

**KALSİYUM DİNAMIĞI**

**Murat ÇAVUŞ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
**FİZİK**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ŞUBAT 2007**

**ANKARA**

Murat ÇAVUŞ tarafından hazırlanan KALSİYUM DİNAMİĞİ adlı bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Mehmet ŞİMŞEK  
Tez Yöneticisi

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Fizik Anabilim Dalında Yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: : Prof. Dr. Abdullah VERÇİN

Üye : Prof. Dr. Mehmet ŞİMŞEK (Danışman)

Üye : Prof. Dr. Bora ALKAN

Üye : Prof. Dr. Süleyman ÖZÇELİK

Üye : Prof. Dr. Ergün KASAP

Tarih : 01/02/2007

Bu tez, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygundur.

## **TEZ BİLDİRİMİ**

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada orijinal olmayan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Murat ÇAVUŞ

**KALSİYUM DİNAMIĞI****(Yüksek Lisans Tezi)****Murat ÇAVUŞ****GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ****Şubat 2007****ÖZET**

**Bu çalışmada sinir hücrelerinde sinaptik iletimin nasıl oluştuğu ve sinaptik iletimde kalsiyum iyonlarının N-metil D-aspartat (NMDA) kanalları boyunca nasıl iletildiği incelendi. Markov Modeli kullanılarak sinir hücresine kalsiyum giriş çıkışının matematiksel eşitlikleri çalışıldı. Yeni çözümler bilinen sonuçlarla karşılaştırıldı.**

**Bilim Kodu : 202.1.018****Anahtar Kelimeler : Kalsiyum dinamiği, sinaptik iletim, aksiyon potansiyeli, difüzyon denklemi, kalsiyum akımı****Sayfa Adedi : 94****Tez Yöneticisi : Prof. Dr. Mehmet ŞİMŞEK**

**CALCIUM DYNAMICS****(M.Sc. Thesis)****Murat ÇAVUŞ****GAZI UNIVERSITY****INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY****February 2007****ABSTRACT**

**In this study it has been examined that synaptic transmission generated in the neuron and transmission of calcium ions through the N-methyl D-aspartate (NMDA) channels in synaptic transmission. Mathematical equations of calcium entrance and exit have been studied by using Markov Model. Finally, the new solutions have been compared with know results.**

**Science Code : 202.1.018****Key Words : Calcium dynamics, synaptic transmission, action potential, diffusion equation, calcium current****Page Number : 94****Adviser : Prof. Dr. Mehmet ŞİMŞEK**

## TEŞEKKÜR

Çalıőmalarım boyunca değerli yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren, her konuda ilgi ve desteğini eksik etmeyen, engin tecrübesi ve yorumlarıyla bana yol gösteren danışman hocam Prof. Dr. Mehmet ŞİMŞEK' e teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimi boyunca birlikte çalıőtığımız tüm laboratuvar arkadaşlarıma ve çalıőmalarım esnasında manevi desteklerini ve yardımlarını hep hissettiğim sevgili arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Yaşamım boyunca iyi ve kötü her durumda desteklerini hissettiğim, hayata atılmamda, lisans ve lisansüstü çalıőmalarımda maddi ve manevi olarak beni destekleyen aileme sonsuz teőekkürlerimi ve Őükranlarımı sunarım.

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
ÖZET .....	iv
ABSTARCT .....	v
TEŞEKKÜR .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
ŞEKİLLERİN LİSTESİ .....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	x
1. GİRİŞ .....	1
2. KALSİYUMA BAĞLI PLASTİSİTE MODELİ .....	3
3. KALSİYUM DİNAMİĞİ .....	6
3.1. Dentritlerin Dinamiği ve Kalsiyum Konsantrasyonu .....	6
3.2. Bir Bozunma Zaman Sabitli BPAP .....	7
3.3. İki Bozunma Bileşenli BPAP .....	14
3.4. Kalsiyum Geçişlerinin Oran Bağımlılığı .....	20
3.5. Kalsiyum İç Akışının Stokastik Özellikleri .....	26
4. SONUÇ VE TARTIŞMA .....	36
KAYNAKLAR .....	38
EKLER .....	42
EK-1 Eş. 3.11c' çözümü .....	43
EK-2 Makale yazarlarına gönderilen düzeltme .....	46
EK-3 Eş. 3.14 çözümü .....	52
EK-4 Eş. 3.21 çözümü .....	54
EK-5 Eş. 3.21a çözümü .....	57
EK-6 Eş. 3.34 çözümü .....	60
EK-7 Eş. 3.39a, Eş. 3.39b ve Eş. 3.39c' nin çözümü .....	61
EK-8 Sınır sistemi hücreleri .....	64
ÖZGEÇMİŞ .....	84

## ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. $\Omega$ – kalsiyum konsantrasyonu eğrisi .....	4
Şekil 3.1. Kalsiyum akımının $\Delta t$ ' ye göre grafiği .....	11
Şekil 3.2. $[Ca]^{pre/post}$ ve bileşenlerinin zamana karşı eğrileri $\Delta t = 10$ ms .....	13
Şekil 3.3. $[Ca]^{post/pre}$ ve bileşenlerinin zamana karşı eğrileri $\Delta t = -10$ ms .....	14
Şekil 3.4. Kalsiyum akımının $\Delta t$ ' ye göre grafiği .....	16
Şekil 3.5. $V_B(t)$ fonksiyonunun yavaş bileşenlerinin etkisiyle $[Ca]^{pre/post}$ ve bileşenlerinin zaman eğrisi $\Delta t = 10$ ms .....	17
Şekil 3.6. $V_B(t)$ fonksiyonunun yavaş bileşenlerinin etkisiyle $[Ca]^{pre/post}$ ve bileşenlerinin zaman eğrisi $\Delta t = -10$ ms .....	18
Şekil 3.7. $[Ca]^{pre/post}$ (çember), $[Ca]^{post/pre}$ (kare) ve sadece $[Ca]^{pre}$ (üçgen) durumları için $V_B$ fonksiyonunun yavaş bileşeni $v^s$ ' nin fonksiyonu olarak kalsiyum geçiş piki.....	18
Şekil 3.8. Kalsiyum zaman sabiti $\tau$ ' nun fonksiyonu olarak pre ve post-pre (çember), post-pre ve pre-post (kare) durumları arasında kalsiyum geçiş pikinin bağıl genlikleri .....	19
Şekil 3.9. $\Delta t = 10$ ms için kalsiyum geçişi ve onun standart sapması için zaman grafiği.....	33
Şekil 3.10. $\Delta t = -10$ ms için kalsiyum geçişi ve onun standart sapması için zaman grafiği.....	33
Şekil 3.11. $\Delta t = 60$ ms için kalsiyum geçişi ve onun standart sapması için zaman grafiği.....	34
Şekil 3.12. $C_v - \Delta t$ grafiği .....	35

## SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

<b>Simgeler</b>	<b>Açıklama</b>
$\eta$	Kalsiyuma bağlı öğrenme oranı
$[Ca]$	Kalsiyum konsantrasyonu
$\Omega$	i. yerel kalsiyum konsantrasyonunun fonksiyonu
$\lambda$	Bozunma terimi
$\omega_i$	i. sinapstaki sinaptik ağırlık
$I_i$	i. akım
$\tau$	Etkisiz bozunma zaman sabiti
$t$	Zaman
$\bar{g}$	N-metil D-aspartat reseptörlerinin iletkenliği
$H(V)$	Kalsiyum akışının voltaj bağımlılığı
$\mu$	Açık bir kanalın presinaptik aksiyon potansiyelinin ihtimali
$\nu$	Genlik
$\nu$	Frekans
$\sigma_z$	Standart sapma

<b>Kısaltmalar</b>	<b>Açıklama</b>
<b>NMDA</b>	N-metil D-aspartat
<b>NMDAR</b>	N-metil D-aspartat reseptörü
<b>LTD</b>	Uzun süreli bozunma
<b>LTP</b>	Uzun süreli potansiyel
<b>CaDP</b>	Kalsiyum bağımlı plastisite

**Kısaltmalar****Açıklama****STDP**

Spike zaman bağımlı plastisite

## 1. GİRİŞ

Sinir sistemi, iç ve dış ortamda oluşan değişikliklere ani yanıtın oluşturulduğu sistemdir. Çok hücreli canlılarda birtakım iletileri, işaretleri çevreden organizmaya ve organizmanın da bir kısmından diğer bir kısmına taşımakla görevli, ileri derece farklılaşmış bir sistemdir. Sinir sistemi bu görevini, dıştan kaynaklanan değişikliklere iskelet kaslarına emirler göndererek; iç ortamdan kaynaklanan değişikliklere de düz kas, kalp kası ve salgı bezlerine emirler göndererek yapar. Bu iletişim, aksiyon potansiyelleri denilen elektriksel sinyallerle sağlanır. Sinir sistemi vücudun elektrokimyasal iletişim ağıdır.

Son yıllarda sinir bilimi araştırmalarında büyük teknolojik gelişmeler yaşanmıştır [1]. Günümüzde araştırmacılar, tüm beyin görüntüleme tekniklerini (Fonksiyonel Magnetik Rezonans Görüntüleme ve çok uçlu algılayıcı kayıtları) ve gelişmiş alt hücre işlemlerini (örneğin genetik hücresel proteinlerin hazırlıkları) kullanarak sinir sistemini uzay ve zamana bağlı olarak inceleyebilmektedirler. Bununla beraber beyin diğer alanlarla karşılaştırıldığında tam olarak keşfedilmemiş bir alan olmaya devam etmektedir [2]. Örneğin; hafıza oluşumunun kesin mekanizması ve güçlendirilmesi tam olarak bilinmemektedir [2]. Beyinle ilgili teorik çalışmalar basitten (özet teoriler) karmaşığa (gerçekçi benzetişim parametrelerinin binlercesini içeriyor) doğru değişirken, deneysel çalışmalar basit moleküllerden davranışsal hareketlere doğru değişmektedir. Özet olarak birçok araştırmanın amacı, öğrenmenin sinirsel mekanizmalarını açıklamaktır diyebiliriz [1].

Bu çalışmada amaç, nöral tetikleme oranlarını hesaplayarak presinaptik ve postsinaptik zamanların fonksiyonu olarak kalsiyum geçişlerinin sistematik bir hesaplamasını yapmaktır.

Bu çalışma dört bölümden oluşmaktadır. Çalışmanın birinci bölümünde sinir sistemiyle ilgili çalışmaların gelişimi, çalışmanın amacı ve kapsamı üzerinde duruldu. İkinci bölümde kalsiyuma bağlı plastisite modeli, üçüncü bölümde geri beslemeli aksiyon potansiyeli (BPAP) ve Markov modeli kullanılarak sinir hücresine

kalsiyum giriş çıkışının matematiksel eşitlikleri çalışıldı. Dördüncü bölümde ise tüm bu çalışmaların sonuçları tartışıldı. Bunlarla ilgili bazı eşitliklerin çıkarılmasındaki ayrıntılar ve gerekli biyolojik kavramlar, fiziksel yaklaşımımızı dağıtmaması amacıyla ekler kısmında verildi.

## 2. KALSİYUMA BAĞLI PLASTİSİTE MODELİ

2002 yılında sinaptik gerilimlerin değişimlerine dayanan biyofiziksel süreçleri belirleyebilmek için kalsiyuma bağlı plastisite (CaDP) modeli önerildi [3–5]. CaDP modeli, soyut görüntü modelleri ve ayrıntılı morfolojik tabanlı simülasyonlar arasındaki boşluğu doldurur. CaDP modelinin formülasyonu deneysel gözlem tabanlıdır buna rağmen sezgisel ve analitik çözümler üretmek için de yeterince geneldir. Bu modelin özü üç varsayımdan oluşur:

1. Kalsiyum, plastisite için temel sinyaldir ve çeşitli metabolik olayların yayılma aracıdır. Hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun seviyesi, sinaptik plastisitenin büyüklüğünü ve işaretini belirler [6–11]. Kalsiyum konsantrasyonu,  $\theta_d$  eşik değerinin altına düştüğünde plastisite meydana gelmez. Kalsiyum konsantrasyonu,  $\theta_d$  ve  $\theta_p$  'nin arasında bir değerde ise ( $\theta_p > \theta_d$ ) uzun süreli bozunma (LTD) meydana gelir. Kalsiyum konsantrasyonu,  $\theta_p$  'nin üzerinde bir değerde ise uzun süreli potansiyel (LTP) oluşur [8, 10].

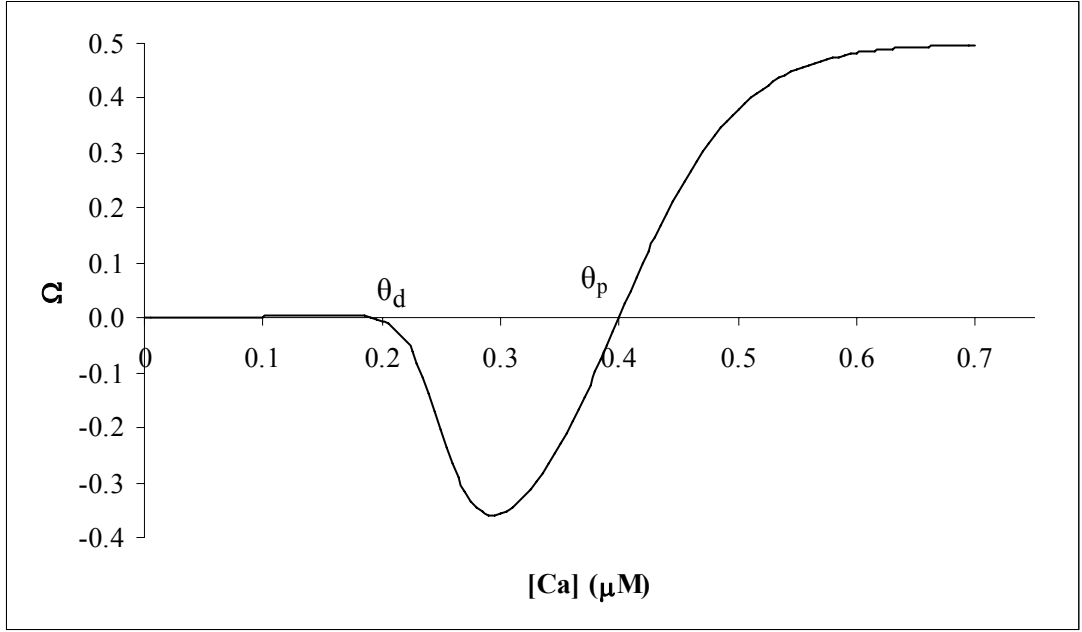
2. Kalsiyumun başlıca kaynakları N-metil D-aspartat (NMDA) kanallarıdır. N-metil D-aspartat reseptörleri (NMDAR) kalsiyum geçirgendirler. Uzun süreli potansiyel genliğinin ve uzun süreli potansiyelin, NMDA reseptörlerinin blokajı ile azaldığı gösterilmiştir [12, 13]. NMDAR' lar voltaj duyarlıdır ve bu yüzden de voltaj clamp tekniğine tepki gösterebilirler.

3. Hebbian öğrenimi için geriye giden sinyaller geri beslemeli aksiyon potansiyelleri (BPAP) tarafından üretilir.

Matematiksel olarak CaDP modelindeki sinaptik ağırlığın değişimi aşağıdaki gibi verilir.

$$\dot{\omega}_i = \eta ([Ca]_i) [\Omega([Ca]_i) - \lambda \omega_i] \quad (2.1)$$

Burada  $\omega_i$ , i. sinapstaki sinaptik ağırlığı ve  $\eta$  kalsiyum bağlı öğrenme oranının monoton olarak artışını ifade eder.  $\Omega$ , i. yerel kalsiyum konsantrasyonunun ( $[Ca]_i$ ) kuyu şeklindeki fonksiyonudur.  $\lambda$ , bozunma terimidir.  $\Omega$  fonksiyonu Şekil 2.1 de tarif edilmiştir. Şekil 2.1’ de  $\alpha_1 = 0.25$ ,  $\alpha_2 = 0.4$ ,  $\beta_1 = 60$ ,  $\beta_2 = 20$  olarak alınmıştır.



Şekil 2.1.  $\Omega$  – kalsiyum konsantrasyonu eğrisi

Burada hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun düşük seviyeleri sinaptik değişimlere sebep olmaz. Eğer kalsiyum konsantrasyonu bir  $\theta_d$  eşik değerinin üzerine çıkarsa bozunma meydana gelir. Daha yüksek  $\theta_p$  değerlerindeki ( $\theta_p > \theta_d$ ) kalsiyum konsantrasyonları için potansiyel oluşur.  $\theta_d$  ve  $\theta_p$  kabaca  $\alpha_1$  ve  $\alpha_2$  olarak verilebilir.  $\lambda = 0$  olduğunda  $\Omega$  sırasıyla potansiyel ve bozunma ile uyuşan pozitif ve negatif değerleri alır.  $\Omega$  fonksiyonu, iki sigmodin farkı olarak verilir.

$$\Omega = \sigma([Ca], \alpha_2, \beta_2) - \sigma([Ca], \alpha_1, \beta_1) / 2 \quad (2.2)$$

Burada

$$\sigma(x, \alpha, \beta) = \frac{e^{\beta(x-\alpha)}}{1 + e^{\beta(x-\alpha)}} \quad (2.3)$$

şeklindedir. NMDAR aracılığıyla kalsiyum konsantrasyonu, kaynağını NMDA akımlarının oluşturduğu birinci dereceden lineer diferansiyel bir eşitlik ile verilir.

$$\frac{d[Ca]_i}{dt} = I_i - \frac{[Ca]_i}{\tau} \quad (2.4)$$

Burada  $\tau$ , etkisiz bozunma zaman sabitidir [14]. Akım ( $I_i$ ), prespike zamanları ve postsinaptik depolarizasyon seviyesi arasındaki ilişkiye bağlıdır.

$$I_i = g f_i(t, t^{pre}) H(V) \quad (2.5)$$

Burada  $g$ , NMDAR iletkenliğidir. Prespikenin meydana gelmesi üzerine,  $f_i$  ilk pik değerine ulaşır ve  $I_i$  zaman sabitleri sırasıyla  $\tau_B^f$  ve  $\tau_B^s$  ve ilgili katkıları  $I^f$  ve  $I^s$  olan iki eksponansiyelin toplamı şeklinde bozunur.

### 3. KALSİYUM DİNAMİĞİ

NMDA kanalları boyunca dentrit spinlerine kalsiyum iyonları akışının, sinaptik plastisitenin çeşitli formları için ilk tetikleyici olduğuna inanılır. Bu bölümde, iyonik akımların basit bir modeli altında bir spike nöron tarafından temin edilen kalsiyum geçişlerinin ortalama değeri ve geri beslemeli aksiyon potansiyelleri analitik olarak hesaplandı. Sinaptik iletimin stokastik doğası nedeniyle bu geçişlerin bağıl değişkenliği ayrıca NMDA reseptörlerinin basit bir Markov modeli kullanılarak dikkate alındı. Ortalama değer ile presinaptik ve postsinaptik aksiyon potansiyelleri arasındaki zamana bağımlı değişkenlik bulundu. Bu sonuçlar sinaptik plastisite eğrilerinden beklenen sonuçlardır ve spike zaman bağımlılığının birleşmiş teorisi (unified theory of spike – time – dependent) ile oran tabanlı plastisite (rate – based plasticity) için temel olarak biçimlendirilebilir.

#### 3.1. Dentritlerin Dinamiği ve Kalsiyum Konsantrasyonu

Kalsiyum iyonları hemen hemen tüm hücre sistemlerinde fizyolojik süreçlerin vazgeçilmez araçlarıdır. Kalsiyum iyonları, ikinci mesaj sinyallerini kalsiyuma bağlı fosfat ve kinesislerle, iletim yollarına aktarırlar ve hücre iskeleti proteinlerini düzenlerler [7,15]. Nöronlar içerisinde elektrik aktivitesinin farklı uzay zaman modellerinin farklı kalsiyum geçişlerine neden olduğuna inanılır ve bu da LTP veya LTD gibi farklı tetikleme metabolik basamaklarına yol gösterir [6–11, 15, 16]. Bu süreç bilgi dönüşümünün en az iki farklı aşamasını içerir: 1- hücresel aktivite seviyelerinden lokal kalsiyum konsantrasyonlarına ve 2- kalsiyum konsantrasyonlarından da yönetime ve sinaptik değişimlere doğrudur. Burada sinyal değiştirmenin kesin yolu belli değildir. Bu bölümde bu aşamalardan birincisi üzerinde çalışacağız ve bunu yaparken CaDP kullanacağız.

Sinirsel tetikleme, kalsiyum geçirgen iyon kanallarını aktive ederek kalsiyum konsantrasyonunda yerel bir artışa neden olabilir. Çeşitli yarı geçirgen hücre zarı kanalları kalsiyumu geçirirler. Örneğin L-, N-, P-, T- tipleri ve voltaj clamp kalsiyum kanalları gibi. NMDAR' ların tamamlanmış aktivasyonu üzerine pek çok LTD ve

LTP içeren protokollerin bağımlılığı yaygındır [11,12]. NMDAR' ların uygun doğal algılayıcıların tekil bir karakteristiğine sahip olduğu ve onların sinirsel algılayıcı verimliliğinin üzerindeki aktivasyon güvenilirliklerinden ikisinin, presinaptik hücrelerden ve postsinaptik hücrelerin depolarizasyon seviyeleri üzerinden geldiği görülür. Bu özellik spike zaman bağımlı plastisite (STDP) tekniğinde olduğu gibi presinaptik ve postsinaptik tetikleyicilerin ortaya çıkmasına bağlı kuralların öğrenilmesi için gereklidir. Bu güçlü önermelere göre LTP ve LTD içeren kalsiyum iyonlarının temel kaynağı NMDAR' lardır.

Burada sinirsel tetikleme oranına ilaveten presinaptik ve postsinaptik interspike aralıklarının bir fonksiyonu olarak NMDAR aracı kalsiyum geçişlerinin sistematik bir hesaplaması mevcuttur. Bölüm 3.2 de üstel bir fonksiyondan oluşan geri beslemeli aksiyon potansiyellerinin (BPAP) en basit durumunda başlıca kalsiyum geçişlerinin çözümlerini tanımlayacağız ve onun  $\Delta t$  zaman değişimine bağımlılığının oldukça sezgisel olduğunu göstereceğiz. Daha gerçekçi bir yaklaşımı bölüm 3.3 de vereceğiz. Burada BPAP, farklı zaman sabitleriyle iki exponansiyelin toplamından oluşur. Bölüm 3.4 de bazı plastisite içeren protokollerin oran bağımlılığını etkileyen tekrarlayıcı tetiklemelerin etkisiyle kalsiyum yığılmasının etkilerini çalışacağız. Bölüm 3.5 de sinaptik geçişlerin stokastik özelliklerini göz önüne alacağız ve kalsiyum geçişlerinin değişkenliğini denemelerle hesaplayacağız. Bu değişimler eğer her bir spine içindeki postsinaptik NMDAR' ların sayıları küçükse önemli olabilir. Bizim analizlerimiz değişimin  $\Delta t$  (zaman değişiminin) bağımlılığını kanıtlar. Bu sonuçlar farklı deneysel şartlar altında STDP eğrilerinin biçimlerini önemli ölçüde değiştirebilir.

### **3.2. Bir Bozunma Zaman Sabiti ile BPAP**

Postsinaptik kalsiyum iyonları, omuriliğin iç bölümlerinden difüzyon ve kalsiyum tamponlarına bağlanma yoluyla uzaklaştırılır. Bu olaylar tek bir zaman sabiti ( $\tau$ ) tarafından karakterize edilir ve kalsiyum dinamiği için birinci dereceden lineer diferansiyel eşitlik aşağıdaki gibi kabul edilir.

$$\frac{d[Ca]}{dt} = I(t) - \frac{1}{\tau}[Ca] \quad (3.1)$$

Burada  $[Ca]$ , hücreler arası kalsiyum konsantrasyonu;  $I(t)$ , iç kalsiyum akımı ve  $\tau$ , pasif bozulma sürecinin zaman sabitidir. Bu örnek dinamikler deneylerle uyumlu ilk yaklaşımlardır [14]. Burada Eş 3.1 aşağıdaki çözüme sahiptir.

$$[Ca](t) = e^{-t/\tau} \left[ \int_0^t e^{t'/\tau} I(t') dt' + [Ca](0) \right] \quad (3.2)$$

Dikkat edilmesi gereken nokta, kalsiyum akımı bir ayırma akım kaynağının süper pozisyonunda iken, kalsiyum konsantrasyonunun bir toplamın parçaları olarak ayrılabilmesidir.

Burada NMDA kanallarını, kalsiyum akımlarının temel kaynağı olarak düşünüyoruz. Bu kanallar voltaja bağımlıdır ve genellikle iki exponansiyelin toplamı olarak tanımlanan uzun bir açık zamana sahiptir [17,18]. Bu yüzden NMDAR' ların kalsiyum akımları genel olarak Eş. 3.3 deki gibi ifade edilir.

$$I(t, \{t^{pre}\}, \{t^{post}\}) = \bar{g}H(V)f \quad (3.3)$$

Burada  $\{t^{pre}\}$  ve  $\{t^{post}\}$  t zamanından önce meydana gelen presinaptik ve postsinaptik aksiyon potansiyellerinin zaman setleridir ve  $\bar{g}$ , sinaps içindeki NMDAR' ların miktarının ortalama toplam iletkenliğidir.  $H$  fonksiyonu NMDAR' a doğru kalsiyum akışının voltaja bağımlılığını temsil eder ve  $f$  de açık durumdaki NMDAR' ın kesridir.  $V = V(t, \{t^{pre}\}, \{t^{post}\})$  ve  $f = f(t, \{t^{pre}\}, \{t^{post}\})$ , nin akımda olduğu gibi bileşenlerden oluştuğunu görmek kolaydır,  $f$ ' nin zamana bağımlılığı üsteldir.

Bu bölümde zaman sabitleri  $\tau_B$  ve  $\tau_N$  ile tekil bir exponansiyelle tanımlanan BPAP

ve NMDAR' ların dinamiklerinin bulunduğu bölümlerdeki presinaptik ve postsinaptik aksiyon potansiyellerin bir tek çiftinin basit oluşumu üzerinde çalışacağız. Daha gerçekçi iki bileşenli durumu gelecek bölüme bırakacağız. Aksi söylenmedikçe notasyonu değiştirilmeden  $f$  değişkeninin yeri değiştirilecektir. Böylece  $t^{pre}$  zamanında bir tek presinaptik spike için şunu yazabiliriz.

$$f(t, t^{pre}) = \mu \Theta(t - t^{pre}) e^{-\frac{(t - t^{pre})}{\tau_N}} \quad (3.4)$$

Burada  $\Theta$ , Heaviside fonksiyonu ve  $\mu$ , açık verilen bir kanalın presinaptik aksiyon potansiyelinin ihtimalidir. Postsinaptik depolarizasyonun BPAP tarafından baskın hale getirildiğini farz edersek Eş. 3.3' deki  $V$  bileşeni Eş. 3.5' deki gibi yazılabilir.

$$\begin{aligned} V(t, t^{post}) &= V_R + V_B(t) \\ &= V_R + \nu \Theta(t - t^{post}) e^{-\frac{(t - t^{post})}{\tau_B}} \end{aligned} \quad (3.5)$$

Burada  $V_R$ , hücre zarının dinlenme potansiyelini ve  $V_B(t)$ ' de aksiyon potansiyelinden dolayı  $t^{post}$  zamanında oluşan  $\nu$  genlikli BPAP' yi tanımlar. Genellikle  $H$ ,  $V$ ' nin monoton ve doğrusal olmayan bir fonksiyonudur. Çözüm için  $[V_R, V_R + \nu]$  aralığında  $H$  fonksiyonunu doğrusal olarak basit hale getirebiliriz.

$$H(V) = a + bV \quad (3.6)$$

Eş. 3.4 ve Eş. 3.6 Eş. 3.3' de yerine yazılarak

$$I(t, \{t^{pre}\}, \{t^{post}\}) = \bar{g} H(V) f$$

$$\begin{aligned}
I(t, \{t^{pre}\}, \{t^{post}\}) &= \bar{g} \left[ a + bV_R + b\nu \Theta(t - t^{post}) e^{-\frac{(t-t^{post})}{\tau_B}} \right] \times \mu \Theta(t - t^{pre}) e^{-\frac{(t-t^{pre})}{\tau_N}} \\
&= \bar{g}\mu(a + bV_R) \Theta(t - t^{pre}) e^{-\frac{(t-t^{pre})}{\tau_N}} \\
&\quad + \bar{g}\mu b\nu \Theta(t - t^{pre}) \Theta(t - t^{post}) \\
&\quad \times e^{-\frac{(t-t^{pre})}{\tau_N}} e^{-\frac{(t-t^{post})}{\tau_B}}
\end{aligned}$$

$$I(t, \{t^{pre}\}, \{t^{post}\}) = I^{pre}(t) + I^{+/-}(t) \quad (3.7)$$

Akım iki ayrı bileşenden oluşur. Birincisi sadece presinaptik aksiyon potansiyeli ( $I^{pre}$ ) zamanına bağlıdır. İkincisi ise presinaptik ve postsinaptik aksiyon potansiyelleri arasındaki bağıl zamanlamaya bağlı birleşik terimdir ( $I^{+/-}$ ). Birleşik terim, STDP öğrenmeleri için gerekli olan pre/post ve post/pre arasındaki farklılıklara neden olacaktır.

$$I^{pre}(t) = \bar{g}\mu(a + bV_R) \Theta(t - t^{pre}) e^{-\frac{(t-t^{pre})}{\tau_N}} \quad (3.8a)$$

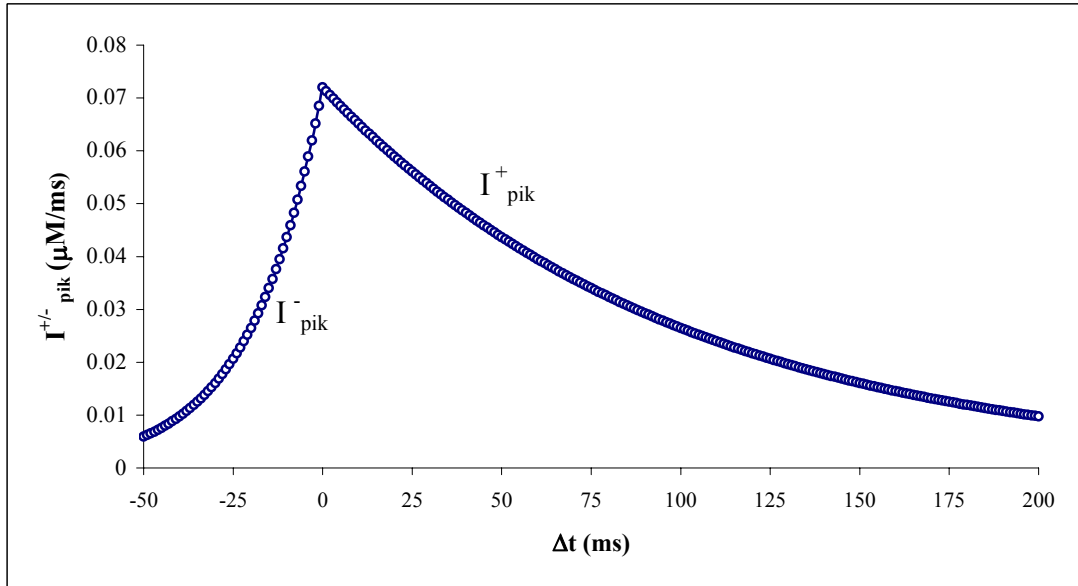
$\Delta t = t^{post} - t^{pre}$  olduğunda aşağıdaki eşitliğin gerçekleştiği açıktır.

$$I^{+/-} = \begin{cases} I_{pik}^+ \Theta(t - t^{post}) e^{-\frac{(t-t^{post})}{\tau_I}} & \Delta t > 0 \\ I_{pik}^- \Theta(t - t^{pre}) e^{-\frac{(t-t^{pre})}{\tau_I}} & \text{diger yerler} \end{cases} \quad (3.8b)$$

Burada  $\tau_I^{-1} = \tau_B^{-1} + \tau_N^{-1}$  ve  $I_{pik}^+ = I_{pik}^+(\Delta t)$  ve  $I_{pik}^- = I_{pik}^-(\Delta t)$  bunlar  $\Delta t > 0$  ve  $\Delta t < 0$  değerleri için sırasıyla kalsiyum akımının pre/post bileşenlerinin pik değerlerini ifade eder.

$$I_{pik}^+(\Delta t) = \bar{g}\mu b \nu e^{-\Delta t/\tau_N} \quad (3.9a)$$

$$I_{pik}^-(\Delta t) = \bar{g}\mu b \nu e^{+\Delta t/\tau_B} \quad (3.9b)$$



Şekil 3.1. Kalsiyum akımının  $\Delta t$  ' ye göre grafiği

Pik akımının  $\Delta t$  ' ye bağımlılığı oldukça basittir (Şekil 3.1). Şekil 3.1' de pik oluşturan kalsiyum akımının bileşenleri  $\Delta t.\bar{g}b$  ' nin bir fonksiyonu olarak gösterilmiştir. Burada  $\Delta t.\bar{g}b = 1.5 \times 10^{-3}$ ,  $\mu = 0.8$ ,  $\nu = 60mV$ ,  $\tau_N = 100ms$  ve  $\tau_B = 20ms$  olarak alınmıştır. Pik eğrisi  $\Delta t < 0$  için  $V_B(t)$  ' nin genişliği olan  $\tau_B$  ile bozunurken  $\Delta t > 0$  durumunda NMDAR' ın açık ihtimalinin zaman sabiti  $\tau_N$  ile eksponansiyel olarak bozunur. Eğer  $\Delta t < 0$  LTD' ye karşılık gelen kalsiyum seviyelerini veriyorsa ve her kalsiyum konsantrasyonu plastisitenin bir derecesi ile ilişkili ise  $\Delta t > 0$  bölgesinde LTD ile ilişkili olmalıdır. Aradaki fark şudur;  $\tau_B \ll \tau_N$  olduğunda post/pre bölgesindeki  $\Theta_d$ , pre/post bölgesinde  $\Delta t$  değerleri için daha hızlı bir şekilde sıfıra gider. Bir yerine iki zaman sabiti ile tanımlanan BPAP dinamiklerinin olduğu durumda bu fark daha büyük olacaktır.

Eş. 3.7 ve Eş. 3.8 kullanılarak kalsiyum akımının her bir terimi için Eş. 3.2 yeniden

yazılabilir.

$$[Ca](t) = [Ca]^{pre}(t) + \Theta(\Delta t)[Ca]^+(t) + \Theta(-\Delta t)[Ca]^-(t) + [Ca](0)e^{-t/\tau} \quad (3.10)$$

ile verilir. Burada

$$[Ca]^{pre}(t) = e^{-t/\tau} \int I^{pre}(t')e^{t'/\tau} dt' \quad (3.11a)$$

$$[Ca]^+(t) = e^{-t/\tau} \int I^+(t')e^{t'/\tau} dt' \quad (3.11b)$$

$$[Ca]^-(t) = e^{-t/\tau} \int I^-(t')e^{t'/\tau} dt' \quad (3.11c)$$

$$[Ca](0) = 0 \quad (3.11d)$$

Bu eşitlikleri daha açık bir şekilde aşağıdaki gibi ifade edebiliriz.

$$[Ca]^{pre}(t) = \bar{g}\mu(a + bV_R)\tau_2\Theta(t - t^{pre}) \left[ e^{-\frac{(t-t^{pre})}{\tau_N}} - e^{-\frac{(t-t^{pre})}{\tau}} \right]$$

$$[Ca]^+(t) = I_{pik}^+ \tau_3 \Theta(t - t^{post}) \left[ e^{-\frac{(t-t^{post})}{\tau_1}} - e^{-\frac{(t-t^{post})}{\tau}} \right]$$

$$[Ca]^-(t) = I_{pik}^- \tau_3 \Theta(t - t^{pre}) \left[ e^{-\frac{(t-t^{pre})}{\tau_1}} - e^{-\frac{(t-t^{pre})}{\tau}} \right]$$

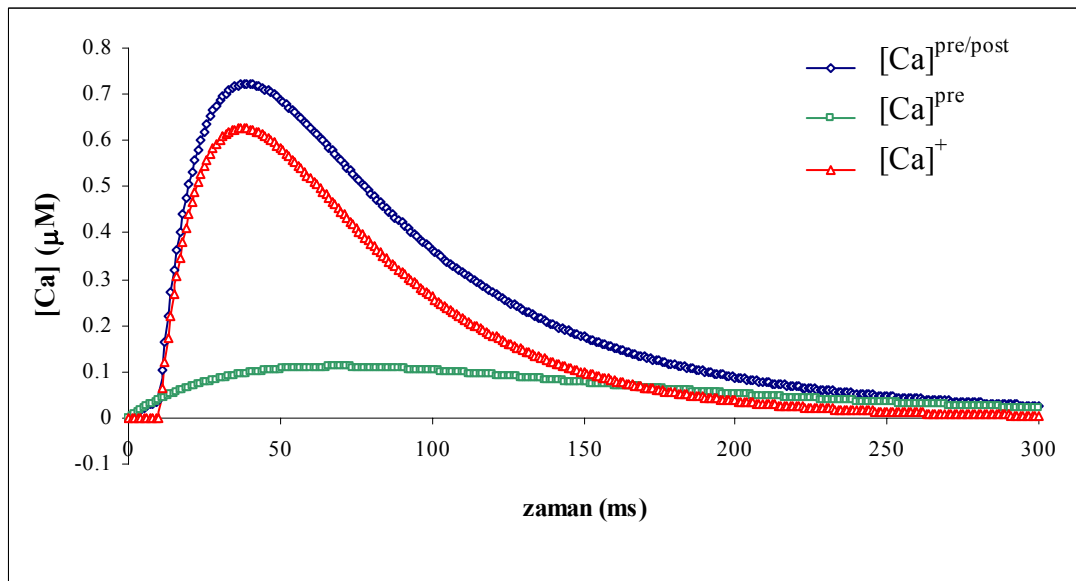
Burada  $\tau_2^{-1} = \tau^{-1} - \tau_N^{-1}$  ve  $\tau_3^{-1} = \tau^{-1} - \tau_N^{-1} - \tau_B^{-1}$  şeklindedir.

Kalsiyum geçişlerinin örnekleri Şekil 3.2 ve Şekil 3.3' de gösterilmiştir. Burada

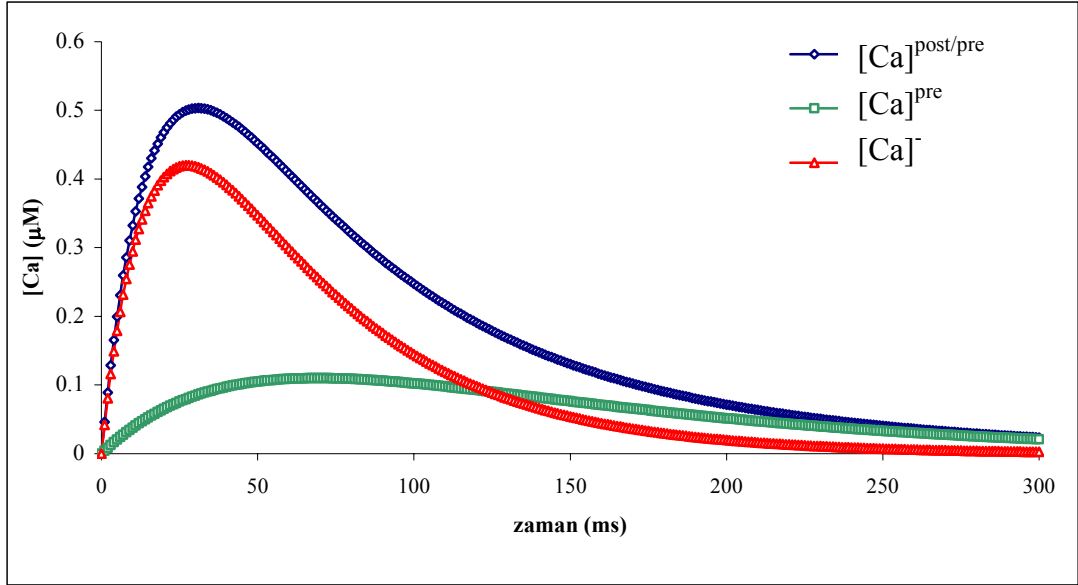
$$[Ca]^{pre/post}(t) = [Ca]^{pre}(t) + [Ca]^+(t)$$

$$[Ca]^{post/pre}(t) = [Ca]^{pre}(t) + [Ca]^-(t)$$

olarak tanımlanır. Doğal olarak  $[Ca]^{pre}$  terimi pre-post ve post-pre şartları için özdeş olarak aynen kullanılır. Şekil 3.2' de  $\Delta t = 10$  ms ve Şekil 3.3' de  $\Delta t = -10$  ms olarak alınmıştır ve her iki şekil içinde  $a\bar{g} = 1.03 \times 10^{-1}$ ,  $V_R = -65$  mV,  $\tau = 50$  ms,  $[Ca](0) = 0$  olup  $t^{pre}$  başlangıcında zaman sıfırdır. Bu şartlar arasındaki fark birleşmeli terim içinde bulunur.  $t = t^{post}$  noktasında  $[Ca]^+(t)$  ve  $t = t^{pre}$  noktasında ise  $[Ca]^-(t)$  artar. Onların bağıl genlikleri  $I^{+/-}$  akımı tarafından ifade edilir.



Şekil 3.2.  $[Ca]^{pre/post}$  ve bileşenlerinin zamana karşı eğrileri  $\Delta t = 10$  ms



Şekil 3.3.  $[Ca]^{post/pre}$  ve bileşenlerinin zamana karşı eğrileri  $\Delta t = -10$  ms

### 3.3. İki Bozunma Bileşenli BPAP

Önceki bölümde ifade edilen model,  $V_B(t)$ ' nin tek bir zaman sabitiyle exponansiyel olarak bozunduğunu kabul eder. Deneysel incelemeler bazı vücut hücrelerinde ve dentritlerde eklemeli yavaş son depolarizasyon bileşenlerinin varlığını gösterir [15, 19, 26]. BPAP dinamikleri, presinaptik spike zamanı ile postsinaptik spike zaman etkileşiminin boyutunu ifade eder. Özellikle daha yavaş bir bozunma süreci, STDP öğrenme kurallarının gerektirdiği milisaniyenin onda birlik bir periyodu için ölçüm aralığı ilişkisini garanti eder. Bu bölümde  $V_B(t)$ ' nin iki eksponansiyelin bileşimi olduğunu düşüneceğiz. Bu bileşenlerde  $\tau_B^s$  yavaş ve  $\tau_B^f$  de hızlı durumdaki zaman sabitleridir. O halde Eş. 3.5' i, Eş. 3.5' olarak yeniden yazabiliriz.

$$V(t, t^{post}) = V_R + v \Theta(t - t^{post}) \left[ v^f e^{-\frac{-(t-t^{post})}{\tau_B^f}} + v^s e^{-\frac{-(t-t^{post})}{\tau_B^s}} \right] \quad (3.5')$$

Burada  $v^s$  ve  $v^f$ ,  $V_B(t)$ ' nin bağlı genlikleri,  $\tau_B^s$  ve  $\tau_B^f$ ,  $V_B(t)$ ' nin sırasıyla yavaş ve hızlı durumdaki zaman sabitleridir. Burada  $(v^s, v^f) > 0$  ve  $v^s + v^f = 1$  dir.

Önceki bölüme benzer olarak Eş. 3.8' den kalsiyum akımları  $I^{+/-}$  ve  $I^{pre}$  olarak iki bileşene ayrılır.  $I^{pre}$  daha önceki ifadeyle aynıdır. Buna karşın  $I^{+/-}$  aşağıdaki gibi yazılır.

$$I^{+/-} = \begin{cases} \Theta(t - t^{post}) I_{pik}^+ \left[ v^f e^{-\frac{-(t-t^{post})}{\tau_1^f}} + v^s e^{-\frac{-(t-t^{post})}{\tau_1^s}} \right] & \Delta t > 0 \\ \Theta(t - t^{pre}) \left[ I_{pik}^- v^f e^{-\frac{-(t-t^{pre})}{\tau_1^f}} + I_{pik}^- v^s e^{-\frac{-(t-t^{pre})}{\tau_1^s}} \right] & \text{diger yerler} \end{cases} \quad (3.8')$$

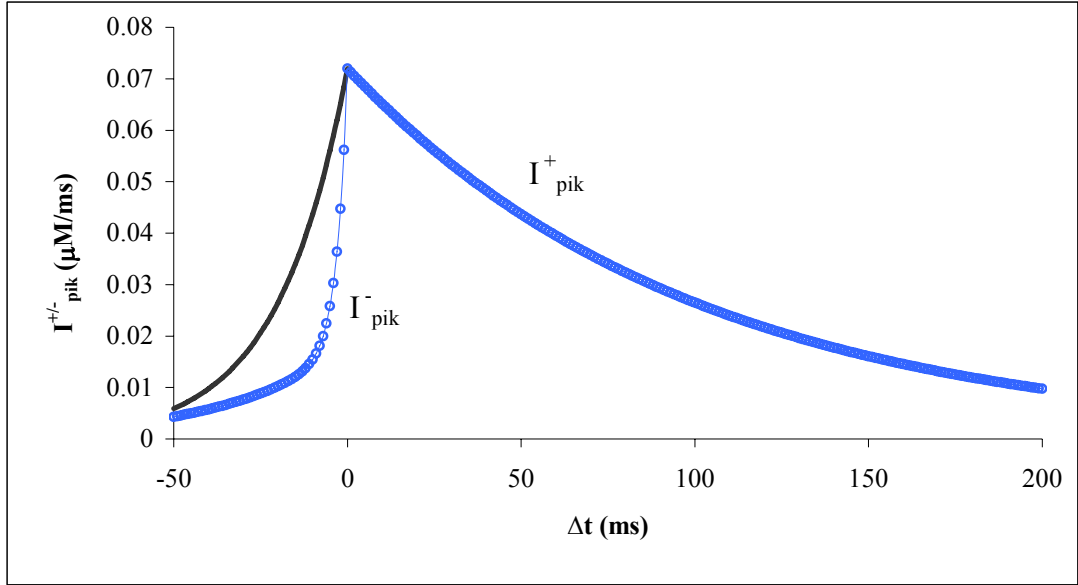
Burada  $I_{pik}^+$  Eş. 3.9a' da ifade edildiği gibidir.  $I_{pik}^{-f}$  ve  $I_{pik}^{-s}$  ise

$$I_{pik}^{-f}(\Delta t) = \bar{g} \mu b v e^{+\Delta t / \tau_B^f}$$

$$I_{pik}^{-s}(\Delta t) = \bar{g} \mu b v e^{+\Delta t / \tau_B^s}$$

şeklinde ifade edilir. Kalsiyum akım  $I^{+/-}$  pikleri  $\Delta t > 0$  için  $t = t^{post}$  da  $I_{peak}^+$  genliğiyle,  $\Delta t < 0$  için ise  $t = t^{pre}$  deki  $I_{pik}^- = v^s I_{pik}^{-s} + v^f I_{pik}^{-f}$  genliğiyle ifade edilir.

Bu yüzden  $I_{pik}^-$  tek bileşim BPAP tipinden daha ani olarak bozunur (Şekil 3.4). Şekil 3.4' de  $\Delta t$ ' nin bir fonksiyonu olarak pik kalsiyum akımının bileşeni gösterilmiştir. Düz çizgi önceki tek bileşen BPAP' nin sonuçlarıdır. Burada  $v^f = 0.75, v^s = 0.25, \tau_B^f = 3 \text{ ms}$  ve  $\tau_B^s = 35 \text{ ms}$  olarak alınmıştır.



Şekil 3.4. Kalsiyum akımının  $\Delta t'$  ye göre grafiği

Kalsiyum akımının her bir bileşenini tekrar düzenleyebiliriz ve bunların sonucu Eş. 3.11a', Eş. 3.11b' ve Eş. 3.11c' de gösterilmiştir.

$$[Ca]^{pre}(t) = \bar{g}\mu(a + bV_R)\tau_2\Theta(t - t^{pre}) \left[ e^{-\frac{(t-t^{pre})}{\tau_N}} - e^{-\frac{(t-t^{pre})}{\tau}} \right] \quad (3.11a')$$

$$[Ca]^+(t) = I_{peak}^+ \Theta(t - t^{post}) \left\{ \begin{array}{l} \nu^f \tau_3^f \left[ e^{-\frac{(t-t^{post})}{\tau_i^f}} - e^{-\frac{(t-t^{post})}{\tau}} \right] \\ + \nu^s \tau_3^s \left[ e^{-\frac{(t-t^{post})}{\tau_i^s}} - e^{-\frac{(t-t^{post})}{\tau}} \right] \end{array} \right\} \quad (3.11b')$$

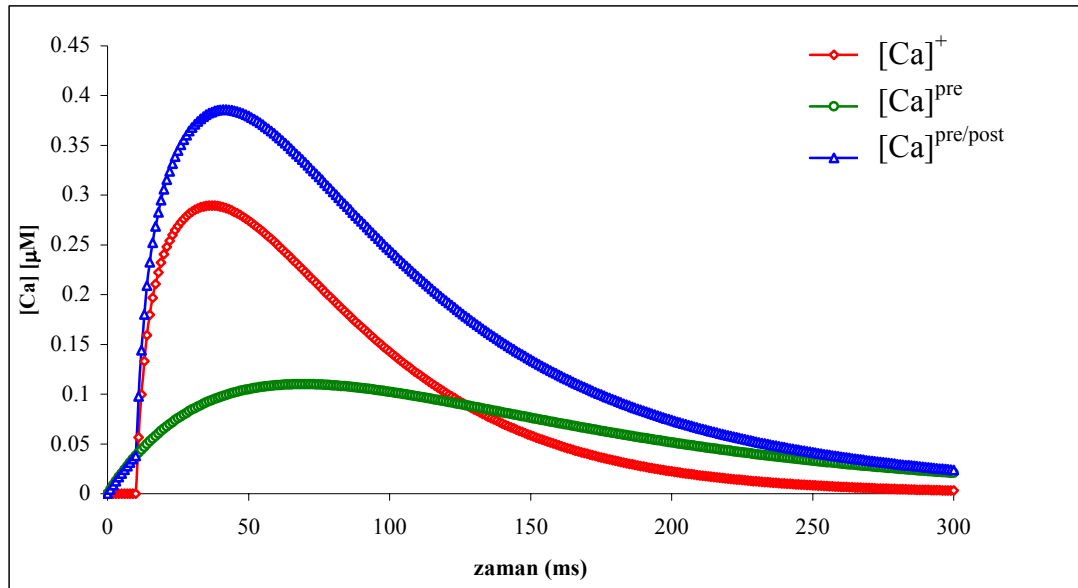
$$[Ca]^-(t) = \Theta(t - t^{pre}) \left\{ \begin{array}{l} I_{pik}^{-f} \nu^f \tau_3^f \left[ e^{-\frac{(t-t^{pre})}{\tau_i^f}} - e^{-\frac{(t-t^{pre})}{\tau}} \right] \\ + I_{pik}^{-s} \nu^s \tau_3^s \left[ e^{-\frac{(t-t^{pre})}{\tau_i^s}} - e^{-\frac{(t-t^{pre})}{\tau}} \right] \end{array} \right\} \quad (3.11c')$$

Burada  $(\tau_i^f)^{-1} = (\tau_B^f)^{-1} + (\tau_N)^{-1}$  ve  $(\tau_3^f)^{-1} = \tau^{-1} - \tau_N^{-1} - (\tau_B^f)^{-1}$  şeklindedir.  $\tau_B^f$  yerine

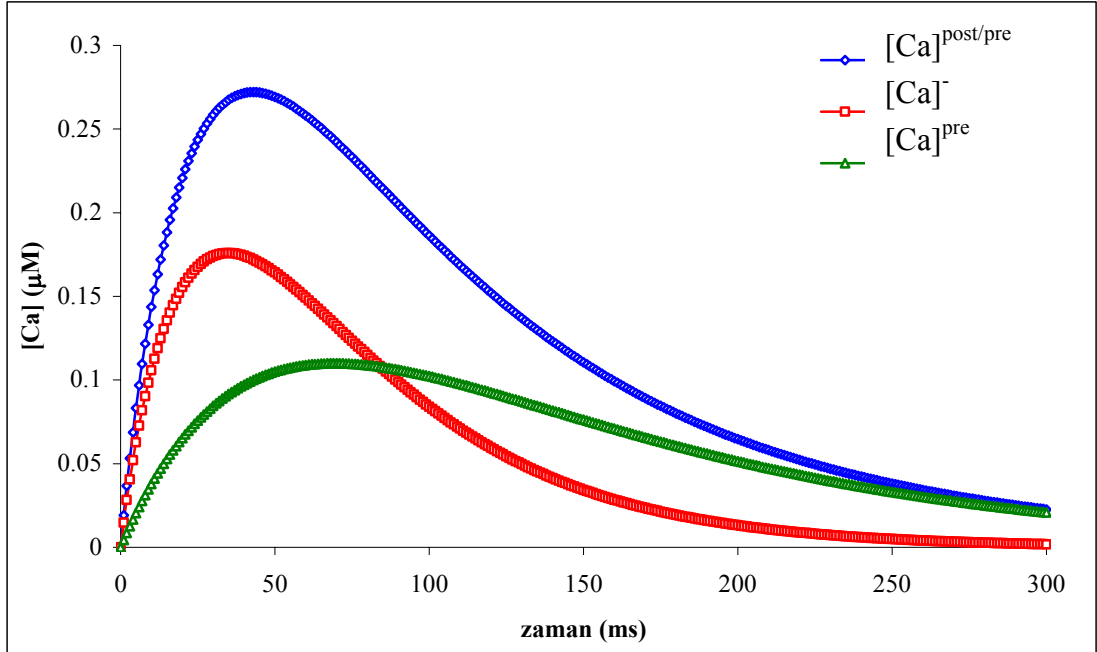
$\tau_B^s$  yazılarak  $\tau_1^s$  ve  $\tau_3^s$  de benzer şekilde tanımlanır.

Eş. 3.11c', [1] nolu referansta yanlış olarak belirtilen Eş. 12c" nün doğru şeklidir. Çözümün ayrıntıları EK-1' de verilmiştir. Ayrıca bu çözüm makale yazarlarına gönderilmiş ve onlarda bu çözümün doğru olduğunu belirtmişlerdir (EK-2). Makale yazarları bu düzeltmeyi daha sonra yayınlamışlardır [21].

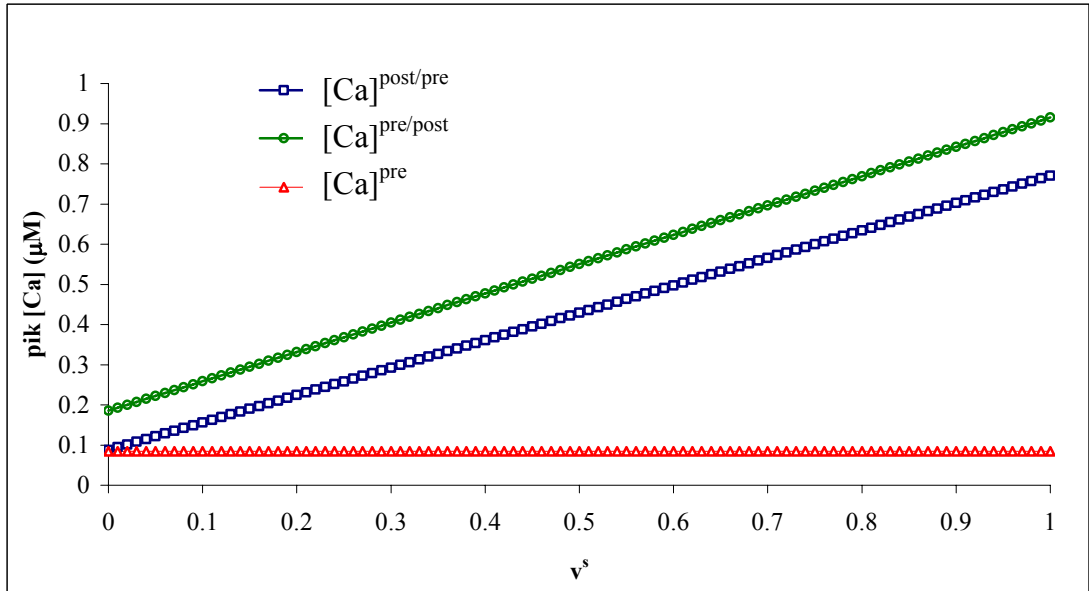
Kalsiyum geçişlerinin üzerinde  $V_B(t)$  fonksiyonunun yavaş bileşenlerinin etkisi Şekil 3.5 ve Şekil 3.6' da gösterilmiştir. Şekil 3.7' de ise  $[Ca]^+$  ve  $[Ca]^-$  'nin her ikisinin de bu yavaş bileşenlerinin  $\nu^s$  değeri üzerinde, benzer bir lineer bağımlılığa sahip oldukları görülür. Şekil 3.7' de  $[Ca]^{pre}$  (üçgen)  $[Ca]^{pre/post}$  (çember) ve  $[Ca]^{post/pre}$  (kare) olarak gösterilmiştir.



Şekil 3.5.  $V_B(t)$  fonksiyonunun yavaş bileşenlerinin etkisiyle  $[Ca]^{pre/post}$  ve bileşenlerinin zaman eğrisi  $\Delta t = 10 \text{ ms}$

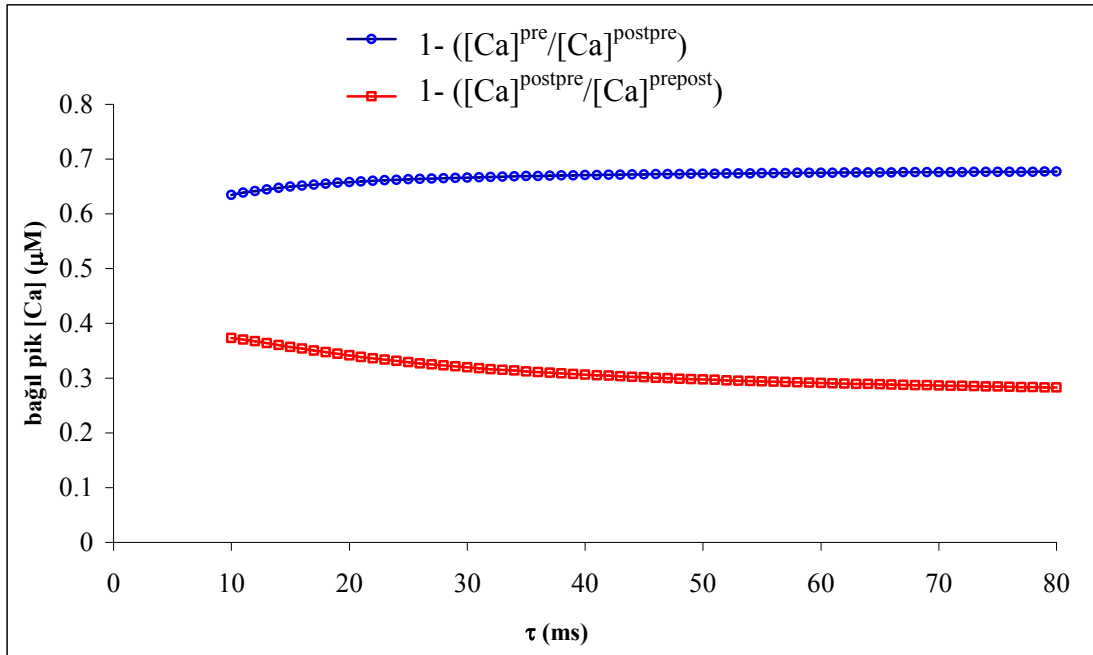


Şekil 3.6.  $V_B(t)$  fonksiyonunun yavaş bileşenlerinin etkisiyle  $[Ca]^{post/pre}$  ve  $[Ca]^{-}$  bileşenlerinin zaman eğrisi  $\Delta t = -10$  ms



Şekil 3.7.  $[Ca]^{pre/post}$  (çember),  $[Ca]^{post/pre}$  (kare) ve sadece  $[Ca]^{pre}$  (üçgen) durumları için  $V_B$  fonksiyonunun yavaş bileşeni  $v^s$ 'nin fonksiyonu olarak kalsiyum geçiş pikleri

Presinaptik değişkenlerle etkileşimin mümkün olabilmesi için postsinaptik değişkendeki daha uzun bir bozunma, daha uzun bir zaman aralığı üretir. Bu yüzden kalsiyum zaman sabiti  $\tau$  gibi presinaptik değişimlerin dinamikleri pre-post, post-pre durumlarında kalsiyum geçişlerinin bağıl değerlerini de etkileyecektir. Gerçektende farklı BPAP süreçleriyle hızlı kalsiyum kinetiklerinin birleşimi bu değerler arasındaki farkı artırır (Şekil 3.8). Bu nedenle iki bileşenli BPAP modeli post-pre LTD ve pre-post LTP arasındaki öğrenilen akımın daha keskin bir geçişini sağlar. Spine içerisindeki kalsiyum zaman sabiti için yararlı bir hesaplama 70 ile 125 ms arasındadır ve bu değerler kalsiyum görüntüleri arasında gözlenebilir [22]. Bu sonuçlar da hesaplamaların yapıldığı limitlerde kullanılan kalsiyum indikatörlerinin kinetiklerine bağlı olabilir. Bu yöndeki deneysel teknikler (kalsiyum tamponların etkilerinin minimum olduğu) 20 ms gibi düşük zaman sabitlerine yol açarlar [14].



Şekil 3.8. Kalsiyum zaman sabiti  $\tau$ 'nin fonksiyonu olarak pre ve post-pre (çember), post-pre ve pre-post (kare) durumları arasında kalsiyum geçiş pikinin bağıl genlikleri

### 3.4. Kalsiyum Geçişlerinin Oran Bağımlılığı

Önceki bölümde presinaptik ve postsinaptik spikelerin bir çifti tarafından çağrılan kalsiyum geçişlerinin analizini yaptık. Bunlar düşük frekansta STDP için kayda değer bir içeriğe sahiptir. Bununla beraber düşük frekanslarda STDP sinaptik plastisiteye neden olan tek metot değildir ve bazı durumlarda bile STDP prespike ve postspike çiftlerinin belli bir frekansın üstündeki değerlerini gerektirir [23, 24]. Böylece STDP; spikelerin belirli frekans değerinin katkısının analizi, kalsiyum konsantrasyonu ve ek olarak bağıl zaman etkisi için önemlidir.  $\Delta t < \frac{1}{\nu}$ , de presinaptik spike sıralarının postsinaptik spike sıralarının başlangıcına kaymalarıyla aynı  $\nu$  frekansında düzenli olarak presinaptik ve postsinaptik nöron tetikleyicilerini analiz ettik. Burada dikkat edilecek nokta kaydırılma nedeniyle presinaptik ve postsinaptik spike sayılarının birçok durum için onların zaman farklılıkları kadar değişecektir.

Eş. 3.3' deki NMDA akımı, lineerleşmiş Mg-blok fonksiyonu  $H(V(t)) = a + bV(t)$  ve açılan kanalların kesri  $f(t)$  kullanılarak yeniden yazılabilir. Burada  $V(t) = V_R + V_B(t)$  uyarılmış postsinaptik potansiyeller nedeniyle depolarizasyonu düşürür.  $\{t_1^{pre}, t_2^{pre}, t_3^{pre} \dots t_N^{pre}\}$ , presinaptik spike zamanlarının bir seti ve  $\{t_1^{post}, t_2^{post}, t_3^{post} \dots t_M^{post}\}$ , postsinaptik spike zamanlarının bir seti olmak üzere Eş. 3.12 ve Eş. 3.13' ü yazabiliriz.

$$f(t) = \sum_{n=1}^N A_n \exp\left(-\frac{t-t_n}{\tau_N}\right) \Theta(t-t_n^{pre}) \quad (3.12)$$

$$V_B(t) = \nu \sum_{m=1}^{M-1} \left[ \exp\left(-\frac{t-t_m^{post}}{\tau_B}\right) \Theta(t-t_m^{post}) \Theta(-t+t_{m+1}^{post}) \right] + \nu \exp\left(-\frac{t-t_M^{post}}{\tau_B}\right) \Theta(t-t_M^{post}) \quad (3.13)$$

Burada  $N$  ve  $M$ ,  $t$  zamanından önce prespike ve postspike sayılarının toplamıdır ve  $A_n$  her bir prespike  $n$  için açık olan kanalların kesrinin artışıdır. Prespike  $n$  meydana gelmeden önce  $f(t)$  bir  $B_n$  seviyesine gitmelidir. Eğer NMDA'nın açılması açık olmayan kanalların sayısı ile orantılıysa  $A_n = \mu(1 - B_n)$ ' dir. Burada  $\mu$  presinaptik spike nedeniyle önceden açılmış kapalı kanalların kesridir ve  $\mu < 1$ ' dir.

Her bir  $n$  için  $B_n$  açıkça yazılırsa, aşağıdaki tanımlamayı sağladığı görülebilir.

$$B_n = \mu \sum_{i=1}^{n-1} e^{-i/\nu\tau_N} = \mu e^{-1/\nu\tau_N} \frac{1 - e^{-(n-1)/\nu\tau_N}}{1 - e^{-1/\nu\tau_N}} \quad (3.14)$$

Eş. 3.14, [1] nolu referansta yanlış olarak belirtilen Eş. 15' in doğru şeklidir. Çözümün ayrıntıları EK-3' de verilmiştir.

$$B_\infty = \lim_{n \rightarrow \infty} B_n = \frac{\mu e^{-1/\nu\tau_N}}{1 - e^{-1/\nu\tau_N}} \quad (3.15)$$

Eş. 3.12 bu ifadelerle aşağıdaki gibi yazılabilir.

$$\begin{aligned} f(t) &= \sum_{n=1}^{N-1} (A_n + B_n) \exp\left(-\frac{t - t_n^{pre}}{\tau_N}\right) \Theta(t - t_n^{pre}) \Theta(-t + t_{n+1}^{pre}) \\ &\quad + (A_N + B_N) \exp\left(-\frac{t - t_N^{pre}}{\tau_N}\right) \Theta(t - t_N^{pre}) \\ f(t) &= \sum_{n=1}^{N-1} [B_n(1 - \mu) + \mu] \exp\left(-\frac{t - t_n^{pre}}{\tau_N}\right) \Theta(t - t_n^{pre}) \Theta(-t + t_{n+1}^{pre}) \\ &\quad + [B_N(1 - \mu) + \mu] \exp\left(-\frac{t - t_N^{pre}}{\tau_N}\right) \Theta(t - t_N^{pre}) \end{aligned} \quad (3.16)$$

Bölüm 3.2' deki Eş. 3.7 ve Eş. 3.11a' dan Eş. 3.11c' ye kadar olan eşitliklere benzer

olarak  $I^{pre} = \bar{g}(a + bV_R)f(t)$

$$I^{+/-} = \bar{g}bV_B(t)f(t)$$

$$[Ca]^{pre}(t) = e^{-t/\tau} \int I^{pre}(t')e^{t'/\tau} dt' \quad (3.17a)$$

$$[Ca]^{+/-}(t) = e^{-t/\tau} \int I^{+/-}(t')e^{t'/\tau} dt' \quad (3.17b)$$

şeklinde düzenlenebilir. Eş. 3.17a' da Eş. 3.16 yerine yazılırsa

$$[Ca]^{pre}(t) = \bar{g}e^{-t/\tau}(a + bV_R)\tau_2 \left\{ \begin{aligned} &\left( e^{t/\tau_2} - 1 \right) \sum_{n=1}^{N-1} [B_n(1 - \mu) + \mu] e^{t_n^{pre}/\tau} \\ &+ \left( e^{t/\tau_2} - e^{t_N^{pre}/\tau_2} \right) [B_N(1 - \mu) + \mu] e^{t_N^{pre}/\tau_N} \end{aligned} \right\} \quad (3.18)$$

elde edilir.  $B_n = B_\infty$  olarak kabul edip zaman göstergesini birinci spikenin zamanlamasına göre yazarsak

$$t_n^{pre} = t_1^{pre} + \frac{n-1}{\nu} \quad (3.19a)$$

$$t_N^{pre} = t_1^{pre} + \frac{\lfloor \nu t \rfloor - 1}{\nu} \quad (3.19b)$$

$$N = \lfloor (t - t_1^{pre})\nu \rfloor + 1 \quad (3.19c)$$

ifadelerine ulaşırız. Burada  $\lfloor \cdot \rfloor$  flor işlemcisidir.  $[Ca]^{pre}$  'yi düzenlersek

$$[Ca]^{pre}(t) = \bar{g} e^{-t/\tau} (a + bV_R) \tau_2 [B_\infty(1 - \mu) + \mu] \quad (3.20)$$

$$\left\{ \left( e^{t/\tau_2} - 1 \right) e^{t^{pre}/\tau} \left[ \frac{1 - \exp\left(\frac{N-1}{v\tau}\right)}{1 - \exp\left(\frac{1}{v\tau}\right)} \right] + \exp\left(\frac{t_N^{pre}}{\tau_N} + \frac{t}{\tau_2}\right) - \exp\left(\frac{t_N^{pre}}{\tau}\right) \right\}$$

elde edilir ve burada  $N$  ve  $t_N^{pre}$  Eş. 3.19b ve Eş. 3.19c de tanımlıdır.

Presinaptik ve postsinaptik spikelerin etkileşme yoluyla kalsiyum geçişlerine katkısını hesaplamak için, Eş. 3.17b' de Eş. 3.13 ve Eş. 3.16 ifadelerini yerine yazalım. Burada  $t_m^{post} = t_n^{pre} + \Delta t$   $t_M^{post} = t_N^{pre} + \Delta t$  şeklindedir.  $N$  ve  $n$  indisleri prespike için tercih edilirken,  $M$  ve  $m$  indisleri postspike için tercih edilir. Basit bir şekilde yazacak olursak  $t_n^{pre} = t_n$ ,  $t_m^{post} = t_m$  dır. Her bir post spike dolayısıyla depolarizasyon oluşmadığı için Eş. 3.13 ve Eş. 3.16 ifadeleriyle verilen toplamların sonucu  $\{(n, m-1); (n, m); (N, M-1); (N, M)\}$  çiftlerinin etkileşiminden dolayı sadece dört terim elde edilir. Bu terimler

$$\int_0^t f(t') V_B(t') e^{t'/\tau} dt' = v [B_\infty(1 - \mu) + \mu] \{ \quad (3.21)$$

$$\sum_{n=2}^{N-1} \int_{t_n}^{t_m} \exp\left(-\frac{t'-t_n}{\tau_N} - \frac{t'-t_{m-1}}{\tau_B} + \frac{t'}{\tau}\right) dt' \quad (3.21a)$$

$$+ \sum_{n=1}^{N-1} \int_{t_m}^{t_{n-1}} \exp\left(-\frac{t'-t_n}{\tau_N} - \frac{t'-t_m}{\tau_B} + \frac{t'}{\tau}\right) dt' \quad (3.21b)$$

$$+ \int_{t_N}^{t_*} \exp\left(-\frac{t'-t_N}{\tau_N} - \frac{t'-t_{M-1}}{\tau_B} + \frac{t'}{\tau}\right) dt' \quad (3.21c)$$

$$+ \delta_{M,N} \int_{t_M}^t \exp\left(-\frac{t'-t_N}{\tau_N} - \frac{t'-t_M}{\tau_B} + \frac{t'}{\tau}\right) dt' \} \quad (3.21d)$$

şeklindedir.

Eş. 3.21, [1] nolu referansta yanlış olarak belirtilen Eş. 22' nin doğru şeklidir. Çözümün ayrıntıları EK-4' de verilmiştir.

Burada  $t^* = \min(t_M, t)$ ' yi ifade eder ( $B_n = B_N = B_\infty$  olarak kabul edildi). Eş. 3.19a, Eş. 3.19b ve Eş. 3.19c yerine yazılarak kolaylıkla Eş. 3.21a' dan Eş. 3.21d' ye kadar olan ifadeler yazılabilir. Geri kalan toplamlar sonlu güç serileridir. Bu yüzden onlar yakınsaktırlar. Böylece presinaptik ve postsinaptik spikeler arasındaki etkileşim nedeniyle kalsiyum konsantrasyonu aşağıdaki gibi yazılır.

$$[Ca]^{+/-} = \bar{g} e^{-t/\tau} b v [B_\infty (1 - \mu) + \mu] \{3.21a + 3.21b + 3.21c + 3.21d\} \quad (3.22)$$

Terimlerin her biri yazılırsa

$$3.21a = \tau_3 \left[ \exp\left(\frac{\Delta t}{\tau_2} - \frac{1}{\tau_B v}\right) - \exp\left(\frac{\Delta t - 1/v}{\tau_B}\right) \right] e^{t_1^{pre}/\tau} \left[ \frac{\exp\left(\frac{1}{v\tau}\right) - \exp\left(\frac{N-1}{v\tau}\right)}{1 - \exp\left(\frac{1}{v\tau}\right)} \right]$$

Eş. 3.21a, [1] nolu referansta yanlış olarak belirtilen Eş. 22a doğru şeklidir. Çözümün ayrıntıları EK-5' de verilmiştir.

$$3.21b = \tau_3 \left[ \exp\left(\frac{\Delta t}{\tau_B} + \frac{1}{\tau_3 v}\right) - \exp\left(\frac{\Delta t}{\tau_2}\right) \right] e^{t_1^{pre}/\tau} \left[ \frac{1 - \exp\left(\frac{N-1}{v\tau}\right)}{1 - \exp\left(\frac{1}{v\tau}\right)} \right]$$

$$3.21c = \begin{cases} \tau_3 \left[ \exp\left(\frac{\Delta t}{\tau_2} - \frac{I}{\tau_B V}\right) - \exp\left(\frac{\Delta t - I/V}{\tau_B}\right) \right] \exp\left(\frac{t_N^{pre}}{\tau}\right) & \text{Eger } (t_N^{pre} + \Delta t) < t \\ \tau_3 \left[ \exp\left(\frac{t_N^{pre}}{\tau_1} + \frac{t}{\tau_3}\right) - \exp\left(\frac{t_N^{pre}}{\tau}\right) \right] \exp\left(\frac{\Delta t - I/V}{\tau_B}\right) & \text{Eger } (t_N^{pre} + \Delta t) > t \end{cases}$$

$$3.21d = \begin{cases} \tau_3 \left[ \exp\left(\frac{t_M^{post}}{\tau_1} + \frac{t}{\tau_3}\right) - \exp\left(\frac{t_M^{pre}}{\tau}\right) \right] \exp\left(-\frac{\Delta t}{\tau_N}\right) & \text{Eger } (t_N^{pre} + \Delta t) < t \\ 0 & \text{Eger } (t_N^{pre} + \Delta t) > t \end{cases}$$

elde edilir. Beklendiği gibi tüm kalsiyum konsantrasyonu frekansa ve zamana bağlıdır. Kalsiyum seviyeleri zamana bağlı integrasyona sahiptir. Bu yüzden de daha yüksek frekans uyarımları hücre içi kalsiyum konsantrasyonu oluşturur. Tek presinaptik ve postsinaptik spike çiftleri için  $\Delta t$  bağımlılığı önceki bölümdeki gibidir. Zamana bağlı integrasyonun büyüklüğü  $\tau, \tau_N, \tau_B$ ' nin özel değerlerine bağımlı olacaktır ve bu nedenle de analizden sonra pre-post ve post-pre şartları arasında farklar oluşacaktır. Örneğin daha düşük dinamikler, orta derecedeki frekanslarda pek çok zaman integrasyonu ile sonuçlanacaktır. Ancak verilen bu sabitler, sırasıyla düşük ve yüksek frekanslı STDP' leriyle ilişkilendirilen LTD ve LTP arasındaki kalsiyum konsantrasyonunun eşik değerini almakla mümkündür.

$t \rightarrow \infty$  limitinde kalsiyum geçişlerinin  $\Delta t$  ve  $v$ ' ye bağımlılığının eşitliğini elde ettik.  $t = t_N^{pre} + \delta$ , burada yeni değişken  $\delta$ , son presinaptik spike süresince zamanla değişir ve  $\gamma_1 = \bar{g}(a + bV_R)\tau_2[B_\infty(1 - \mu) + \mu]$ ,  $\gamma_2 = \bar{g}b\tau_3[B_\infty(1 - \mu) + \mu]$  ifadeleri tanımlanır.  $t \rightarrow \infty$  ve  $\Delta t < \delta$  için Eş. 3.23 yazılırsa

$$\begin{aligned}
[Ca](\delta) = & \gamma_1 e^{-\delta/\tau} \left\{ e^{\delta/\tau_2} + \left[ \frac{e^{1/v\tau_2} - e^{1/v\tau}}{e^{1/v\tau} - 1} \right] \right\} \\
& + \gamma_2 e^{-\delta/\tau} e^{\Delta t/\tau_B} \left\{ \left[ \frac{e^{1/v\tau_3} - e^{\Delta t/\tau_3}}{e^{1/v\tau} - 1} \right] + \left( e^{\delta/\tau_3} - e^{\Delta t/\tau_3} \right) \right. \\
& \left. + \exp\left( \frac{-1}{v\tau_B} + \frac{1}{v\tau} \right) \left[ \frac{e^{\Delta t/\tau_3} - 1}{e^{1/v\tau} - 1} \right] \right\}
\end{aligned} \tag{3.23}$$

$\Delta t > \delta$  için

$$\begin{aligned}
[Ca](\delta) = & \gamma_1 e^{-\delta/\tau} \left\{ e^{\delta/\tau_2} + \left[ \frac{e^{1/v\tau_2} - e^{1/v\tau}}{e^{1/v\tau} - 1} \right] \right\} \\
& + \gamma_2 e^{-\delta/\tau} e^{\Delta t/\tau_B} \left\{ \left( e^{\Delta t/\tau_3} - 1 \right) \left[ \frac{e^{-1/v\tau_B}}{e^{1/v\tau} - 1} \right] \right. \\
& \left. + \left[ \frac{e^{1/v\tau_3} - e^{\Delta t/\tau_3}}{e^{1/v\tau} - 1} \right] + \left( e^{\delta/\tau_3} - 1 \right) e^{-1/v\tau_B} \right\}
\end{aligned} \tag{3.24}$$

elde edilir. Bu ifadeler presinaptik ve postsinaptik spikelerin frekansa ve zamana bağlı olarak kalsiyum geçiş piklerini gösterir.

### 3.5. Kalsiyum İç Akışının Stokastik Özellikleri

Önceki bölümlerde kalsiyum geçişlerini değişik şartlar ve kabuller içerisinde hesapladık. Ancak sinaptik iletim rasgele bir süreçtir ve denemeler sonundaki kalsiyum geçişleri ortalamadan sapar. Değişkenliğin bir kaynağı presinaptik nörotransmitterlerin serbest bırakılmasının stokastikliğidir. Verilen bir sinaptaki gevşemenin bozunumu yine aynı sinaptaki postsinaptik kalsiyum geçişinin ihmaliyle sonuçlanacaktır. Değişkenin kaynağı önemli olmasına rağmen onun sonuçları basit olarak önceden tahmin edilebilir. Çünkü gevşemenin yokluğu özel

spine içerisinde sinaptik plastisite olmayan bir sonuca götürür. Değişkenin diğer kaynağı NMDA kanallarının postsinaptik açılımının stokastikidir. Çünkü NMDAR'ların sayısı her bir sinapsta küçülebilir ve (~10) bu dalgalanmalar dikkate değerdir [25].

Bu bölümde postsinaptik uçlardaki Z NMDAR' lardan kaynaklanan değişim hesaplandı. Basit bir model olan Markov modeli kullanıldı ki bu modelde  $P_n(t)$  ifadesi durum vektörüdür ve her mümkün n durumunun olma ihtimaliyetini belirtir.  $R_n$  ise geçiş matrisidir ve durumdan duruma geçiş ihtimaliyetini temsil eder. Bir Markov süreci için değişim Eş. 3.25' de belirtildiği gibidir.

$$\frac{dP_n}{dt} = R_n P_n \quad (3.25)$$

Eş. 3.25' in çözümü de Eş. 3.26' da verilmiştir.

$$P_n(t) = P_n(0) \exp\left(\int_0^t R_n dt'\right) \quad (3.26)$$

Burada  $P_n(0)$  başlangıç şartıdır. Bu basit model içinde yalnızca iki durum vardır; bağımsız u ve açık bağımlı o. Bunlarda Eş. 3.27' de ifade edildiği gibidir.



Burada G glutamate konsantrasyonudur.  $k_1$  ve  $k_{-1}$  sırasıyla ileri ve geri zaman sabitleridir.

Bu model açıkça basitleştirilmiştir. Genellikle NMDAR kinetiklerinin hesaplanması için bir beş durum modeli kullanılır. Bu yeterlidir ancak tek bir exponansiyelin tanımlanması için kinetikler bozunur ve bu nedenle bozunma esnasında NMDAR' lar için  $G=0$  farzedilir (Eş. 3.30' a bakınız). Bu model için geçiş matrisi

$$R_2 = \begin{bmatrix} -k_1 G & k_{-1} \\ k_1 G & -k_{-1} \end{bmatrix} \quad (3.28)$$

Burada  $G$ , nörotransmitter konsantrasyonudur. Burada  $G$ ' nin bir sabite sahip olduğunu farzedilir ve sadece bir limit zamanı için sıfır değildir. Öncelikle NMDAR akımının düşme fazıyla ilgileniyoruz ( $G=0$ ).

Sırasıyla  $p^u$  ve  $p^o$  bağımsız ve açık bağımlı durumların oluşma ihtimalleridir.  $p^u + p^o = 1$ .  $p^o$  için diferansiyel eşitlik

$$\dot{p}^o = k_1 G - p^o (k_1 G + k_{-1}) \quad (3.29)$$

şeklindedir.  $G$ ' nin sabit bir değeri için bu eşitliğin çözümü

$$p^o(t) = \frac{k_1 G}{k_1 G + k_{-1}} + C e^{-(k_1 G + k_{-1})t} \quad (3.30)$$

olarak ifade edilir. Burada  $C$  sabiti başlangıç şartlarını ifade eder.

Düşme fazı boyunca ( $G=0$ ) zaman sabiti  $\tau_N = 1/k_{-1}$  değerine sahiptir. Çözüm, düşme fazı başlangıcında daha kesin bir şekilde tanımlanabilen  $\mu$  değeri için

$p^o(t) = \mu e^{-t/\tau_N}$  formunu alır.  $Z$  boyunca özdeş NMDAR' ların toplam kalsiyum akımı  $I(t) = \sum_i^Z s_i g H(V(t))$  şeklindedir. Burada  $g$ , tek kanal NMDAR iletkenliği ve reseptör açık durum için  $s_i = 1$ , kapalı ve ilişkisiz durumlar için ise  $s_i = 0$ ' dir.

Notasyon basit olarak Eş. 3.6 yeniden düzenlenerek  $H(V) = V_0 + V_1 \Theta(t - t^{post})$  şeklinde yazılır. Burada  $V_0 = a + bV_R$  ve  $V_1 = bV$  olarak ifade edilir.

Eş. 3.1' deki kalsiyum konsantrasyonundan yararlanılarak ortalama kalsiyum konsantrasyonu için Eş. 3.31 yazılabilir.

$$\langle [Ca](t) \rangle = g e^{-t/\tau} \int_{-\infty}^t dt' e^{t'/\tau} \left\langle \sum_{i=1}^Z s_i(t') \right\rangle H(t') \quad (3.31)$$

Burada  $\langle \rangle$ ,  $s_i(t)$ ' nin mümkün olan dağılımı civarında ortalamayı ifade eder.

Ancak  $\langle \sum s_i(t) \rangle = Z \langle s_i(t) \rangle = Z p^o(t)$  dir. Bu yüzden verilen Z NMDAR' larının kalsiyum konsantrasyonları Eş. 3.32 ile verilir.

$$\langle [Ca](t) \rangle_Z = Z g e^{-t/\tau} \int_{-\infty}^t dt' e^{t'/\tau} p^o(t') H(t') \quad (3.32)$$

Eş. 3.32 ifadesi Eş. 3.2' ye benzerdir. Çünkü  $I(t) = Z g p^o(t) H(t)$  dir. Bu integral bölüm 3.2 de farklı durumlar için (pre, pre-post, post-pre) hesaplandı. Bu varsayımlar basit Markov modelindeki kabullerle eşdeğerdir. Bu sonuçlar Eş. 3.31 ve Eş. 3.32' de gösterilir. Burada  $\langle [Ca](t) \rangle_Z = Z \langle [Ca](t) \rangle_I$  olduğuna dikkat etmeliyiz.

Z NMDAR' lar için varyans  $\sigma_Z^2(t) = \langle [Ca]^2(t) \rangle_Z - \langle [Ca](t) \rangle_Z^2$  şeklindedir. Z NMDAR' lar için kalsiyum konsantrasyonunun karesinin ortalama değeri Eş. 3.33' de verilmiştir.

$$\langle [Ca]^2(t) \rangle_Z = g^2 e^{-2t/\tau} \int_{-\infty}^t dt' dt'' e^{t'/\tau} e^{t''/\tau} H(t') H(t'') \times \left\langle \sum_{i=1}^Z s_i(t') \sum_{j=1}^Z s_j(t'') \right\rangle$$

$$= g^2 e^{-2t/\tau} \int_{-\infty}^t dt' dt'' e^{t'/\tau} e^{t''/\tau} H(t') H(t'') x \sum_{i,j=1}^Z p_{ij}^{oo}(t', t'') \quad (3.33)$$

Burada  $p_{ij}^{oo}(t', t'')$ ,  $t$  zamanında  $i$ . açık kanalların ve  $t'$  zamanında  $j$ . açık kanalların birleşik ihtimalidir. Burada bağımsız özdeş kanallar farz ediliyor ve  $i \neq j$  durumu için  $p_{ij}^{oo}(t, t') = p_i^o(t) p_j^o(t')$  eşitliğine ve  $i = j$  durumunda ise  $p_{ii}^{oo}(t, t') = p_i^o(t, t')$  eşitliğine sahibiz. Bu nedenle Eş. 3.34' ü yazabiliriz.

$$\begin{aligned} \langle [Ca]^2(t) \rangle_Z &= g^2 e^{-2t/\tau} \int_{-\infty}^t dt' dt'' e^{t'/\tau} e^{t''/\tau} H(t') H(t'') \\ &\quad x [Z(Z-1) p^o(t') p^o(t'') + Z p^{oo}(t', t'')] \\ \langle [Ca]^2(t) \rangle_Z &= Z(Z-1) \langle [Ca](t) \rangle^2 \\ &\quad + g^2 Z e^{-2t/\tau} \int_{-\infty}^t dt' dt'' e^{t'/\tau} e^{t''/\tau} H(t') H(t'') p^{oo}(t', t'') \end{aligned} \quad (3.34)$$

Eş. 3.34, [1] nolu referansta yanlış olarak belirtilen Eş. 35' nin doğru şeklidir. Çözümün ayrıntıları EK-6' de verilmiştir.

Böylece  $Z$  NMDAR' lar için kalsiyum konsantrasyon varyansı Eş. 3.35' deki gibi düzenlenir.

$$\begin{aligned} \sigma_Z^2(t) &= g^2 Z e^{-2t/\tau} \int_{-\infty}^t dt' dt'' e^{t'/\tau} e^{t''/\tau} H(t') H(t'') [p^{oo}(t', t'') - p^o(t') p^o(t'')] \\ \sigma_Z^2(t) &= g^2 Z e^{-2t/\tau} \int_{-\infty}^t dt' dt'' e^{t'/\tau} e^{t''/\tau} H(t') H(t'') p^{oo}(t', t'') - Z \langle [Ca](t) \rangle^2 \end{aligned} \quad (3.35)$$

$p^{oo}(t,t') = p^{oo}(t/t')p^o(t')$ , nin yeniden düzenlenebilmesi için Bayes kanunu kullanılabilir. Bu yüzden Markov sürecinde hesaplamaya ihtiyaç duyduğumuz  $p^o(t)$  ve  $p^{oo}(t/t')$  gibi iki değişken tipi vardır.  $p^o(t)$  için çözüm Eş. 3.30 ile verilir. Düşme fazının başlangıcı olarak ( $G=0$ )  $t=0$  veya  $t^{pre}=0$  zamanı tanımlanır. Diğer bir durumda bir ani yükselme zamanının var olduğu kabul edilir ve sonuçta  $t < 0$  için  $p^o(t) = 0$ ,  $t = 0$  için  $p^o(0) = \mu$  ve  $t > 0$  için  $p^o(t) = \mu e^{-t/\tau_N}$  dir.

Benzer olarak  $p^{oo}(t/t')$ , verilen bir  $t$  zamanında açık durumun oluşma ihtimaliyetidir ( $t'$  zamanında kanal açık durumda). Burada  $t, t' \geq 0$  durumu için hesaplama yapılır. Eğer  $t' > t$  ise  $p^o$  benzer bir şekilde çözülebilir. Çünkü bu sistem içinde  $p^o(t' > t)$  durağan bir Markov sürecidir burada  $p^o, (t-t')$ ' nün fonksiyonu olmak zorundadır ayrıca  $t=t'$  de  $p^{oo}(t=t'/t') = 1$ ' dir. Düşme fazı boyunca  $G=0$  olduğu için o' dan u' ya bir yönelim hareketi vardır. Bu nedenle eğer  $t'$  zamanında kanal bir açık durumdaysa bazı  $t' > t$  zamanlarında da bir açık duruma sahip olmalıdır. Buradan

$$p^{oo}(t/t') = \begin{cases} e^{-t/t'/\tau_N} & t > t' \\ 1 & t \leq t' \end{cases} \quad (3.36)$$

elde edilir. Bu,  $(t,t') > 0$  durumunu da kapsar ve zaman sıfırdan daha küçük tanımlandığında reseptör bağımsızdır. Bu nedenle de

$$p^{oo}(t/t') = \begin{cases} \mu e^{-t/\tau_N} & t > t' \\ \mu e^{-t'/\tau_N} & t < t' \end{cases} \quad (3.37)$$

dır. Bu ifade Eş. 3.35 içerisinde yerine konulabilir ve  $H'$  in lineer bir yaklaşımı kullanılabilir.  $\sigma_z^2(t)$  için analitik olarak hesaplanan bir ifade elde edilebilir ve hesaplamalara yardımcı olmak için

$$\sigma_Z^2(t) = Z\mu g^2 e^{-2t/\tau} (V_0^2 \alpha_1 + 2V_0 V_1 \alpha_2 + V_1^2 \alpha_3) - Z \langle [Ca](t) \rangle^2 \quad (3.38)$$

kullanılır. Burada

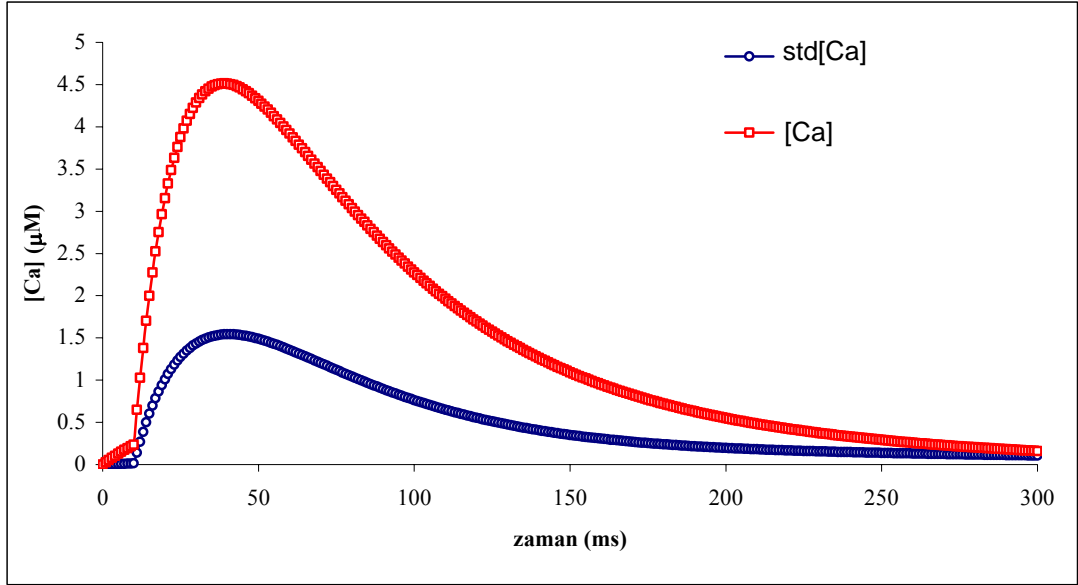
$$\alpha_1 = \int_0^t dt' \int_0^t dt'' p^{oo}(t', t'') e^{t'/\tau} e^{t''/\tau} \quad (3.39a)$$

$$\alpha_2 = \int_0^t dt' \int_0^t dt'' e^{-\frac{(t'-t^{post})}{\tau_B}} p^{oo}(t', t'') e^{t'/\tau} e^{t''/\tau} \quad (3.39b)$$

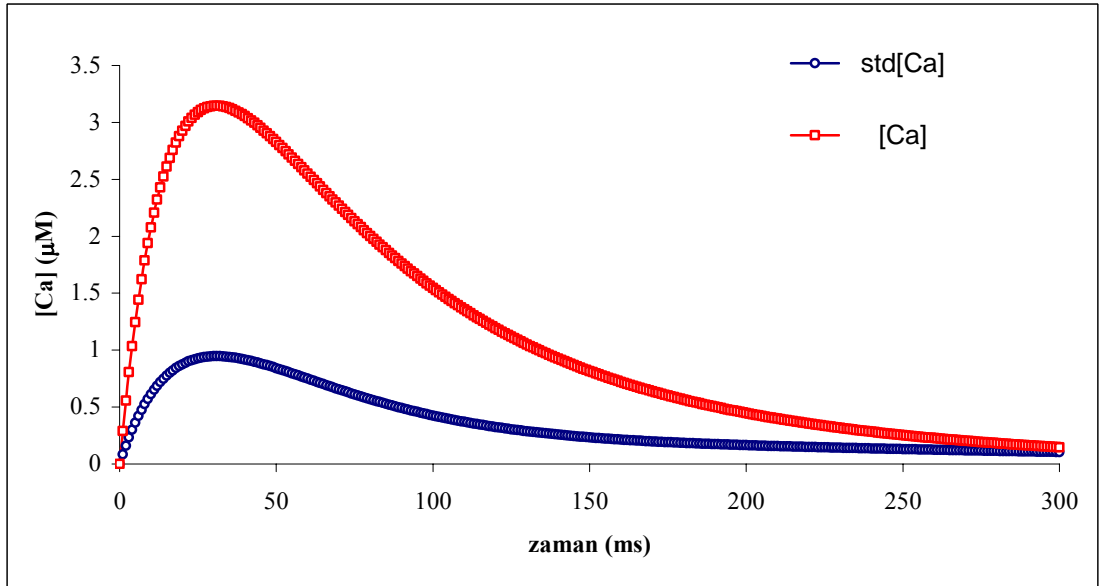
$$\alpha_3 = \int_0^t dt' \int_0^t dt'' e^{-\frac{(t'-t^{post})}{\tau_N}} e^{-\frac{(t''-t^{post})}{\tau_B}} p^{oo}(t', t'') \times p^{oo}(t', t'') e^{t'/\tau} e^{t''/\tau} \Theta(t' - t^{post}) \Theta(t'' - t^{post}) \quad (3.39c)$$

Eş. 3.39a, Eş. 3.39b ve Eş. 3.39c, [1] nolu referansta yanlış olarak belirtilen Eş. 40a, Eş. 40b ve Eş. 40c' nin doğru şekilleridir. Çözümlerin ayrıntıları EK-7' de verilmiştir.

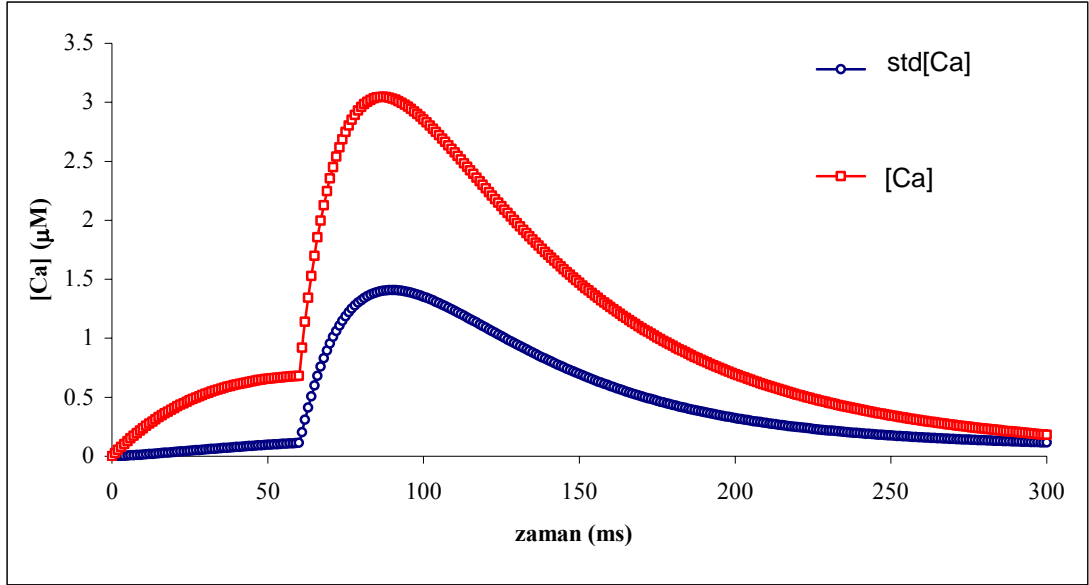
$\Delta t$ ' nin fonksiyonu olarak ilgili değişkene bağımlılığın miktarını belirtmek için; değişken katsayısını hesaplarız.  $C_V(Z) = \sigma_Z / \langle [Ca](t) \rangle_Z$  burada  $[Ca](t)_Z$  ve  $\sigma_Z(t)$ ' nin ikisinde ölçüldü ve  $[Ca](t)_Z$  maksimumdur. Beklendiği gibi  $C_V(Z) = C_V(I) / \sqrt{Z}$  şeklindedir. Bu yüzden değişken sadece belli düşük  $Z$  değerlerinde önemlidir. Şekil 3.9, 3.10 ve 3.11' de  $[Ca](t)_Z$  ve  $\sigma_Z$ ' nin sırasıyla  $\Delta t = 10, -10, 60 ms$  için grafikleri görülüyor. Bu grafiklerde  $Z = 10$  ve  $\mu = 0.5$  alınarak farklı  $\Delta t$  değerleri için başlıca kalsiyum geçişleri ve onların standart sapmaları gösterilmiştir. Tüm durumlarda ortalama ve  $\sigma_Z$  zamanla değişir.  $[Ca](t)_Z$ ' nin piki  $\Delta t = -10 ms$  ve  $\Delta t = 60 ms$  için benzerdir. Fakat varyansın büyüklüğü  $\Delta t = 60 ms$  değerinde  $\Delta t = -10 ms$  değerinden oldukça büyüktür.



Şekil 3.9.  $\Delta t = 10$  ms için kalsiyum geçişi ve onun standart sapması için zaman grafiği

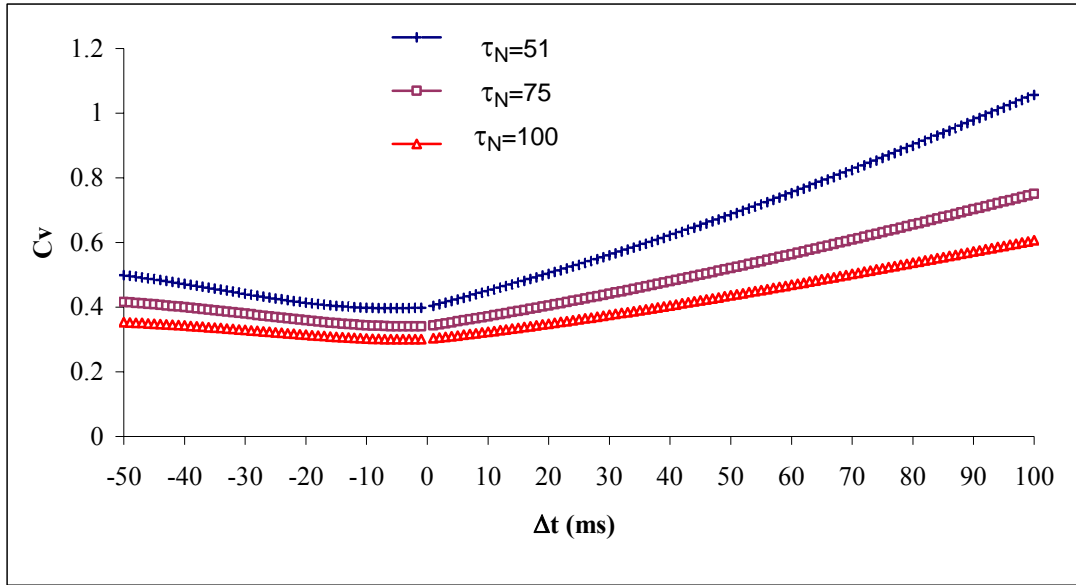


Şekil 3.10.  $\Delta t = -10$  ms için kalsiyum geçişi ve onun standart sapması için zaman grafiği



Şekil 3.11.  $\Delta t = 60$  ms için kalsiyum geçişi ve onun standart sapması için zaman grafiği

$\Delta t < 0$  olduğu anda  $C_V$  düşüktür ve  $\Delta t \rightarrow 0$  için azalır.  $\Delta t > 0$  için  $C_V$ ,  $\Delta t$  arttıkça artar (Şekil 3.12). Şekil 3.12' de  $\tau_N$ ' in artan değerleri ile değişkenliğin azaldığına dikkat etmeliyiz.  $C_V$  için  $\Delta t < 0$  ve  $\Delta t > 0$  değerlerinde karşılaştırma yapıldığında kalsiyum seviyeleri benzer piklere sahiptir. Örneğin  $\Delta t = -10$  ms için  $C_V(10) = 0,34$  ve  $\Delta t = 60$  ms için benzer bir kalsiyum seviyesine  $C_V(10) = 0,51$  sahiptir. Bu yüzden  $C_V(Z = 10, \Delta t = 60) / C_V(Z = 10, \Delta t = -10) \approx 1,5$  dir. Çünkü  $C_V(Z) = C_V(1) / \sqrt{Z}$  ifadesinde farklı  $\Delta t$ ' ler için  $C_V$ ' nin bağıl genişliği  $Z$ ' den bağımsızdır.



Şekil 3.12.  $C_v$  -  $\Delta t$  grafiği

#### 4. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışmada farklı şartlar altında presinaptik ve postsinaptik spike çiftleri için kalsiyum dinamikleri analitik olarak hesaplandı. Buradan kontrollü kalsiyum geçişleri ve sinaptik plastisite incelenebilir.

Çalışmada pik kalsiyum geçişlerinin  $\Delta t$ ' ye bağlı olduğu görüldü;  $\Delta t > 0$  için pik konsantrasyonu NMDAR'ın zaman sabiti  $\tau_N$  ile bozunur ve  $\Delta t < 0$  için de BPAP fonksiyonu  $V_B(t)$ ' nin zaman sabiti  $\tau_B$  ile bozunur. Bu nedenle STDP kalsiyum geçişlerine bağlıysa  $\tau_N$  ve  $\tau_B$  sırasıyla pre-post LTP ve post-pre LTD genişliğiyle tanımlanabilirler. Bu sonuçlar, simülasyonlarla uyumludur. Pik kalsiyum geçişlerinin  $\Delta t$ ' ye bağımlılığı, hızlı ve yavaş bileşenlerden oluşan BPAP dinamikleri gibi daha kompleks ve daha gerçekçi durumlar için benzerdir: farklar  $\Delta t < 0$  durumuna uzanır ve iki zaman sabitinin birleşimine bağlıdır. İki bileşenli BPAP, hızlı kalsiyum dinamikleri tarafından artırılan STDP' deki (pre' den önce post ve post' tan önce pre' ye) iki durum arasında keskin bir geçişe izin verir. Presinaptik ve postsinaptik zamanın yanında, kalsiyum geçişlerinin pik değerlerinin presinaptik ve postsinaptik şartların frekansına da bağlı olduğu ve  $\nu$ ' nin daha büyük değerleri için kalsiyum geçişlerinin pik değerlerinin arttığı görülür. Ancak yüksek frekanslarda  $\Delta t$  üzerindeki bağımlılık azalır. Kalsiyum miktarı verilen bir frekansta sistemin parametrelerine bağlıdır; daha küçük zaman sabitleri daha geçici integrasyonlar içinde sonuçlanır. Kalsiyum geçişlerinin zamana bağlı integrasyonu STDP' nin frekansa bağımlılığı ile açıklanabilir [24].

CaDP' nin varsayımlarından biri, LTP' yi ortaya çıkaran daha büyük  $\Delta t$  değerleri için postan önce bir pre LTD' nin mevcut olmasıdır [3]. Bu durum bazı araştırmacılar tarafından deneysel olarak gözlenmiştir [26]. CaDP' nin diğer varsayımları ise sadece bu bölgedeki az sayıda veri noktasına yerleşmiştir [24,27]. STDP deneyleri ile ilgili literatürde farklı  $\Delta t$  değerleri için geniş bir değişken ve sinaptik plastisite geçişinin işaretleri vardır. Bu yüzden elimizde çok veri olmadan bu tip LTD' nin varlığını saptamak zordur. Deney içerisinde karşılaşılan bu değişkenlik,

onların ortalamalarına ek olarak kalsiyum geçişlerinin stokastik özelliklerini açıklamada da önemlidir [1].

Çalışmamızda kalsiyum geçişlerinin varyansını hesapladık ve NMDAR' ların küçük bir  $Z$  sayısı için, bu varyansın oldukça önemli olduğunu gördük. Burada dentrit içerisindeki NMDAR sayısının oldukça küçük olduğunun belirtileri vardır ( $\approx 10$ ). Çalışmamızda  $\Delta t > 0$  için  $C_v$ ' nin  $\Delta t$  ile tek düze bir şekilde arttığını gördük [24]. Bu CaDP tarafından tahmin edilen posttan önce pre LTD ekleme merkezini açıklayabilir ve bu deneysel olarak oldukça zor gözlenebilen bir durumdur. Bölüm 2 de U şekilli  $\Omega$  fonksiyonu tanımlandı. Burada  $\Theta_d$ , plastisite olmayan durum ve LTD arasında kalsiyum konsantrasyonunun eşik değeridir.  $\Theta_p$  ise LTD ve LTP arasındaki eşik değeridir,  $\Theta_d < \Theta_p$ . Ortalama kalsiyum konsantrasyonu, örneğin LTD bölgesine uzansa bile eğer kalsiyumun yayılımı  $\Theta_p - \Theta_d$  derecesindeyse nadiren LTP de mevcut olabilir.  $\Delta t = -10ms$  ve  $\Delta t = 60ms$  durumları için belirlenmiş örnekleri gözlemledik. Burada ortalama pik kalsiyum konsantrasyonları benzerdir ama sonuncu değişken için daha büyüktür. Eğer bu ortalama kalsiyum LTD erişimi içerisinde ise gözlenen LTD niceliğinin  $\Delta t = -10ms$  için gözlenen değerinin  $\Delta t = 60ms$  'deki değerinden daha güçlü olduğu muhtemeldir.

Bazı bilim adamları tarafından benzer çalışmalar simüle edilerek STDP' ye yol açan sinaptik plastisite dinamik modelleri analiz edilmiştir [28–32]. Bu modeller genellikle sinaptik plastisite altında fizyolojinin ve biyokimyanın ayrıntılı tanımlamalarına yer vermişlerdir [5, 33, 34].

Analitik olarak çözülebilmeyen kısıtlamaları nedeniyle bu hesaplamalar birkaç basit kabule dayanır. Daha gerçekçi özelliklerin birleştirilmesi nicelik olarak daha kesin sonuçlar oluşturur. Artan cebir karmaşıklığına karşı detaylı çözümler sunabilecek bir alternatif, yorucu simülasyonlar kullanarak ve model parametrelerin sonuçlara bağımlılığı göz önüne alınarak modeli keşfetmektir.

## KAYNAKLAR

1. Luk C. Yeung, Gastone C. Castellani, Harel Z. Shouval. "Analysis of the intraspinal calcium dynamics and its implications for the plasticity of spiking neurons". *Physical Review E*, 69:011907 (2004)
2. Pehlivan, F., "Aksiyon Potansiyeli", Biyofizik, *Hacettepe-Taş Kitapçılık*, Ankara, 68-180 (1997)
3. Shouval, H. Z., Bear, M. F., and Cooper, L. N.. "A unified model of NMDA receptor-dependent bidirectional synaptic plasticity." *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99:10831–10836 (2002a)
4. Shouval, H. Z., Castellani, G. C., Blais, B. S., Yeung, L. C., and Cooper, L. N. "Converging evidence for a simplified biophysical model of synaptic plasticity." *Biol. Cybern.*, 87(5–6):383– 391 (2002b).
5. Karmarkar, U. R. and Buonomano, D. V. "A model of spike-timing dependent plasticity: one or two coincidence detectors?" *J. Neurophysiol.*, 88(1):507–513 (2002).
6. Bear, M. F., Cooper, L. N., and Ebner, F. F. "A physiological basis for a theory of synapse modification." *Science*, 237(4810):42–48 (1987).
7. Lisman, J. "A mechanism for the Hebb and the anti-Hebb processes underlying learning and memory." *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86(23):9574–9578 (1989)
8. Cummings, J. A., Mulkey, R. M., Nicoll, R. A., and Malenka, R. C. "Ca<sup>2+</sup> signaling requirements for long-term depression in the hippocampus." *Neuron*, 16:825–833 (1996).
9. Lev-Ram, V., Jian, T., Wood, J., Lawrence, D. S., and Tsien, R. Y. "Synergies and coincidence requirements between NO, cGMP and Ca<sup>++</sup> in the induction of cerebellar long-term depression." *Neuron*, 18:1025–1038 (1997).
10. Cormier, R. J., Greenwood, A. C., and Connor, J. A. "Bidirectional synaptic plasticity correlated with the magnitude of dendritic calcium transients above a threshold." *J. Neurophysiol.*, 85(1):399–406 (2001).
11. Cho, K., Aggleton, J. P., Brown, M. W., and Bashir, Z. I. "An experimental test of the role of postsynaptic calcium levels in determining synaptic strength using perirhinal cortex of rat." *J. Physiol. (Lond.)*, 532(2):459–466 (2001).
12. Dudek, S. M. and Bear, M. F. "Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade." *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89(10):4363–4367 (1992).

13. Bliss, T. V. and Collingridge, G. L. "A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus." *Nature*, 361(6407):31–39 (1993).
14. Sabatini, B. L., Oerthner, T. G., and Svoboda, K. "The life cycle of Ca<sup>2+</sup> ions in dendritic spikes." *Neuron*, 33:439–452 (2002).
15. Yang, S. N., Tang, Y. G., and Zucker, R. S. "Selective induction of LTP and LTD by postsynaptic [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> elevation." *J. Neurophysiol.*, 81(2):781–787 (1999).
16. Malinow, R., Schulman, H., and Tsien, E. W. "Inhibition of postsynaptic PKC or CaMKII block induction but not expression of LTP." *Science*, 245:862–866 (1989).
17. Jahr, C. E. and Stevens, C. F. "Voltage dependence of NMDAR-activated macroscopic conductance predicted by single-channel kinetics." *J. Neurosci.*, 10(9):3178–3182 (1990).
18. Carmignoto, G. and Vicini, S. "Activity-dependent decrease in NMDA receptor responses during development of visual cortex." *Science*, 258(5084):1007–1011 (1992).
19. Feldman, D. E. "Timing-based LTP and LTD at vertical inputs to layer II/III pyramidal cells in rat barrel cortex." *Neuron*, 27(1):45–56 (2000).
20. Larkum, M. E., Zhu, J. J., and Sakmann, B. "Dendritic mechanisms underlying the coupling of the dendritic with the axonal action potential initiation zone of adult rat layer 5 pyramidal neurons." *J. Physiol.*, 533:447–466 (2001).
21. Luk C. Yeung, Gastone C. Castellani, Harel Z. Shouval. "Errata: Yeung LC et al., Phys. Rev. E 69, 011907 (2004)". "Analysis of the intraspinal calcium dynamics and its implications for the plasticity of spiking neurons". *Physical Review E*, 69: 011907 (2004)
22. Murthy, V. N., Sejnowski, T. J., and Stevens, C. F. "Dynamics of dendritic calcium transients evoked by quantal release at excitatory hippocampal synapses." *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97:901–906 (2000).
23. Markram, H., Lubke, J., Frotscher, M., and Sakmann, B. "Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic apts and EPSPs." *Science*, 275(5297):213–215 (1997).
24. Sjostrom, P. J., Turrigiano, G. G., and Nelson, S. B. "Rate, timing and cooperativity jointly determine cortical synaptic plasticity." *Neuron*, 32(6):1149–1164. (2001)

25. Racca, C., Stephenson, F. A., Streit, P., Roberts, J. D. B., and Somogyi, P. "NMDA receptor content of synapses in stratum radiatum of the hippocampal CA1 area." *J. Neurosci.*, 20:2512–2522 (2000).
26. Nishiyama, M., Hong, K., Mikoshiba, K., Poo, M. M., and Kato, K. "Calcium stores regulate the polarity and input specificity of synaptic modification." *Nature*, 408:584–588 (2000).
27. Bi, G. Q. and Poo, M. M. "Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type." *J. Neurosci.*, 18(24):10464–10472 (1998).
28. Kempster, R., Gerstner, W., and van Hemmen, J. L. "Hebbian learning and spiking neurons." *Phys. Rev. E*, 59:4498–4515 (1999).
29. Song, S. and Abbott, L. F. "Cortical development and remapping through spike timing-dependent plasticity." *Neuron*, 32:339–350 (2001).
30. Senn, W., Markram, H., and Tsodyks, M. "An algorithm for modifying neurotransmitter release probability based on pre- and post-synaptic spike timing." *Neural Computation*, 13(1):35–68 (2001).
31. Levy, N., Horn, D., Meilijson, I., and Ruppin, E. "Distributed synchrony in a cell assembly of spiking neurons." *Neural Networks*, 14:815–824 (2001).
32. Abarbanel, H. D., Huerta, R., and Rabinovich, M. I. "Dynamical model of long-term synaptic plasticity". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99:10132–10137 (2002).
33. Kitajima, T. and Hara, K. "A generalized Hebbian rule for activity-dependent synaptic modifications". *Neural Netw.*, 13:445–454 (2000).
34. Castellani, G. C., Quinlan, E. M., Cooper, L. N., and Shouval, H. Z. "A biophysical model of bidirectional synaptic plasticity: dependence on AMPA and NMDA receptors." *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98:12772–12777 (2001).
35. Oğul, E., "Sinir Sisteminin Kısa Anatomisi", *Nobel & Güneş*, Temel Nöroloji, Bursa, 5-16 (2002).
36. İşlekel, H., İşlekel, S., Güner, G., "Biochemical Mechanism And Tissue Injury Of Cerebral Ischemia And Reperfusion", *Journal of Neurological Sciences*, 17: 2 (2000)
37. Gürpınar, D., Erol, A., Mete, L., "Depresyon ve Nöroplastisite." *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 16:1-11 (2006)

38. Kaya M., “Bir kalpain inhibitörü olan AK295’in nöroprotektif etkilerinin deneysel spinal kord travması modelinde incelenmesi”, Uzmanlık Tezi, *T.C. Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği*, İstanbul, 19-20 (2005)
39. Bozdoğan, Ö., “Sinir Sistemi”, Fizyoloji, *Palme Yayıncılık*, Ankara, 5-19 (2000)
40. Çelebi, G., “Metabolik Enerjinin Mekanik İş Yapmakta Kullanılması”, Biyofizik, *Barış Yayınları Fakülteler Kitapevi*, İzmir, 395-410 (2000)

**EKLER**

EK – 1 Eş. 3.11c' çözümü

Eş. 3.11c' Çözümü

$$[Ca]^{-}(t) = \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \int I^{-}(t) \exp\left(\frac{t}{\tau}\right) dt \quad (3.11c)$$

$$= \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \int \Theta(t-t^{pre}) \left[ \begin{array}{l} I_{peak}^{-f} v^f \exp\left(-\frac{(t-t^{pre})}{\tau_1^f}\right) \\ + I_{peak}^{-s} v^s \exp\left(-\frac{(t-t^{pre})}{\tau_1^s}\right) \end{array} \right] \exp\left(\frac{t}{\tau}\right) dt$$

$$= \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \left[ \begin{array}{l} \int \Theta(t-t^{pre}) I_{peak}^{-f} v^f \exp\left(-\frac{(t-t^{pre})}{\tau_1^f}\right) \exp\left(\frac{t}{\tau}\right) dt \\ + \int \Theta(t-t^{pre}) I_{peak}^{-s} v^s \exp\left(-\frac{(t-t^{pre})}{\tau_1^s}\right) \exp\left(\frac{t}{\tau}\right) dt \end{array} \right]$$

$$= \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \left[ \begin{array}{l} I_{peak}^{-f} v^f \exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_1^f}\right) \int \Theta(t-t^{pre}) \exp\left(-\frac{t}{\tau_1^f}\right) \exp\left(\frac{t}{\tau}\right) dt \\ + I_{peak}^{-s} v^s \exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_1^s}\right) \int \Theta(t-t^{pre}) \exp\left(-\frac{t}{\tau_1^s}\right) \exp\left(\frac{t}{\tau}\right) dt \end{array} \right]$$

$$= \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \left[ \begin{array}{l} I_{peak}^{-f} v^f \exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_1^f}\right) \int \Theta(t-t^{pre}) \exp\left(\frac{t}{\tau_3^f}\right) dt \\ + I_{peak}^{-s} v^s \exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_1^s}\right) \int \Theta(t-t^{pre}) \exp\left(\frac{t}{\tau_3^s}\right) dt \end{array} \right]$$

*heavside fonksiyonu*

*heavside fonksiyonu*

EK – 1 (Devam) Eş. 3.11c' çözümü

$$= \left[ \begin{aligned} & I_{peak}^{-f} \nu^f \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_1^f}\right) \\ & \times \Theta(t - t^{pre}) \tau_3^f \left( \exp\left(\frac{t}{\tau_3^f}\right) - \exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_3^f}\right) \right) \\ & + I_{peak}^{-s} \nu^s \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_1^s}\right) \\ & \times \Theta(t - t^{pre}) \tau_3^s \left( \exp\left(\frac{t}{\tau_3^s}\right) - \exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_3^s}\right) \right) \end{aligned} \right]$$

$$= \left[ \begin{aligned} & I_{peak}^{-f} \nu^f \Theta(t - t^{pre}) \tau_3^f \left( \begin{aligned} & \exp\left(\frac{t}{\tau_3^f}\right) \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_1^f}\right) \\ & - \exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_3^f}\right) \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_1^f}\right) \end{aligned} \right) \\ & + I_{peak}^{-s} \nu^s \Theta(t - t^{pre}) \tau_3^s \left( \begin{aligned} & \exp\left(\frac{t}{\tau_3^s}\right) \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_1^s}\right) \\ & - \exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_3^s}\right) \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_1^s}\right) \end{aligned} \right) \end{aligned} \right]$$

EK – 1 (Devam) Eş. 3.11c' çözümü

$$= \left[ \begin{array}{l} I_{peak}^{-f} \nu^f \Theta(t - t^{pre}) \tau_3^f \left( \begin{array}{l} \overbrace{\exp\left(\frac{t}{\tau}\right) \exp\left(-\frac{t}{\tau_1^f}\right) \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_1^f}\right)}^{\exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_3^f}\right)} \\ - \underbrace{\exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau}\right) \exp\left(-\frac{t^{pre}}{\tau_1^f}\right) \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_1^f}\right)}_{\exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_3^f}\right)} \end{array} \right) \\ + I_{peak}^{-s} \nu^s \Theta(t - t^{pre}) \tau_3^s \left( \begin{array}{l} \overbrace{\exp\left(\frac{t}{\tau}\right) \exp\left(-\frac{t}{\tau_1^s}\right) \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_1^s}\right)}^{\exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_3^s}\right)} \\ - \underbrace{\exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau}\right) \exp\left(-\frac{t^{pre}}{\tau_1^s}\right) \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_1^s}\right)}_{\exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_3^s}\right)} \end{array} \right) \end{array} \right]$$

$$[Ca]^{-}(t) = \Theta(t - t^{pre}) \left[ \begin{array}{l} I_{peak}^{-f} \nu^f \tau_3^f \left\{ \begin{array}{l} \exp\left(\frac{-(t - t^{pre})}{\tau_1^f}\right) \\ - \exp\left(-\frac{(t - t^{pre})}{\tau}\right) \end{array} \right\} \\ + I_{peak}^{-s} \nu^s \tau_3^s \left\{ \begin{array}{l} \exp\left(\frac{-(t - t^{pre})}{\tau_1^s}\right) \\ - \exp\left(-\frac{(t - t^{pre})}{\tau}\right) \end{array} \right\} \end{array} \right] \quad (11c')$$

EK – 2 Makale yazarlarına gönderilen düzeltme

Makale Yazarlarına Gönderilen Düzeltme

24.01.2006

Dear Mr. Harel Z. Shouval,

I graduated at Physics Department of Gazi University in Ankara (Turkey) in 2003. Now I'm studying at master of Physics at Gazi University and I've been studying at calcium dynamic of muscle & nerve cell for about 1,5 years.

I've been practising your article which is called "Analysis of the intraspinal calcium dynamics and its implications on the plasticity of spiking neurons". While I've been solving the 12c'' equation;

$$[Ca]^{-}(t) = \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \int I^{-}(t) \exp\left(\frac{t}{\tau}\right) dt \quad (12c)$$

$$[Ca]^{-}(t) = \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \int \Theta(t-t^{pre}) \left[ \begin{array}{l} I_{peak}^{-f} \nu^f \exp\left(-\frac{(t-t^{pre})}{\tau_1^f}\right) \\ + I_{peak}^{-s} \nu^s \exp\left(-\frac{(t-t^{pre})}{\tau_1^s}\right) \end{array} \right] \exp\left(\frac{t}{\tau}\right) dt$$

$$[Ca]^{-}(t) = \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \left[ \begin{array}{l} \int \Theta(t-t^{pre}) I_{peak}^{-f} \nu^f \exp\left(-\frac{(t-t^{pre})}{\tau_1^f}\right) \exp\left(\frac{t}{\tau}\right) dt \\ + \int \Theta(t-t^{pre}) I_{peak}^{-s} \nu^s \exp\left(-\frac{(t-t^{pre})}{\tau_1^s}\right) \exp\left(\frac{t}{\tau}\right) dt \end{array} \right]$$

EK – 2 (Devam) Makale yazarlarına gönderilen düzeltme

$$= \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \left[ \begin{aligned} & I_{peak}^{-f} \nu^f \exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_1^f}\right) \int \Theta(t-t^{pre}) \exp\left(-\frac{t}{\tau_1^f}\right) \exp\left(\frac{t}{\tau}\right) dt \\ & + I_{peak}^{-s} \nu^s \exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_1^s}\right) \int \Theta(t-t^{pre}) \exp\left(-\frac{t}{\tau_1^s}\right) \exp\left(\frac{t}{\tau}\right) dt \end{aligned} \right]$$

$$[Ca]^{-}(t) = \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \left[ \begin{aligned} & I_{peak}^{-f} \nu^f \exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_1^f}\right) \int \overbrace{\Theta(t-t^{pre}) \exp\left(\frac{t}{\tau_3^f}\right)}^{\text{heaviside function}} dt \\ & + I_{peak}^{-s} \nu^s \exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_1^s}\right) \int \underbrace{\Theta(t-t^{pre}) \exp\left(\frac{t}{\tau_3^s}\right)}_{\text{heaviside function}} dt \end{aligned} \right]$$

$$[Ca]^{-}(t) = \left[ \begin{aligned} & I_{peak}^{-f} \nu^f \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_1^f}\right) \Theta(t-t^{pre}) \tau_3^f \\ & \times \left( \exp\left(\frac{t}{\tau_3^f}\right) - \exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_3^f}\right) \right) \\ & + I_{peak}^{-s} \nu^s \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_1^s}\right) \Theta(t-t^{pre}) \tau_3^s \\ & \times \left( \exp\left(\frac{t}{\tau_3^s}\right) - \exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_3^s}\right) \right) \end{aligned} \right]$$

$$[Ca]^{-}(t) = \left[ \begin{aligned} & I_{peak}^{-f} \nu^f \Theta(t-t^{pre}) \tau_3^f \begin{pmatrix} \exp\left(\frac{t}{\tau_3^f}\right) \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_1^f}\right) \\ - \exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_3^f}\right) \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_1^f}\right) \end{pmatrix} \\ & + I_{peak}^{-s} \nu^s \Theta(t-t^{pre}) \tau_3^s \begin{pmatrix} \exp\left(\frac{t}{\tau_3^s}\right) \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_1^s}\right) \\ - \exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_3^s}\right) \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_1^s}\right) \end{pmatrix} \end{aligned} \right]$$

EK – 2 (Devam) Makale yazarlarına gönderilen düzeltme

$$= \left[ \begin{array}{l} I_{peak}^{-f} \nu^f \Theta(t - t^{pre}) \tau_3^f \\ + I_{peak}^{-s} \nu^s \Theta(t - t^{pre}) \tau_3^s \end{array} \left( \begin{array}{l} \overbrace{\exp\left(\frac{t}{\tau}\right) \exp\left(-\frac{t}{\tau_1^f}\right) \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_1^f}\right)}^{\exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_3^f}\right)} \\ - \underbrace{\exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau}\right) \exp\left(-\frac{t^{pre}}{\tau_1^f}\right) \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_1^f}\right)}_{\exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_3^f}\right)} \end{array} \right) \right. \\ \left. \left( \begin{array}{l} \overbrace{\exp\left(\frac{t}{\tau}\right) \exp\left(-\frac{t}{\tau_1^s}\right) \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_1^s}\right)}^{\exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_3^s}\right)} \\ - \underbrace{\exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau}\right) \exp\left(-\frac{t^{pre}}{\tau_1^s}\right) \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_1^s}\right)}_{\exp\left(\frac{t^{pre}}{\tau_3^s}\right)} \end{array} \right) \right]$$

$$[Ca]^{-}(t) = \Theta(t - t^{pre}) \left[ \begin{array}{l} I_{peak}^{-f} \nu^f \tau_3^f \left\{ \begin{array}{l} \exp\left(\frac{-(t - t^{pre})}{\tau_1^f}\right) \\ - \exp\left(-\frac{(t - t^{pre})}{\tau}\right) \end{array} \right\} \\ + I_{peak}^{-s} \nu^s \tau_3^s \left\{ \begin{array}{l} \exp\left(\frac{-(t - t^{pre})}{\tau_1^s}\right) \\ - \exp\left(-\frac{(t - t^{pre})}{\tau}\right) \end{array} \right\} \end{array} \right] \quad (12c'')$$

I have had that result and I have compared it with your result. There have been some differences below;

EK – 2 (Devam) Makale yazarlarına gönderilen düzeltme

$$\begin{aligned}
 [Ca]^{-}(t) &= \Theta(t - t^{pre}) \left[ \begin{array}{l} I_{peak}^{-f} \nu^f \tau_3^f \left\{ \begin{array}{l} \exp\left(\frac{-(t - t^{pre})}{\tau_1^f}\right) \\ - \exp\left(-\frac{(t - t^{pre})}{\tau}\right) \end{array} \right\} \\ + I_{peak}^{-s} \nu^s \tau_3^s \left\{ \begin{array}{l} \exp\left(\frac{-(t - t^{pre})}{\tau_1^s}\right) \\ - \exp\left(-\frac{(t - t^{pre})}{\tau}\right) \end{array} \right\} \end{array} \right] \quad (12c'') \\
 [Ca]^{-}(t) &= \Theta(t - t^{pre}) \left\{ \begin{array}{l} I_{peak}^{-f} \nu^f \tau_3^f \left( e^{-(t-t^{pre})/\tau_1^f} - e^{-(t-t^{post})/\tau} \right) \\ + I_{peak}^{-s} \nu^s \tau_3^s \left( e^{-(t-t^{pre})/\tau_1^s} - e^{-(t-t^{pre})/\tau} \right) \end{array} \right\} \quad (12c''')
 \end{aligned}$$

Would you please inform me about your result?

Best regards.

Murat Cavus

Gazi University

Arts and Sciences Faculty Department of Physics

Email: [krypton0@mynet.com](mailto:krypton0@mynet.com)

EK – 2 (Devam) Makale yazarlarına gönderilen düzeltme

**Kimden:** "Shouval, Harel" <Harel.Shouval@uth.tmc.edu>

**Kime** : "kripton0" <kripton0@mynet.com>

**Konu** : RE: physical review E 69,011907(2004)

**Tarih** : 24/01/2006 6:14 pm

Thanks for you email.

It has been a while since I did these calculations, let me get back to them and see what I get.

Since my schedule is quite busy it might take a few weeks.

Thanks again

Harel

**Kimden:** "Shouval, Harel" <Harel.Shouval@uth.tmc.edu>

**Kime** : "kripton0" <kripton0@mynet.com>

**Konu** : RE: FW: physical review E 69,011907(2004)

**Tarih** : 24/01/2006 7:54 pm

Faster then I thought.

My previous student (Yeung) has checked this

And this is what she found.

Best

Harel

-----Original Message-----

From: Luk Chong Yeung [mailto:[yeunglukchong@gmail.com](mailto:yeunglukchong@gmail.com)]

Sent: Tuesday, January 24, 2006 10:41 AM

To: Shouval, Harel

Subject: Re: FW: physical review E 69,011907(2004)

EK – 2 (Devam) Makale yazarlarına gönderilen düzeltme

Hi,

He is correct. There are two typos in equation 12c".

The exponent cannot be  $\exp(-(t-t_{\text{post}})/\tau)$ , because, by definition, [Ca]<sup>-</sup> involves only  $t_{\text{pre}}$  (it is the post-pre term, where nothing happens until pre-spike arrives). The other typo is the  $I^{\{-s\}}$  which should have a "peak" as subscript. The  $I^{\{-s\}}$  by itself is not defined in the paper, although I believe we have used it at some point and the fossil showed up in the paper!

There is also a typo in equation 8 which he might have detected. The second to the last line starts with a "+" sign. That should be a multiplication "x".

I'm glad he caught those. It's been a while, but we may want to post an errata online.

Yeung.

On 1/24/06, Shouval, Harel <[Harel.Shouval@uth.tmc.edu](mailto:Harel.Shouval@uth.tmc.edu)> wrote:

Some questions about the Phys. Rev. paper.

See attached.

Harel

From: krypton0 [mailto:[krypton0@mynet.com](mailto:krypton0@mynet.com)]

Sent: Tuesday, January 24, 2006 9:20 AM

To: Shouval, Harel

Subject: physical review E 69,011907(2004)

Research Associate

Brown University Department of Neuroscience

Box 1953 Providence, RI 02912

Phone: (401) 301 2708

[www.physics.brown.edu/physics/userpages/students/Luk\\_Chong\\_Yeung](http://www.physics.brown.edu/physics/userpages/students/Luk_Chong_Yeung)

EK – 3 Eş. 3.14 çözümü

Eş. 3.14 Çözümü

$$B_n = \mu \sum_{i=1}^{n-1} \exp\left(\frac{i}{v\tau_N}\right)$$

$r = e^{-1/v\tau_N}$  dersek

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^{n-1} r^i &= r + r^2 + r^3 + \dots + r^{n-1} \\ &= r \underbrace{(1 + r + r^2 + \dots + r^{n-2})}_f \end{aligned}$$

$$\frac{1}{1-r} = 1 + r + r^2 + \dots + r^{n-2} + r^{n-1} + \dots$$

$$\frac{1}{1-r} = \underbrace{1 + r + r^2 + \dots + r^{n-2}}_f + r^{n-1} \underbrace{\left(1 + r + r^2 + \dots\right)}_{\frac{1}{1-r}}$$

$$\frac{1}{1-r} = f + r^{n-1} \cdot \frac{1}{1-r}$$

$$f = \frac{1-r^{n-1}}{1-r} \Rightarrow \sum_{i=1}^{n-1} r^i = r \cdot f = r \cdot \frac{1-r^{n-1}}{1-r}$$

$$\sum_{i=1}^{n-1} r^i = r \cdot \frac{1-r^{n-1}}{1-r} \Rightarrow \sum_{i=1}^{n-1} r^i = e^{-1/v\tau_N} \frac{1 - e^{-(n-1)/v\tau_N}}{1 - e^{-1/v\tau_N}}$$

EK – 3 (Devam) Eş. 3.14 çözümü

$$B_n = \mu \sum_{i=1}^{n-1} \exp\left(\frac{i}{v\tau_N}\right) = \mu e^{-1/v\tau_N} \frac{1 - e^{-(n-1)/v\tau_N}}{1 - e^{1/v\tau_N}}$$

EK – 4 Eş. 3.21 çözümü

Eş. 3.21 Çözümü

$$[Ca]^{+/-}(t) = e^{-t/\tau} \int I^{pre/post}(t') e^{t'/\tau} dt'$$

$$I^{+/-} = \bar{g}bV_B(t)f(t)$$

$$[Ca]^{+/-}(t) = e^{-t/\tau} \bar{g}b \int V_B(t') f(t') e^{t'/\tau} dt'$$

$$\int V_B(t') f(t') e^{t'/\tau} dt' = \int e^{t'/\tau} dt' \left\{ \sum_{m=1}^{M-1} \left[ \exp\left(-\frac{t-t_m^{post}}{\tau_B}\right) \Theta(t-t_m^{post}) \Theta(-t+t_{m+1}^{post}) \right] + \nu \exp\left(-\frac{t-t_M^{post}}{\tau_B}\right) \Theta(t-t_M^{post}) \right\} \\ \times \left\{ \sum_{n=1}^{N-1} \left[ B_n(1-\mu) + \mu \right] \exp\left(-\frac{t-t_n^{pre}}{\tau_N}\right) \Theta(t-t_n^{pre}) \Theta(-t+t_{n+1}^{pre}) \right. \\ \left. + [B_N(1-\mu) + \mu] \exp\left(-\frac{t-t_N^{pre}}{\tau_N}\right) \Theta(t-t_N^{pre}) \right\}$$

$B_n = B_N = B_\infty$  alalım.

EK – 4 (Devam) Eş. 3.21 çözümü

$$\int V_B(t') f(t') e^{t'/\tau} dt' = \int e^{t'/\tau} v [B_\infty (1 - \mu) + \mu] dt'$$

$$x \left\{ \begin{aligned} & \left[ \sum_{m=1}^{M-1} \exp\left(-\frac{t-t_m^{post}}{\tau_B}\right) \underbrace{\Theta(t-t_m^{post}) \Theta(-t+t_{m+1}^{post})}_M \right] \\ & \times \left[ \sum_{n=1}^{N-1} \exp\left(-\frac{t-t_n^{pre}}{\tau_N}\right) \underbrace{\Theta(t-t_n^{pre}) \Theta(-t+t_{n+1}^{pre})}_N \right] \\ & + \left[ \sum_{m=1}^{M-1} \exp\left(-\frac{t-t_m^{post}}{\tau_B}\right) \underbrace{\Theta(t-t_m^{post}) \Theta(-t+t_{m+1}^{post})}_M \right] \\ & \times \exp\left(-\frac{t-t_n^{pre}}{\tau_N}\right) \Theta(t-t_n^{pre}) \\ & + \left[ \exp\left(-\frac{t-t_M^{pre}}{\tau_B}\right) \Theta(t-t_M^{post}) \right] \\ & \times \left[ \sum_{n=1}^{N-1} \exp\left(-\frac{t-t_n^{pre}}{\tau_N}\right) \underbrace{\Theta(t-t_n^{pre}) \Theta(-t+t_{n+1}^{pre})}_N \right] \\ & + \left[ \exp\left(-\frac{t-t_M^{post}}{\tau_B}\right) \Theta(t-t_M^{post}) \right] \\ & \times \exp\left(-\frac{t-t_N^{pre}}{\tau_N}\right) \Theta(t-t_N^{pre}) \end{aligned} \right\}$$

$$M = \Theta(t-t_m^{post}) \Theta(-t+t_{m+1}^{post}) = \Theta(t_{m+1}^{post} - t_m^{post})$$

$$N = \Theta(t-t_n^{pre}) \Theta(-t+t_{n+1}^{pre}) = \Theta(t_{n+1}^{pre} - t_n^{pre})$$

EK – 4 (Devam) Eş. 3.21 çözümü

$$\int V_B(t') f(t') e^{t'/\tau} dt' = [B_\infty(1-\mu) + \mu] \nu$$

$$x \left\{ \begin{aligned} & \int \sum_{m=1}^{M-1} \sum_{n=1}^{N-1} \exp\left(-\frac{t'-t_m^{post}}{\tau_B} - \frac{t'-t_n^{pre}}{\tau_N} + \frac{t'}{\tau}\right) \Theta(t_{m+1}^{post} - t_m^{post}) \Theta(t_{n+1}^{pre} - t_n^{pre}) dt' \\ & + \int \sum_{m=1}^{M-1} \exp\left(-\frac{t'-t_m^{post}}{\tau_B} - \frac{t'-t_N^{pre}}{\tau_N} + \frac{t'}{\tau}\right) \Theta(t_{m+1}^{post} - t_m^{post}) \Theta(t - t_N^{pre}) dt' \\ & + \int \sum_{n=1}^{N-1} \exp\left(-\frac{t'-t_M^{post}}{\tau_B} - \frac{t'-t_n^{pre}}{\tau_N} + \frac{t'}{\tau}\right) \Theta(t - t_M^{post}) \Theta(t_{n+1}^{pre} - t_n^{pre}) dt' \\ & + \int \exp\left(-\frac{t'-t_M^{post}}{\tau_B} - \frac{t'-t_N^{pre}}{\tau_N} + \frac{t'}{\tau}\right) \Theta(t - t_M^{post}) \Theta(t - t_N^{pre}) dt' \end{aligned} \right.$$

$$[Ca]^{+/-} = \bar{g} \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \nu [B_\infty(1-\mu) + \mu]$$

$$x \left\{ \begin{aligned} & \sum_{n=2}^{N-1} \int_{t_n}^{t_m} \exp\left(-\frac{t'-t_{m-1}^{post}}{\tau_B} - \frac{t'-t_n^{pre}}{\tau_N} + \frac{t'}{\tau}\right) dt' \\ & + \sum_{n=1}^{N-1} \int_{t_m}^{t_{n+1}} \exp\left(-\frac{t'-t_m^{post}}{\tau_B} - \frac{t'-t_n^{pre}}{\tau_N} + \frac{t'}{\tau}\right) dt' \\ & + \int_{t_N}^{t_*} \exp\left(-\frac{t'-t_{M-1}^{post}}{\tau_B} - \frac{t'-t_N^{pre}}{\tau_N} + \frac{t'}{\tau}\right) dt' \\ & + \delta_{M,N} \exp\left(-\frac{t'-t_M^{post}}{\tau_B} - \frac{t'-t_N^{pre}}{\tau_N} + \frac{t'}{\tau}\right) dt' \end{aligned} \right.$$

EK – 5 Eş. 3.21a çözümü

Eş. 3.21a Çözümü

$$3.21a = \sum_{n=2}^{N-1} \int_{t_n}^{t_m} \exp\left(-\frac{t' - t_n}{\tau_N} - \frac{t' - t_{m-1}}{\tau_B} + \frac{t'}{\tau}\right) dt'$$

$$= \sum_{n=2}^{N-1} \exp\left(+\frac{t_n}{\tau_N} + \frac{t_{m-1}}{\tau_B}\right) \int_{t_n}^{t_m} \exp\left(-\frac{t'}{\tau_N} - \frac{t'}{\tau_B} + \frac{t'}{\tau}\right) dt'$$

$\frac{1}{\tau_3} = \frac{1}{\tau} - \frac{1}{\tau_N} - \frac{1}{\tau_B}$  değişken değiştirmesi yapılırsa

$$= \sum_{n=2}^{N-1} \exp\left(\frac{t_n}{\tau_N} + \frac{t_{m-1}}{\tau_B}\right) \int_{t_n}^{t_m} \exp\left(\frac{t'}{\tau_3}\right) dt'$$

$$= \sum_{n=2}^{N-1} \exp\left(\frac{t_n}{\tau_N} + \frac{t_{m-1}}{\tau_B}\right) \tau_3 \left( \exp\left(\frac{t_m}{\tau_3}\right) - \exp\left(\frac{t_n}{\tau_3}\right) \right)$$

$$t_n^{pre} = t_1^{pre} + \frac{n-1}{\nu}$$

$$t_m^{post} = t_n^{pre} + \Delta t$$

$$t_m^{post} = t_1^{pre} + \frac{n-1}{\nu} + \Delta t$$

$$t_{m-1}^{post} = t_1^{pre} + \frac{n-2}{\nu} + \Delta t \text{ değişken değiştirmeleri yapılırsa}$$

EK – 5 (Devam) Eş. 3.21a çözümü

$$= \sum_{n=2}^{N-1} \exp\left(\frac{t_1}{\tau_N} + \frac{n-1}{\tau_N v} + \frac{t_1}{\tau_B} + \frac{n-2}{\tau_B v} + \frac{\Delta t}{\tau_B}\right) \tau_3 \times \left[ \exp\left(\frac{t_1}{\tau_3} + \frac{n-1}{\tau_3 v} + \frac{\Delta t}{\tau_3}\right) - \exp\left(\frac{t_1}{\tau_3} + \frac{n-1}{\tau_3 v}\right) \right]$$

$\frac{1}{\tau_2} = \frac{1}{\tau} - \frac{1}{\tau_N}$  değişken değiştirilmesi yapılırsa

$$\begin{aligned} &= \sum_{n=2}^{N-1} \tau_3 \exp\left[ t_1 \left( \frac{1}{\tau_N} + \frac{1}{\tau_B} + \frac{1}{\tau_3} \right) + \frac{n-1}{v} \left( \frac{1}{\tau_N} + \frac{1}{\tau_B} + \frac{1}{\tau_3} \right) \right] \\ &\quad \times \left[ \exp\left( \frac{\Delta t}{\tau_B} + \frac{\Delta t}{\tau_3} - \frac{1}{\tau_B v} \right) - \exp\left( \frac{\Delta t}{\tau_B} - \frac{1}{\tau_B v} \right) \right] \\ &= \sum_{n=2}^{N-1} \tau_3 \exp\left(\frac{t_1}{\tau}\right) \exp\left(\frac{n-1}{v\tau}\right) \left[ \exp\left(\frac{\Delta t}{\tau_2} - \frac{1}{\tau_B v}\right) - \exp\left(\frac{\Delta t - 1/v}{\tau_B}\right) \right] \\ &= \tau_3 \exp\left(\frac{t_1}{\tau}\right) \left[ \exp\left(\frac{\Delta t}{\tau_2} - \frac{1}{\tau_B v}\right) - \exp\left(\frac{\Delta t - 1/v}{\tau_B}\right) \right] \underbrace{\sum_{n=2}^{N-1} \exp\left(\frac{n-1}{v\tau}\right)}_A \end{aligned}$$

$$A = \sum_{n=2}^{N-1} \exp\left(\frac{n-1}{v\tau}\right)$$

$r = e^{1/v\tau}$  dersek

$$\begin{aligned} \sum_{n=2}^{N-1} r^{n-1} &= r + r^2 + r^3 + \dots + r^{N-2} \\ &= r \left( \underbrace{1 + r + r^2 + \dots + r^{N-3}}_f \right) \end{aligned}$$

EK – 5 (Devam) Eş. 3.21a çözümü

$$\frac{1}{1-r} = 1 + r + r^2 + \dots + r^{N-3} + r^{N-2} + \dots$$

$$\frac{1}{1-r} = \underbrace{1 + r + r^2 + \dots + r^{N-3}}_f + r^{N-2} \underbrace{\left(1 + r + r^2 + \dots\right)}_{\frac{1}{1-r}}$$

$$\frac{1}{1-r} = f + r^{N-2} \cdot \frac{1}{1-r}$$

$$f = \frac{1-r^{N-2}}{1-r} \Rightarrow \sum_{n=2}^{N-1} r^{n-1} = r \cdot f = r \cdot \frac{1-r^{N-2}}{1-r}$$

$$\sum_{n=2}^{N-1} r^{n-1} = \frac{r-r^{N-1}}{1-r} \Rightarrow \sum_{n=2}^{N-1} e^{n-1/\tau v} = \frac{e^{1/\tau v} - e^{N-1/\tau v}}{1 - e^{1/\tau v}}$$

$$3.21a = \tau_3 \left[ \exp\left(\frac{\Delta t}{\tau_2} - \frac{I}{\tau_B v}\right) - \exp\left(\frac{\Delta t - I/v}{\tau_B}\right) \right] e^{t_1/\tau} \left[ \frac{e^{1/\tau v} - e^{N-1/\tau v}}{1 - e^{1/\tau v}} \right]$$

EK – 6 Eş. 3.34 çözümü

Eş. 3.34 Çözümü

$$\langle [Ca]^2(t) \rangle_Z = g^2 e^{-2t/\tau} \int_{-\infty}^t dt' dt'' e^{t'/\tau} e^{t''/\tau} H(t') H(t'') \left\langle \sum_{i=1}^Z s_i(t') \sum_{j=1}^Z s_j(t'') \right\rangle$$

$$\langle [Ca]^2(t) \rangle_Z = g^2 e^{-2t/\tau} \int_{-\infty}^t dt' dt'' e^{t'/\tau} e^{t''/\tau} H(t') H(t'') \sum_{i,j=1}^Z p_{ij}^{oo}(t', t'')$$

$$\langle [Ca]^2(t) \rangle_Z = g^2 e^{-2t/\tau} \int_{-\infty}^t dt' dt'' e^{t'/\tau} e^{t''/\tau} H(t') H(t'') \left[ Z(Z-1) p^o(t') p^o(t'') + Z p^{oo}(t', t'') \right]$$

$$\begin{aligned} \langle [Ca]^2(t) \rangle_Z &= g^2 e^{-2t/\tau} \int_{-\infty}^t dt' dt'' e^{t'/\tau} e^{t''/\tau} H(t') H(t'') Z(Z-1) p^o(t') p^o(t'') \\ &\quad + g^2 e^{-2t/\tau} \int_{-\infty}^t dt' dt'' e^{t'/\tau} e^{t''/\tau} H(t') H(t'') Z p^{oo}(t', t'') \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \langle [Ca]^2(t) \rangle_Z &= \overbrace{Z(Z-1) g^2 e^{-2t/\tau} \int_{-\infty}^t dt' dt'' e^{t'/\tau} e^{t''/\tau} H(t') H(t'') p^o(t') p^o(t'')}^{\langle [Ca](t) \rangle^2} \\ &\quad + g^2 Z e^{-2t/\tau} \int_{-\infty}^t dt' dt'' e^{t'/\tau} e^{t''/\tau} H(t') H(t'') p^{oo}(t', t'') \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \langle [Ca]^2(t) \rangle_Z &= Z(Z-1) \langle [Ca](t) \rangle^2 \\ &\quad + g^2 Z e^{-2t/\tau} \int_{-\infty}^t dt' dt'' e^{t'/\tau} e^{t''/\tau} H(t') H(t'') p^{oo}(t', t'') \end{aligned}$$

EK – 7 Eş. 3.39a, Eş. 3.39b ve Eş. 3.39c çözümü

Eş. 3.39a, Eş. 3.39b ve Eş. 3.39c Çözümü

$$\sigma_Z^2(t) = g^2 Z e^{-2t/\tau} \int_{-\infty}^t dt' dt'' e^{t'/\tau} e^{t''/\tau} H(t') H(t'') [p^{oo}(t', t'')] - Z \langle [Ca](t) \rangle^2$$

$$H(t) = V_0 + V_1 \Theta(t - t^{post}) \exp\left(-\left(\frac{t - t^{post}}{\tau_B}\right)\right) \text{ yerine yazarsak}$$

$$\begin{aligned} \sigma_Z^2(t) &= g^2 Z e^{-2t/\tau} \int_{-\infty}^t dt' dt'' e^{t'/\tau} e^{t''/\tau} [p^{oo}(t', t'')] \\ &\quad \times V_0 + V_1 \Theta(t' - t^{post}) \exp\left(-\left(\frac{t' - t^{post}}{\tau_B}\right)\right) \\ &\quad \times V_0 + V_1 \Theta(t'' - t^{post}) \exp\left(-\left(\frac{t'' - t^{post}}{\tau_B}\right)\right) \\ &\quad - Z \langle [Ca](t) \rangle^2 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \sigma_Z^2(t) &= g^2 Z e^{-2t/\tau} \int_{-\infty}^t dt' dt'' e^{t'/\tau} e^{t''/\tau} [p^{oo}(t', t'')] \\ &\quad \times \left[ V_0^2 + V_0 V_1 \Theta(t' - t^{post}) \exp\left(-\left(\frac{t' - t^{post}}{\tau_B}\right)\right) + V_0 V_1 \Theta(t'' - t^{post}) \exp\left(-\left(\frac{t'' - t^{post}}{\tau_B}\right)\right) \right] \\ &\quad + V_1^2 \Theta(t' - t^{post}) \Theta(t'' - t^{post}) \exp\left(-\left(\frac{t' - t^{post}}{\tau_B}\right)\right) \exp\left(-\left(\frac{t'' - t^{post}}{\tau_B}\right)\right) \\ &\quad - Z \langle [Ca](t) \rangle^2 \end{aligned}$$

EK – 7 (Devam) Eş. 3.39a, Eş. 3.39b ve Eş. 3.39c çözümü

$$\sigma_Z^2(t) = g^2 Z e^{-2t/\tau} \left[ \begin{aligned} & V_0^2 \int_{-\infty}^t dt' dt'' e^{t'/\tau} e^{t''/\tau} p^{oo}(t', t'') \\ & + V_0 V_1 \int_{-\infty}^t dt' dt'' e^{t'/\tau} e^{t''/\tau} p^{oo}(t', t'') \Theta(t' - t^{post}) \exp\left(-\left(\frac{t' - t^{post}}{\tau_B}\right)\right) \\ & x + V_0 V_1 \int_{-\infty}^t dt' dt'' e^{t'/\tau} e^{t''/\tau} p^{oo}(t', t'') \Theta(t'' - t^{post}) \exp\left(-\left(\frac{t'' - t^{post}}{\tau_B}\right)\right) \\ & + V_1^2 \int_{-\infty}^t dt' dt'' e^{t'/\tau} e^{t''/\tau} p^{oo}(t', t'') \Theta(t' - t^{post}) \Theta(t'' - t^{post}) \\ & x \exp\left(-\left(\frac{t' - t^{post}}{\tau_B}\right)\right) \exp\left(-\left(\frac{t'' - t^{post}}{\tau_B}\right)\right) \end{aligned} \right] - Z \langle [Ca](t) \rangle^2$$

$$\sigma_Z^2(t) = g^2 Z e^{-2t/\tau} \left[ \begin{aligned} & V_0^2 \int_{-\infty}^t dt' dt'' e^{t'/\tau} e^{t''/\tau} p^{oo}(t', t'') \\ & + V_0 V_1 \int_{-\infty}^t dt' dt'' e^{t'/\tau} e^{t''/\tau} p^{oo}(t', t'') \left[ \begin{aligned} & 2\Theta(t' - t^{post}) \exp\left(-\left(\frac{t' - t^{post}}{\tau_B}\right)\right) \\ & \Theta(t' - t^{post}) \exp\left(-\left(\frac{t' - t^{post}}{\tau_B}\right)\right) \\ & + \Theta(t'' - t^{post}) \exp\left(-\left(\frac{t'' - t^{post}}{\tau_B}\right)\right) \end{aligned} \right] \\ & + V_1^2 \int_{-\infty}^t dt' dt'' e^{t'/\tau} e^{t''/\tau} p^{oo}(t', t'') \Theta(t' - t^{post}) \Theta(t'' - t^{post}) \\ & x \exp\left(-\left(\frac{t' - t^{post}}{\tau_B}\right)\right) \exp\left(-\left(\frac{t'' - t^{post}}{\tau_B}\right)\right) \end{aligned} \right] - Z \langle [Ca](t) \rangle^2$$

EK – 7 (Devam) Eş. 3.39a, Eş. 3.39b ve Eş. 3.39c çözümü

$$\alpha_1 = \int_0^t \int_0^t dt' dt'' e^{t'/\tau} e^{t''/\tau} p^{oo}(t', t'')$$

$$\alpha_2 = \int_0^t \int_0^t dt' dt'' e^{t'/\tau} e^{t''/\tau} [p^{oo}(t', t'')] \\ \times \left[ \Theta(t' - t^{post}) \exp\left(-\left(\frac{t' - t^{post}}{\tau_B}\right)\right) + \Theta(t'' - t^{post}) \exp\left(-\left(\frac{t'' - t^{post}}{\tau_B}\right)\right) \right]$$

$$\alpha_3 = g^2 Z e^{-2t/\tau} \int_{-\infty}^t dt' dt'' e^{t'/\tau} e^{t''/\tau} p^{oo}(t', t'') \\ \times \left[ \Theta(t' - t^{post}) \Theta(t'' - t^{post}) \exp\left(-\left(\frac{t' - t^{post}}{\tau_B}\right)\right) \exp\left(-\left(\frac{t'' - t^{post}}{\tau_B}\right)\right) \right]$$

$$\sigma_Z^2(t) = Z \mu g^2 e^{-2t/\tau} (V_0^2 \alpha_1 + 2V_0 V_1 \alpha_2 + V_1^2 \alpha_3) - Z \langle [Ca](t) \rangle^2$$

EK – 8 Sinir sistemi hücreleri

## 8. SİNİR SİSTEMİ

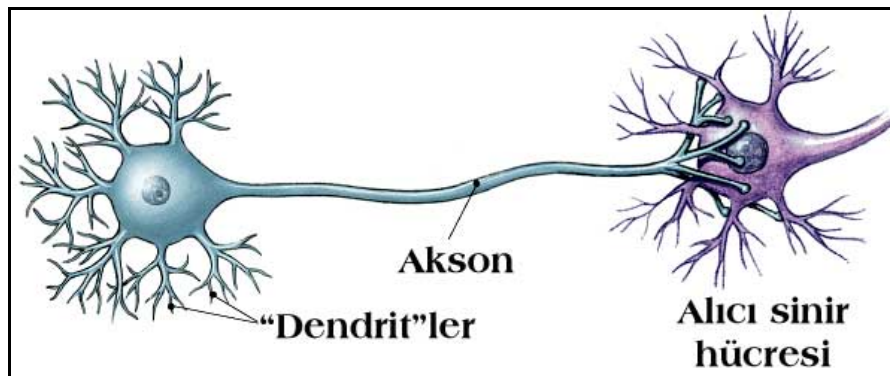
### 8.1. Sinir Sistemi Hücreleri

Sinir sisteminde hücreler iki büyük grupta toplanmaktadır. Nöronlar; sinir sisteminin esas fonksiyonunu yapan hücreler olup, aksiyon potansiyelini oluşturup iletme işi bu hücrelerdedir. Glia hücreleri; nöronlara destek görevi yapan hücreler olup, aksiyon potansiyeli oluşturma ve iletme işine katılmazlar.

#### 8.1.1. Nöronlar

Santral Sinir Sistemi (SSS) nin birinci derecede fonksiyon yapan en küçük anatomik ünitesidir. Nöronlar, çeşitli iç ve dış uyarınları toplayan, onları önceki bilgilerle kıyaslayıp değerlendiren ve uyarana en uygun cevabı veren ve böylece iç ve dış çevreye uyumu sağlayan organizmanın en gelişmiş hücreleridir.

Nöronlar yapıları bakımından diğer hücrelerden bazı özellikleri ile ayrılırlar. Bir hücre gövdesi (perikaryon) ile bundan çıkan akson ve dendritler vardır (Şekil 8.1). Akson tek ve uzundur. Dendritler ise daha kısa ve çok sayıdadır. Nöronlar dendrit ve aksonları aracılığı ile diğer nöronlarla sinaps yaparlar [2, 35].



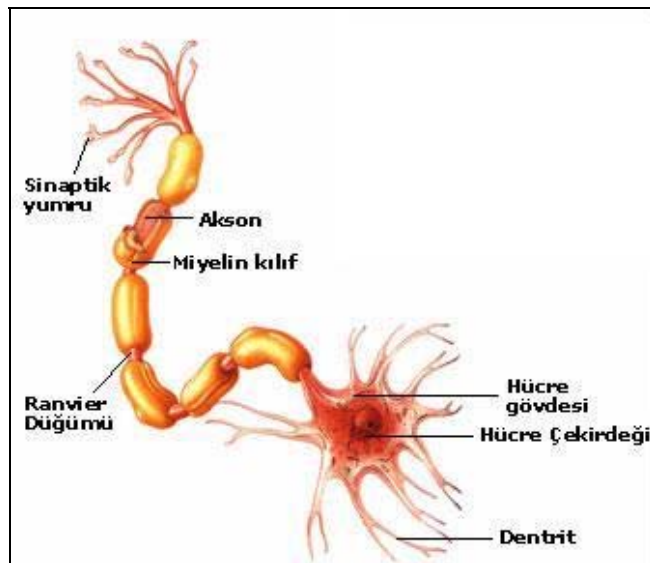
Şekil 8.1. Sinir hücresi

## EK – 8 (Devam) Sinir sistemi hücreleri

### Nöronların uzantıları (akson ve dendritler)

Akson; hücre gövdesinden ayrılan tek ve en uzun hücresel uzantıdır. Dışta aksonu sınırlayan plazma zarına aksolemma, aksonun sitoplazmasına da aksoplazma adı verilir. Aksonda nörofibriller ile bunların arasında mitokondriler vardır. Hücre gövdesinde bulunan Nissl granülleri, Golgi apareyi, RNA ve ribozomlar aksoplazmada yoktur. Bu nedenle aksonal yaşam, hücre gövdesinde üretilen biyolojik materyalin taşınımına bağlıdır.

Aksonların dış yüzü, periferde Schwann hücresi, SSS de oligodendrositler tarafından yapılan, lipoprotein tabiatında miyelin diye adlandırılan bir kılıfla sarılmıştır. Yer yer miyelin kılıf kesintiye uğrar. Buralara Ranvier boğumları adı verilir (Şekil 8.2). İki ranvier boğumu arasındaki mesafeye internodal segment denir. Miyelin yalıtkan bir madde olduğu için, sinirde iletim bir Ranvier boğumundan diğerine sıçrayıcı şekilde olur. Buna "saltatory conduction" adı verilir. Sinirde ileti aksonun çapı ve internodal segmentin uzunluğu ile orantılıdır. Aksonların distal uçları genişleyerek buton terminal adı ile sonlanırlar [2, 35].



Şekil 8.2. Sinir hücresinin kısımları ve miyelin kılıf

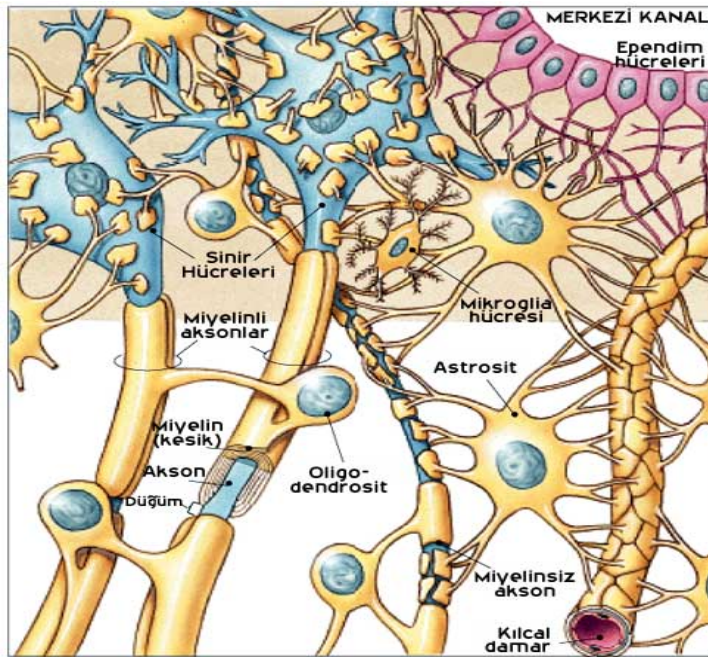
## EK – 8 (Devam) Sinir sistemi hücreleri

Dendritler; hücre gövdesinin kısa ve çok sayıda olan uzantılarıdır. Fonksiyonel olarak hücre gövdesinin yüzey alanını genişletirler. Sitoplazmaları hücre sitoplazmasına çok benzer. Geniş bir tabanla hücre gövdesine bağlıdır ve süratle inceliyorlar.

Dendritlerin görevleri, sinirdeki bir atmayı hücre gövdesine doğru iletmektir.

### 8.1.2. Glia hücreleri

Beynin, sinir hücrelerinin beslenmesi ve bakımında rol oynayan temel destek hücreleridir. Üç tip glia dokusu vardır: genel bir yapıştırıcı olarak iş gören ve hücrelerle hücreleri besleyen damarlar arasındaki yapısal ilişkilerini koruyan astrositler, miyelin üreten ve onaran oligodentrositler ve travma bölgesindeki ölü hücreleri temizleyen mikroglia'dır (Şekil 8.3). Glia hücreler sinir hücreleri gibi elektrik iletmezler.



Şekil 8.3. Glia hücreleri

EK – 8 (Devam) Sinir sistemi hücreleri

### **8.1.3. Presinaptik sinir hücresi**

Uç noktaları başka bir sinir hücresiyle sinaps oluşturan ve salgıladığı nörotransmitter maddelerle o hücreyi uyaran veya durduran bir sinir hücresidir.

### **8.1.4. Postsinaptik sinir hücresi**

Başka bir nöronun uç noktalarıyla sinapslar (bağlantı noktaları) oluşturan ve o nöron tarafından uyarılan veya engellenen; yani diğer nöronlardan kimyasal sinyaller alan bir nörondur.

### **8.1.5. Postsinaptik reseptörler**

Postsinaptik reseptörler başlıca iki grupta incelenebilir: (1) İyon kanalları ile eşlenmiş reseptörler (ligand kapılı iyon kanalları). (2) İkincil habercilerle eşlenmiş reseptörler. Sinyalin postsinaptik nöron üzerindeki etkisi presinaptik terminalden salınan nörotransmitterin özelliklerine değil, etkileştiği reseptörün özelliklerine bağlıdır. Aynı nörotransmitter farklı tiplerde reseptörleri etkileyerek tamamen farklı yanıtlara neden olabilir.

İyon kanalları ile eşlenmiş reseptörlerde bir ligandın, örneğin bir nörotransmitterin reseptöre bağlanması reseptörle ilişkili sodyum, potasyum, kalsiyum ya da klor iyon kanallarının aktivasyonuna neden olur. Bu tip reseptörlere örnek olarak sodyum kanalı ile ilişkili nikotinik asetilkolin reseptörü ve klorür kanalı ile ilişkili GABA<sub>A</sub>, ve glisin reseptörleri sayılabilir. Sodyum ve kalsiyum kanalları ile eşlenmiş reseptörler eksitator, potasyum ve klorür kanalları ile ilişkili reseptörler inhibitör etkinlik gösterir.

## EK – 8 (Devam) Sinir sistemi hücreleri

İkincil habercilerle eşlenmiş reseptörler doğrudan bir iyon kanalıyla ilişkili değildirler. Etkilerini G proteinleri ve ikincil haberci sistemler aracılığıyla gerçekleştirirler. Bu nedenle nörotransmittere yanıt biraz daha geç, ama yanıtın süresi daha uzundur [2, 35].

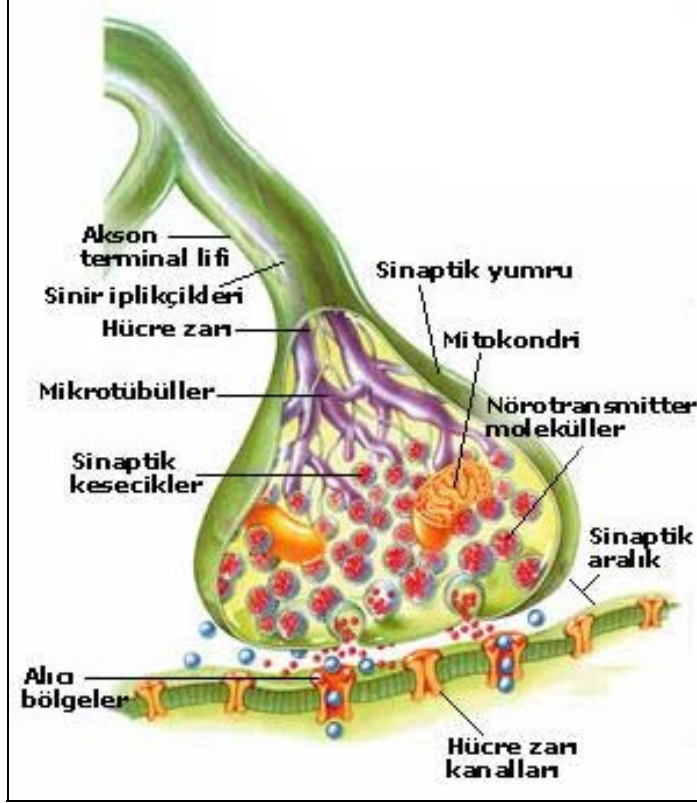
### **8.2. Sinapslar ve Sinaptik İleti**

#### **8.2.1. Sinaps**

Sinaps, bir nöronun aksonunun (presinaptik nöron) diğer bir nöronun (postsinaptik nöron) soması, dendritleri veya aksonu ile yaptığı özel bağlantı bölgeleridir. Bir postsinaptik nöronun soması veya dendritlerinde binlerce sinaptik bağlantı bulunabilir. Ayrıca bir presinaptik nöronun aksonu tek bir nöronda sonlandığı gibi çok sayıda nöronla da sinaptik bağlantı yapabilir.

Sinaptik bağlantı bölgelerinde de presinaptik nöronun sinaptik yumruları, postsinaptik nöron hücre zarı ile arasında 20nm lik bir açıklık kalacak şekilde sonlanmaktadır. Bu açıklığa sinaptik kleft = sinaptik açıklık denilmektedir. Sinaptik iletiden sorumlu nörotransmitterler, daha öncede söz edildiği gibi presinaptik nöronun sinaptik yumrusu içinde bulunmaktadır (Şekil 8.4).

## EK – 8 (Devam) Sinir sistemi hücreleri



Şekil 8.4. Presinaptik bir hücrenin postsinaptik bir hücre ile bağlantısı, sinaps

### 8.2.2. Sinaptik İleti

Presinaptik nörondaki aksiyon potansiyeli, akson boyunca ilerleyip sinaptik yumrulara ulaştığı zaman, veziküller içindeki nörotransmitterler, ekzositoz ile sinaptik aralığa boşalır, bunu takiben nörotransmitterler, postsinaptik nöron zarında bulunan kendilerine özel reseptörlere bağlanarak, postsinaptik nöronu ya uyarırlar ya da uyarmazlar (inhibisyon). Uyardıkları zaman, aksiyon potansiyeli postsinaptik nöronun aksonu boyunca taşınmaya devam eder. Eğer inhibisyon söz konusu ise postsinaptik nöron uyarılmaz ve sinirsel ileti bu noktada kesintiye uğrar. Postsinaptik nöronun uyarılması veya inhibe edilmesi presinaptik nörondan salıverilen nörotransmittere bağlıdır. Sinaptik iletide görev yaptığı saptanan çok sayıda kimyasal ajan bulunmuştur ve bunların sayıları yapılan sayısız deneyler sonucunda da her gün artış göstermektedir.

EK – 8 (Devam) Sinir sistemi hücreleri

Asetilkolin, norepinefrin (noradrenalin), epinefrin (adrenalin), dopamin, serotonin, GABA (gama amino butirik asit) glisin, histamin bunlardan yalnızca önemli olan bir kaçının ismidir.

### 8.3. Sinir Hücrelerinde Kalsiyumun Rolü

Kalsiyum iyonları hücrelerde çeşitli biyolojik olayların başlatılmasından sorumludur. Bunlardan biri de sinir hücrelerindeki sinyallerin iletimidir.

1. Kalsiyumun işlevlerini etkili bir biçimde gerçekleştirebilmesi için kendi aktivitesinin de düzenlenmesi gerekir. Hücreler bunun için  $Ca^{+2}$  ile etkileşebilen son derece örgütlü  $Ca^{+2}$  bağlayıcı protein sistemleri geliştirmişlerdir. Kalsiyum bağlayan proteinler iki grupta toplanabilir: 1)Plazma, mitokondriyon ve endoplazmik retikulum (kas hücrelerinde sarkoplazmik retikulum) zarlarında yer alan kalsiyum bağlayıcı integral proteinler ki bunlar kalsiyumun hücre içinden dışına, dışından içine ve yukarıda bahsedilen organel zarlarından organel içine veya organel içinden dışına geçişine aracılık ederek kalsiyumun bu ortamlardaki konsantrasyonlarını düzenlerler. 2) Sitoplazmada, endoplazmik retikulumda ve mitokondriyonlarda çözülmüş halde bulunan kalsiyum bağlayıcı proteinler.

#### 8.3.1. Plazma zarı kalsiyum taşıyıcıları ve kalsiyum kanalları

Plazma zarlarında kalsiyumu hücreden dışarı atan iki taşıyıcı vardır. Bunlardan biri  $Ca^{+2}$  – ATPaz sistemi (kalsiyum pompası) diğeri de  $Na^{+}$  -  $Ca^{+2}$  değiştiricisidir. Kalsiyum pompasının  $Ca^{+2}$  afinitesi yüksektir. Bu nedenle hücre içi  $Ca^{+2}$  konsantrasyonunda küçük bir artış olduğunda bile pompa hemen tetiklenir ve  $Ca^{+2}$  iyonlarını hücre dışı  $Ca^{+2}$  konsantrasyonuna karşı hücreden dışarı atmaya başlar. Bunun için gerekli enerji ATP hidrolizinden sağlanır. Pompanın hücre dışına taşıdığı her  $Ca^{+2}$  iyonuna karşılık hücreye iki hidrojen iyonu gerektiği sanılmaktadır.

## EK – 8 (Devam) Sinir sistemi hücreleri

Böylece, hücre içi ile dışı arasındaki yük dengesi bozulmadığından pompa bir potansiyel gradyanı ile karşı karşıya gelmez.

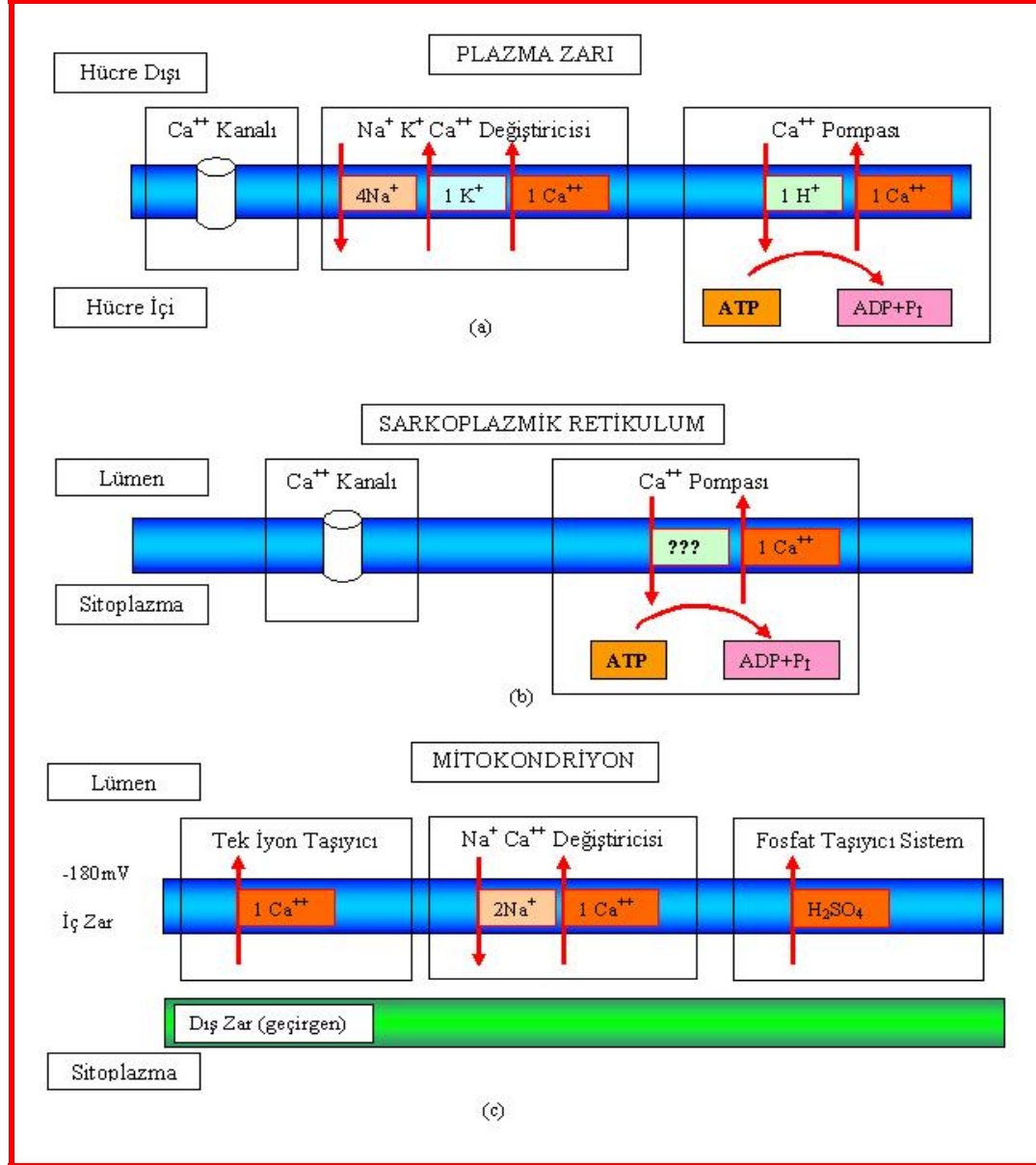
Çeşitli tipten hücrelerde plazma zarı kalsiyum pompasının aktivitesini düzenleyen en az dört mekanizmanın varlığı saptanmıştır. Bunlardan ikisi kas hücrelerinde önem taşır. Birincisinde kalsiyum pompayı kalmodülin üzerinden etkiler. Hücre içi  $Ca^{+2}$  konsantrasyonu biraz arttığında kalsiyum kalmodüline bağlanır.

Kalsiyumla aktif hale geçen kalmodülin de pompaya bağlanarak onu aktif hale geçirir. İkinci mekanizma pompa proteinin bir protein kinazla aktive edilmesine dayanır. Protein kinaz ise siklik AMP (cAMP) tarafında aktive edilir.

Şimdi plazma zarının diğer kalsiyum taşıyıcısı olan sodyum kalsiyum değiştiricisine geçelim. Özellikle sinir ve kas hücreleri gibi uyarılabilir hücrelerde bol miktarda bulunan bu taşıyıcı düşük bir kalsiyum afinitesine sahiptir ve bu nedenle de ancak hücre içi kalsiyum konsantrasyonu büyük artışlar gösterdiğinde harekete geçer (Şekil 8.5a).

Sodyum kalsiyum değiştiricisi enerji kaynağı olarak kısmen hücre dışı ile hücre içi arasında var olan sodyum konsantrasyon gradyanından yararlanır. Bilindiği gibi sodyumun hücre dışındaki konsantrasyonu hücre içindeki konsantrasyonun 10 katı kadardır. Kalsiyumun hücre dışı konsantrasyonu hücre içi konsantrasyonunun 1000 katından fazladır. Bu nedenle sodyum gradyanı tek başına kalsiyumun kendi gradyanına karşı hücre dışına atabilmesi için gerekli enerjinin tümünü karşılayamaz. Öte yandan, araştırmalar sodyum kalsiyum değiştiricisinin hücre dışına attığı her kalsiyum iyonuna karşılık üç sodyum iyonu getirdiğini göstermiştir. Böylelikle hücre içine net bir pozitif yük geçişi olduğundan pompa sodyumun hem kimyasal hem de elektriksel gradyanından yararlanmaktadır.

## EK – 8 (Devam) Sinir sistemi hücreleri



Şekil 8.5. Kas hücrelerinde kalsiyum taşıyıcı sistemler (a): Plazma Zarı (b): Sarkoplazmik Retikulum Zarı (c): Mitokondriyon Zarı

## EK – 8 (Devam) Sinir sistemi hücreleri

Şimdi plazma zarının diğer kalsiyum taşıyıcısı olan  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$  (sodyum – potasyum – kalsiyum) değiştiricisine geçelim. Özellikle sinir ve kas hücreleri gibi uyarılabilir hücrelerde bol miktarda bulunan bu taşıyıcı düşük bir kalsiyum afinitesine sahiptir ve bu nedenle de ancak hücre içi kalsiyum konsantrasyonu büyük artışlar gösterdiği zaman harekete geçer (Şekil 8.5a). Sodyum – potasyum – kalsiyum değiştiricisi enerji kaynağı olarak kısmen sodyum iyonlarının hücre dışı ile hücre içi arasında var olan elektrokimyasal gradyanından yararlanır. Bilindiği gibi sodyumun hücre dışındaki konsantrasyonu hücre içi konsantrasyonunun 10 katı kadardır. Zardaki elektriksel gradyan da sodyumun hücre içine girmesine elverişlidir (hücre içi dışına göre negatif). Buna karşılık potasyumun hücre içi konsantrasyonu hücre dışı konsantrasyonunun 30 katı kadardır, fakat zardaki elektriksel gradyan potasyumun hücreden dışına çıkmasına karşı koyar.

Kalsiyuma gelince, bu iyonun hücre dışı konsantrasyonu hücre içi konsantrasyonunun 1000 katından fazladır. Bu nedenle tek bir sodyum iyonu kalsiyumun kendi gradyanına karşı hücre dışına atılması için gerekli enerjiyi karşılayamaz.

Araştırmalar, sodyum – potasyum – kalsiyum değiştiricisinin hücre dışına bir kalsiyum iyonu çıkartmak için hücreye 4 sodyum iyonu getirdiğini görmüştür. Bu durumda hücreye net +2 yük girmiş olacaktır. Hücreye giren net yükü azaltmak için de bu esnada hücreden dışarıya 1 potasyum iyonu atılmaktadır. Böylelikle bu değiştirici sodyumun hem kimyasal hem de elektriksel gradyanından yararlanmaktadır.

Kas hücrelerinde zar potansiyelinin -60 mV (0.06 volt) ve sodyum iyonunun kimyasal gradyanının 1:10 ve potasyum iyonu gradyanının 30:1 olduğunu kabul ederek 4  $\text{Na}^+$  iyonunun elektrokimyasal gradyanı yönünde hücre içine 1  $\text{K}^+$  iyonunun elektriksel gradyanına karşı fakat kimyasal gradyanı yönünde hücreden çıkması sonucu gerçekleşen serbest enerji değişikliğini şöyle hesaplayabiliriz.

## EK – 8 (Devam) Sınır sistemi hücreleri

Giren sodyum iyonları için:  $C_{iç}/C_{dış} = 1/10$ ,  $F=23062$  cal/volt ve  $E=-0.06$  volt,  $z=4$  ve  $n=4$  olduğuna göre, (burada  $z$  hücreye giren pozitif yüklerin sayısı,  $n$ =sodyum mol sayısı) sodyum hareketi için ( $C_1/C_2=C_{iç}/C_{dış}$ ) olduğuna göre, standart koşullarda,

$$\begin{aligned}\Delta G^{\circ'} &= 2.303RT \log C_2 / C_1 + zFE \\ &= (4 \times 2.303 \times 1.98 \times 298 \log(1/10) - 4 \times 23062 \times 0.06) \text{ kcal} \\ &= (-5.43 - 5.53) \text{ kcal} \\ &= -10.96 \text{ kcal}\end{aligned}$$

Çıkan potasyum iyonu için:  $C_{dış}/C_{iç}=1/30$ ,  $F=23062$  cal/volt ve  $E = + 0.06$  volt  $z = 1$  ve  $n = 1$  olduğuna göre aynı bağlantıdan

$$\begin{aligned}\Delta G^{\circ'} &= 2.303RT \log C_2 / C_1 + zFE \\ &= (1 \times 2.303 \times 1.98 \times 298 \log(1/30) + 1 \times 23062 \times 0.06) \text{ kcal} \\ &= (-2.00 + 1.38) \text{ kcal} \\ &= -0.62 \text{ kcal}\end{aligned}$$

Sodyum girişi, potasyum çıkışı için toplam  $\Delta G^{\circ'} = -10.96 - 0.62 = -11.58$  kcal

Diğer taraftan, bir kalsiyum iyonunun zarın elektrokimyasal gradyanına karşı ( $C_{dış}/C_{iç} = 1/1000$ ) hücreden dışarı atılması için gerekli minimum enerji ise aynı bağlantıdan şöyle hesaplanır:

$$\begin{aligned}\Delta G^{\circ'} &= 2.303RT \log C_2 / C_1 + zFE \\ &= (1 \times 2.303 \times 1.98 \times 298 \log 1000 + 2 \times 23062 \times 0.06) \text{ kcal} \\ &= +6.84 \text{ kcal}\end{aligned}$$

## EK – 8 (Devam) Sinir sistemi hücreleri

Görüldüğü gibi sodyum ve potasyum iyonunun hareketlerinin toplam serbest enerji değişikliği bir kalsiyum iyonunun zarın elektrokimyasal gradyanına karşı hücreden dışarı çıkarılması için yeterli itici gücü sağlamaktadır.

Sodyum – kalsiyum değiştiricisi yüksek bir taşıma kapasitesine sahiptir. Tek bir kalp kası hücresinde bu pompa saniyede  $3 \times 10^9$  kalsiyum iyonunu hücre dışına atabilir. Fakat kalsiyum afinitesi düşük olduğundan ancak hücre içi kalsiyum konsantrasyonu bir hayli yükseldiğinde (istirahat düzeyini 10 kat aştığında) harekete geçer.

Şimdi plazma zarındaki kalsiyum hareketlerinin üçüncüsü olarak bir iyonun hücre dışından içine geçişini inceleyelim. Gerek sinir ve kas hücreleri gibi uyarılabilir hücrelerde gerekse diğer tipten hücrelerde kalsiyum plazma zarından içeriye kendine özgü kanallardan girer. Uyarılabilir hücrelerdeki kalsiyum kanalları hücre zarı potansiyeli belli bir değere yükseldiğinde açılırlar. Bir sinir veya kas hücresi çeşitli yollardan biri ile uyarıldığında hücre zarı potansiyeli bir başlangıç depolarizasyonuna uğrar (sinaptik yolla uyarılan sinirlerde buna eksitatör post sinaptik potansiyel – e.p.s.p., kaslarda da uç plakası potansiyeli – u.p.p. denir).

Bu başlangıç depolarizasyonu zardaki voltaja duyarlı sodyum kanallarını açarak hücreye  $\text{Na}^+$  iyonları girmesine ve sonuç olarak da hücre içinin daha çok depolarize olmasına neden olur. Bu bir çeşit pozitif geri bildirim (pozitive geri bildirim) mekanizmasıdır.

Hücre içi potansiyel -30 mV düzeyinin üstüne çıktığında o zamana kadar kapalı olan kalsiyum kanalları açılır ve  $\text{Ca}^{++}$  iyonları konsantrasyon gradyanlarının etkisinde hücre içine hücum ederler. Hücre içi potansiyel +30 mV' a ulaştığında hücredeki kalsiyum kanallarının %70' i açılmıştır.

## EK – 8 (Devam) Sinir sistemi hücreleri

Voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının açık kalma süresi 1 milisaniye kadardır. Bu süre içinde hücreye 3000 dolayında  $Ca^{++}$  iyonu girer. Hücre zarı potansiyeli en yüksek değerine (aksiyon potansiyelinin doruğu) ulaştığında bile kalsiyum kanalları sürekli olarak açılıp kapanmaktadırlar. Fakat kanalların %70' i her an açıktır.

Açılan kanal sayısı cAMP' nin etkisi ile daha da artar. cAMP plazma zarındaki reseptörlere bazı hormonların bağlanması üzerine kalsiyum kanallarını fosforile eden enzimleri aktive eder. Bu yolla fosforile olan bir kalsiyum kanalının açılma olasılığı büyük çapta artar.

Uyarılmayan hücrelerdeki kalsiyum kanalları voltajla kontrol edilemediğinden bu kanallar ya sürekli açık kalırlar ya da cAMP' nin etkisi ile yavaş yavaş açılıp kapanırlar. Gerek uyarılabilen gerekse uyarılmayan hücrelerdeki kalsiyum kanalları kobalt gibi iyonlarla ve bazı organik bileşiklerle bloke edilebilirler. Bu tür ajanlar damar çeperlerindeki düz kasları gevşetici özellikleri nedeni ile vazodilatatör etkiye sahiptirler. Bazıları ayrıca kalp atışlarını düzenleyici etki yapar. Bu nedenlerle bu bileşikler kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.

### 8.3.2. Organel zarlarındaki kalsiyum kanalları ve kalsiyum taşıyıcıları

Kalsiyum sinir hücrelerinde sinir iletimi gibi geçici bir olaydan sorumludur. Bu nedenle de sitoplâzma da ki konsantrasyonunun hızlı bir biçimde artırılıp azaltılabilmesi gerekir. Bunun için hücre içi ile hücre dışı arasında plazma zarı üzerinden gerçekleşen kalsiyum hareketleri yeterli değildir. Bu amaçla sinir hücrelerinde (ve başka hücrelerde) endoplazmik retikulum (diğer hücrelerde endoplazmik retikulum, kas hücrelerinde sarkoplazmik retikulum) ve mitokondriyonlardan sitoplâzmaya kalsiyum giriş çıkışına izin veren hücre içi mekanizmalar gelişmiştir. Sitoplazmik kalsiyum düzeyinin hücre içi mekanizmalarla düzenlenmesi plazma zarı üzerinden düzenlenmesine kıyasla iki yönden avantajlıdır.

## EK – 8 (Devam) Sinir sistemi hücreleri

Birincisi, endoplazmik retikulum ve mitokondriyonlar kalsiyumun hücre içinde etkisini gösterdiği yere daha yakındır.

İkincisi, sitoplâzma ile organel arasındaki  $Ca^{2+}$  konsantrasyonu gradyanı sitoplâzma ile hücre dışı arasındaki  $Ca^{2+}$  konsantrasyonu gradyanından daha küçük olduğu için kalsiyumun sitoplâzmadan organel içine aktif taşınımı, sitoplâzmadan hücre dışına aktif taşınımından daha az enerji gerektirir. Nitekim kalp kası hücreleri üzerinde yapılan çalışmalar bu hücrelerde sitoplazmik kalsiyum konsantrasyonunun sitoplâzma ile hücre dışı sıvı arasındaki kalsiyum alışverişinden çok sitoplâzma ile sarkoplazmik retikulum arasında gerçekleşen kalsiyum alışverişi ile düzenlendiğini göstermiştir. Diğer kas hücrelerinde de sarkoplazmik retikulumun başlıca görevi sitoplazmadaki serbest kalsiyumun kas kasılması ile ilgili kısa dönem konsantrasyon değişikliklerini gerçekleştirmektedir. Anlaşıldığına göre sitoplâzmaya endoplazmik retikulundan gelen kalsiyum, plazma zarındakilere benzer kalsiyum kanallarından salınır (Şekil 8.5b). Sinir hücresi uyarıldığında ilk açılan kalsiyum kanalları plazma zarı üzerindeki kalsiyum kanallarıdır.

Kalsiyum hücreye en çok bu kanallardan girer. Plazma zarı kanallarının ardından retikulum kanalları açılır. Başlangıçta hücreye giren kalsiyumun, endoplazmik retikulundan sitoplazmaya kalsiyum salınmasını nasıl başlattığı bilinmemektedir. Ancak diğer tip hücrelerde bunun zar lipidlerinden biri olan fosfatidil inositol di fosfat' ın bir parçalanma ürünü üzerinden gerçekleştiği anlaşılmıştır.

Plazma zarındaki reseptörlere bağlanan bazı hormonlar bu lipidin parçalanmasına yol açar. Parçalanma ürünlerinden biri diasilgliserol, diğeri de inositol trifosfat' ır. Diasilgliserol olasılıkla zar içinde kalarak bir başka faktörle birlikte kalsiyum bağladıktan sonra düzenleyici işlevlere sahip bazı protein kinazları aktive eder. İnositol trifosfat ise sitoplazmada çözünerek endoplazmik retikulundan kalsiyum salınmasına yol açar.

## EK – 8 (Devam) Sinir sistemi hücreleri

Sinir hücrelerinde sinir iletimini sağlayan kalsiyum, görevinin bitiminde endoplazmik retikulum zarında yer alan bir  $Ca^{+2}$  – ATPaz tarafından tekrar retikulum içine geriye pompalanır (Şekil 1.6b). Pompanın enerji kaynağı ATP hidrolizidir. Plazma zarındaki kalsiyum pompası gibi bu pompada sitoplazmik kalsiyum konsantrasyonundaki küçük artışlara duyarlıdır, fakat yapı ve işlevindeki bazı ayrıntılar açısından ondan ayrılır.

Sitoplâzma ile kalsiyum alışverişi yapan diğer organel mitokondriyondur. Hücrenin enerji santralleri olan mitokondriyonlar aynı zamanda sitoplâzma  $Ca^{2+}$  düzeyinin regülasyonunda da görev alırlar. Fakat mitokondriyonlar sitoplazmik  $Ca^{2+}$  konsantrasyonundaki küçük ve ani değişikliklere değil, normal sınırları bir hayli aşan yavaş ve büyük çaptaki oynamalara duyarlıdırlar.

Mitokondriyon dış zarı iyonları geçirebilir. Bu nedenle dış zar sitoplâzma ile mitokondriyon arasındaki kalsiyum taşınımında pasif bir rol oynar. İç zar ise kalsiyumu geçirmez kalsiyumun iç zardan mitokondriyon içine geçişini sağlayan itici güç bu zarın iki tarafı arasında var olan potansiyel gradyanıdır. Mitokondriyon matrisi sitoplâzmaya göre -180 mV potansiyeldedir. Mitokondriyon iç zarında yer alan bir taşıyıcı bu potansiyel gradyanı doğrultusunda  $Ca^{2+}$  iyonlarını sitoplâzmadan organel içine taşır. Karşılığında mitokondriyondan sitoplâzmaya başka bir iyon taşınmaz (uniporter) (Şekil 8.5c).

Hücredeki koşullar sağlanarak izole halde tutulan mitokondriyonlarda kalsiyumun mitokondriyon içine taşınımı, dış ortamdaki  $Ca^{2+}$  konsantrasyonu 25 mikromolar gibi normal sitoplazmik  $Ca^{2+}$  konsantrasyonunun bir hayli üstüne çıktığı zaman maksimal hızının yarısına ulaşır. Bu da söz konusu tek iyon taşıyıcısının (uniporter) düşük bir  $Ca^{2+}$  afinitesine sahip olduğunu göstermektedir.

## EK – 8 (Devam) Sinir sistemi hücreleri

Diğer taraftan, bu taşıyıcı yüksek bir taşınma kapasitesine sahiptir. Buna paralel olarak da mitokondriyonlar büyük miktarlarda kalsiyum depo edebilirler. Mitokondriyonlarda kalsiyum depolanmasında iç zarda yer alan bir diğer taşıyıcı daha rol oynar. Bu ikinci taşıyıcı sitoplazmadan fosfat iyonları alarak mitokondriyon matrisine taşır. Kalsiyum iyonları da mitokondriyon içinde bu fosfat iyonları ile hidrosi apatit (kemikteki kristal madde) oluştururlar. Kalsiyum bu halde büyük miktarlarda depo edilebilir.

Esasen, normal hücrelerin mitokondriyonlarında fazla kalsiyum depo edilmez, fakat hücre hasara uğradığında plazma zarı hücreye ekstraselüler sıvıdan hücum eden kalsiyumu aynı hızla dışa atmakta yetersiz kaldığı için sitoplâzmada ki kalsiyum fazlalığı mitokondriyonlar tarafından emilir. Sitoplâzmaya aşırı kalsiyum girişinin yarattığı kriz atlattıldıktan sonra mitokondriyonlar içlerindeki kalsiyumu yavaş yavaş sitoplazmaya geri bırakırlar. Bu olayda iç zarda yer alan bir sodyum – kalsiyum değiştiricisi görev yapar (Şekil 8.5c). Bu değiştirici plazma zarındaki sodyum – kalsiyum değiştiricisine benzemekle birlikte ondan önemli bir farkla ayrılır. Bu değiştirici sitoplazmaya çıkardığı her  $Ca^{2+}$  iyonu başına mitokondriyona 3 değil sadece 2  $Na^{+}$  iyonu getirir. Böylelikle mitokondriyon iç zarının iki tarafı arasındaki yük dengesi bozulmaz.

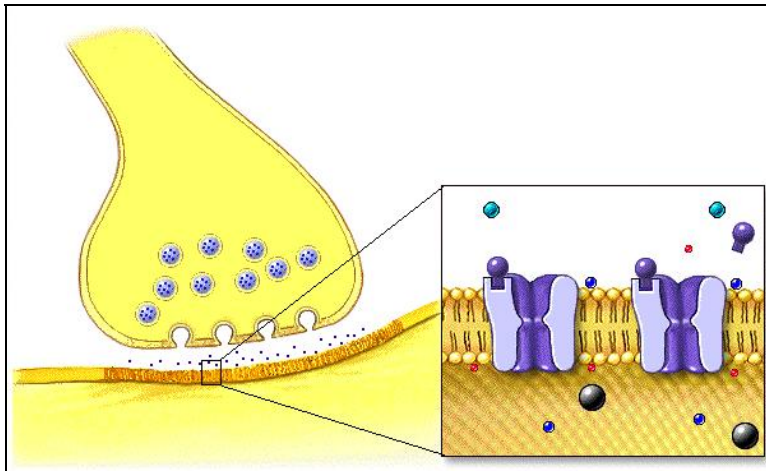
Kalp kası hücrelerinde hem kalsiyumu mitokondriyon içine taşıyan taşıyıcının, hem de mitokondriyondan sitoplazmaya çıkararak sodyum – kalsiyum değiştiricisinin sürekli olarak çalışmaları saptanmıştır. Böylece birbirine zıt yönde görevler yapan bu iki taşıyıcı hücrede enerji israfına yol açıyor gibi görünmektedir ama bunun karşılığında hücre sitoplazmik kalsiyum konsantrasyonunda ortaya çıkabilecek ani ve büyük çaplı karşı koymaya daima hazır tutulabilmektedir.

## EK – 8 (Devam) Sinir sistemi hücreleri

Son olarak mitokondriyon içinde depo edilen kalsiyumun metabolik rolünden söz edeceğiz. Son zamanlarda edinilen bilgilere göre mitokondriyon içi kalsiyum konsantrasyonu 1 mikromolar düzeyini aştığında kalsiyum organelde bulunan en az dört enzimin aktivitesini etkiler. Bu enzimler, piruvatın asetil CoA' ya dönüşmesini ve sitrik asit döngüsünün bazı reaksiyonlarını kataliz eden enzimlerdir. Kalsiyum bu yolla NADH sentezini, dolayısıyla oksidatif fosforilasyon reaksiyonlarını hızlandırır. Bu olaylar hücrenin artan  $Ca^{2+}$  konsantrasyonunu sınırlayabileceği bir negatif geri bildirim (negatif geri bildirim) mekanizması oluşturur. Şöyle ki hücre içi  $Ca^{2+}$  konsantrasyonu artmaya başladığında hücrede metabolik enerji üretimi hızlanır. Bu enerjide kalsiyumu hücreden dışarı atmakta doğrudan doğruya veya dolaylı olarak rol oynayan çeşitli pompaları çalıştırmakta kullanılır [2, 39, 40].

### 8.4. Nörotransmitterler

Nörotransmitterler, presinaptik hücre zarından sinaps aralığına salıverilen, postsinaptik hücre zarına bir reseptöre bağlanarak burada aksiyon potansiyeli oluşturan ve böylece uyarıyı ileten kimyasal maddelerdir (Şekil 8.6).



Şekil 8.6. Nörotransmitter madde

## EK – 8 (Devam) Sinir sistemi hücreleri

Sinir sisteminde uyarıların iletilmesinde görev yapan kimyasal maddeler olan nörotransmitterlerin bazı önemli ortak özellikleri vardır: 1) Salıverilecekleri sinir uçlarında sentez edilirler ve/veya depolanırlar. Nörotransmitter olarak etki eden ve nöroaktif peptitler olarak adlandırılan bileşiklerin sentezi peptit hormonların sentezine benzemektedir. Hücre gövdesindeki pürtüklü endoplazmik retikulumda öncüllerinden peptitler sentez edilmekte ve daha sonra biriktirildiği veziküllerde akson boyunca taşınmaktadır. 2) Presinaptik uyarı ile salıverilirler ve uyarı iletildiğinde sinapsın ilişkide olduğu hücrelerarası sıvıda bulunurlar. Bazı sinir hücrelerindeki  $Ca^{2+}$ /kalmomodulin bağımlı protein kinaz II, salıverilecek nörotransmitterlerin bulunduğu veziküller ile ilişkili olan sinaptik I proteininin fosforilasyonunu sağlar. Sinaptik I proteininin fosforilasyonu, veziküllerin plazma zarı ile birleşmesi ve nörotransmitterlerin salıverilmesinde rol oynamaktadır. 3) Postsinaptik olarak uygulandıklarında presinaptik uyarı ile alınan yanıtı benzer yanıt oluştururlar. 4) Etkilerini önleyen spesifik antagonistleri vardır. Genellikle farmakolojik bileşikler olan antagonistler nörotransmitter ile reseptör arasındaki ilişkiyi engelleyerek uyarıya verilen yanıtı engellemektedirler. 5) Nörotransmitterin etkisini sonlandıran bir mekanizma bulunmaktadır.

Nörotransmitterler aynı zamanda nörohormon olarak fonksiyon görürler. Sinir hücrelerinden kana verilen maddeler nörohormon olarak adlandırılırlar:

Nörotransmitterlerin bazıları uyarıcı (stimülatör), bazıları ise inhibe edici (inhibitör) etkilidirler. Hücre zarı depolarizasyonuna neden olan nörotransmitterler uyarıcı, hiperpolarizasyon başlatan nörotransmitterler ise inhibitör etkilidirler. Asetilkolin, noradrenalin, serotonin, histamin, glutamat ve aspartat stimülatör nörotransmitterlerdir. Dopamin, GABA ve glisin ise inhibitör nörotransmitterlerdir.

EK – 8 (Devam) Sinir sistemi hücreleri

### **8.5. N-metil D-aspartat (NMDA)**

NMDA reseptörleri iyon taşınımında önemli bir rol üstlenmektedir. Karışık bir agonist olan glutamat, presinaptik uçtan salınıncı postsinaptik uça bulunan NMDA reseptörlerini aktive etmektedir. NMDA tipi glutamat reseptörlü iyon kanalları hem monovalan katyonların hem de kalsiyumun girişini sağlamaktadır [36].

### **8.6. LTP ve LTD**

Öğrenme ve bellek oluşumu santral sinir sisteminin dışarıdan ve içeriden gelen uyarılara karşı en etkili uyum biçimidir. Alınan uyarın nitelik ya da niceliksel özelliklerine göre nöronal aktivitede bazı değişimlere neden olarak sinaptik iletimde uzun süre etkisini gösterecek değişikliklere yol açabilir. Presinaptik nöronların sık ve şiddetli uyarılması postsinaptik nöronda aksiyon potansiyellerini oluşturur. Zamanla bu sinapslar giderek daha duyarlı hale gelir ve uyarı postsinaptik bölgeye artarak iletilir. Sinaptik iletimde meydana gelen bu uzun süreli artış LTP' dir. LTP yaklaşık otuz yıl önce Bliss ve Lomo tarafından tanımlanmıştır. Santral sinir sisteminin birçok yerinde, özellikle hipokampusta LTP' nin oluştuğu gösterilmiştir. Nöronların yavaş ve zayıf uyarılması ise yine sinapslarda değişimlere yol açarak iletilen uyarının postsinaptik alana azalarak geçmesine neden olur. LTP nin tersi olan bu değişim LTD olarak isimlendirilir.

LTP ve LTD bellek ile ilgili moleküler mekanizmalara yeni bir pencere açmıştır. LTP ve LTD nin saatlerce sürmesi transmitter salınımında ve nöron yüzeyindeki reseptörlerde de değişimlere yol açabilir. LTP ve LTD' nin devamlılığı genetik transkripsiyon ve translasyonu gerektirir. LTP' nin oluşabilmesi için belirli eşik üzerinde beyin kökenli nörotrofik faktör (Brain derived neurotrophic factor =BDNF) gerektiği ve fazla miktarda BDNF nin LTD' i baskıladığı bulunmuştur [37].

EK – 8 (Devam) Sinir sistemi hücreleri

### **8.7. Nöronal Plastisite**

Nöronal plastisite kavramı, sinir sisteminin kendi içerisinde veya içinde bulunduğu ortama gösterdiği uyum kabiliyetini ifade eder. Nöronal plastisite, özellikle gelişmesini sürdüren immatür sinir sistemi dokuları için varsayılmakla birlikte, yaşam boyunca da bazı durumlarda belli oranlarda görülebilmektedir.

Plastisitenin genelde adaptif bir fenomen olduğu kabul edilir, sinir dokusunda meydana gelmiş hasarların etkisinin azaltılması ve iyileşmede rol oynar, buna karşın maladaptif örnekte gelişen plastisite formlarında tarif edilmiştir.

İnsan korteksinin, özellikle yaşamın ilk yıllarında oluşmuş hasar sonrası inanılmaz derecede reorganize olma yeteneği gösterdiği bilinmektedir. Plastisite, kendisini nöron sayısında olduğu kadar aksonal gelişimdeki fazlalık ve çeşitlilik ile dendritik gelişim ve sinaptik bağlantılarla da gösterir [38].

### **8.8. Aksiyon (Eylem) Potansiyeli**

Eylem akımı da denir. Kas kasılması veya sinirdeki bir atmanın iletimi gibi fizyolojik bir etkinliğin yol açtığı “ya hep ya hiç” ilkesine göre çalışan elektrik potansiyel yükü. Hücrenin içi ile dışı arasında bu yolla sağlanan potansiyel farkı, sinaps içine nörotransmitter maddelerin salgılanmasını sağlar.

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ÇAVUŞ, Murat  
Uyruğu : T.C.  
Doğum tarihi ve yeri : 03.02.1982 Ankara  
Medeni hali : Bekar  
Telefon : 0 (505) 585 14 26  
e-mail : kripton0@mynet.com

### Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi / Fen Bilimleri Enstitüsü Fizik Anabilim Dalı	2007
Tezsiz Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi / Eğitim Bilimleri Enstitüsü Fizik Öğretmenliği Anabilim Dalı	2006
Lisans	Gazi Üniversitesi/ Fizik Bölümü	2003
Lise	Yalova Lisesi	1999

### Yabancı Dil

İngilizce

### Hobiler

Bilgisayar teknolojileri, Futbol oynamak, Müzik, Sinema