampal interneuronal network model*, J. Neurosci 16:6402-6413.
- Weiss, T.M.** (1996) *Cellular Biophysics*, Vol.2, The MIT Press
- Yamada, W. M., Koch, C., Adams, P. R.** (1999) Multiple channels and calcium dynamics, in: Koch, C., Segev, I. (Eds.), *Methods in NEURONal Modeling: From Ions to Networks*, pp.137-170, MIT Press, Cambridge.
- Yu Y., Liu F., Wang W., Lee T. S.** (2004) *Optimal synchrony state for maximal information transmission*, NeuroReport 15:1605-1610.
- Zengin K.** (2006) *Nöronların bölme modeli bilgisayar yazılımına dayalı benzetimi*, Z.K.Ü. Fen Bilimleri Ens.Elek-Elektro-Müh.ABD,Yüksek Lisans Tezi, 2006.

ÖZGEÇMİŞ

Okan ERKAYMAZ 1980’de ÇORUM Sungurlu’da doğdu. İlk,Orta ve Lise öğrenimini Sungurlu’da tamamladıktan sonra, 1996 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Biyoloji Öğretmenliği bölümüne girmeye hak kazandı, 1997 yılında Gazi Üniversitesi Teknik Eğitim Fakültesi Elektronik Bilgisayar Eğitimi bölümü Bilgisayar Sistemleri Öğretmenliği anabilim dalını kazandı. 2001 yılında bu bölümden mezun olduktan sonra aynı yıl Karabük E.M.L. Bilgisayar bölümünde öğretmenliğe başladı. 2004 Ocak ayından itibaren Karabük Teknik Eğitim Fakültesi Elektronik Bilgisayar Eğitimi bölümünde araştırma görevlisi olarak çalışmalarını sürdürmektedir. 2005 yılında girdiği Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Elektrik-Elektronik Mühendisliği AnaBilim Dalında yüksek lisans eğitimine devam etmektedir.

ADRES BİLGİLERİ

Adres: Zonguldak Karaelmas Üniversitesi
Karabük Teknik Eğitim Fakültesi
Balıklar kayası
100. Yıl/ KARABÜK

Tel: (370) 433 82 00

E-posta: okanerkaymaz@hotmail.com