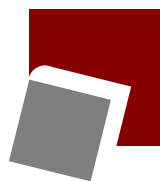


وزارت علوم، تحقیقات و فناوری
دانشگاه تحصیلات تکمیلی علوم پایه
گاوزنگ - زنجان



اثر ثابت زمانی فعالیت سیناپسی بر یک حلقه نورونی با بازخورد تاخیردار

پایان نامه کارشناسی ارشد

میثم هاشمی

استاد راهنما:
دکتر علیرضا ولیزاده

شهریور ۱۳۹۰

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

بایادپررم، رنج‌ها، صبوری‌ها و

محبت‌هایش

تقدیریم به

مادر محرابانم و برادرم امیر

تشکر و قدردانی

در ابتدا بر خود لازم می‌دانم از خانواده عزیزم، بخصوص از زحمات و فداکاری‌های مادر مهربانم برای تمام مهربانی‌های مادر بودنش و حمایت‌های بیشمار برادرم امیر برای پدرانگی حضورش که نگذاشت جای خالی پدرم را احساس کنم، قدردانی و تشکر می‌کنم. از زحمات بی‌دریغ استاد گرامی‌ام جناب دکتر علیرضا ولی‌زاده که الگوی علمی و اخلاقی بنده می‌باشند، از صمیم قلب تشکر می‌نمایم. هیچ‌گاه محبت‌های دلسوزانه ایشان را نمی‌توانم فراموش کنم و بخش عمده‌ای از موفقیت‌های خود را مرهون راهنمایی‌های ایشان می‌دانم. همچنین از جناب دکتر محمدرضا کلاه‌چی و دیگر اعضای گروه علوم عصبی مرکز تحصیلات تکمیلی، و نیز از جناب دکتر احسان ندایی که به بنده کمک‌های فراوانی کردند، سپاسگذارم. در نهایت از همه دوستانم و همه کسانی که از آنها آموختم سپاسگذاری و تشکر می‌نمایم.

چکیده

بی‌شک نگرش به علوم عصبی تنها از دیدگاه زیستی نمی‌تواند درک کاملی از مفاهیم گسترده‌ی علوم عصبی را فراهم سازد. در این میان یکی از ابزارهای راه‌گشا، هم در شناخت مبانی علوم عصبی و هم در بررسی رفتار سلول‌های عصبی (نورون‌ها)، روش‌های سیستم‌های دینامیکی می‌باشد. در واقع، نظریه‌ی سیستم‌های دینامیکی یکی از پایه‌های علوم عصبی محاسباتی است.

در این پایان‌نامه، ابتدا شرح مختصری از مفاهیم بنیادی زیستی دستگاه عصبی، مدل هاجکین-هاکسلی و سیستم‌های دینامیکی دوبعدی را بیان خواهیم کرد. سپس چند مدل نرونی کاهش یافته‌ی یک بعدی مانند مدل افراز-آتش و تشدید-آتش و دوبعدی مانند مدل فیتزهيو-ناگومو و مدل ایزیکویچ را ارائه خواهیم نمود و آن‌ها را از نظر میزان تطابق با واقعیت‌های زیستی و انجام امور محاسباتی مقایسه خواهیم کرد.

در نهایت به بررسی حلقه‌های بازخوردی می‌پردازیم و مدلی شامل یک سلول عصبی با بازخورد تاخیردار همراه با سیناپس شیمیایی و الکتریکی در نظر می‌گیریم و وابستگی پاسخ حلقه‌ها را به فعالیت زمانی سیناپسی بررسی کرده و نتایج آن را برای حلقه‌های شامل چندین نورون تعمیم خواهیم داد.

واژه‌های کلیدی: نورون، نظریه سیستم‌های دینامیکی، مدل هاجکین-هاکسلی، مدل فیتزهيو-ناگومو، سیناپس شیمیایی، بازخورد تاخیردار

فهرست

پنج	چکیده
۱	پیش‌گفتار
۲	۱ الکتروفیزیولوژی یاخته‌ی عصبی و مدل هاجکین-هاکسلی
۳	۱.۱ دستگاه عصبی
۵	۲.۱ غشای نورونی
۶	۱.۲.۱ گذردهی غشا
۹	۲.۲.۱ پتانسیل تعادلی نرنست
۱۱	۳.۱ پتانسیل کنش
۱۴	۱.۳.۱ انتشار پتانسیل کنش
۱۷	۴.۱ سیناپس‌ها
۲۱	۱.۴.۱ سیناپس‌های الکتریکی
۲۳	۲.۴.۱ سیناپس‌های شیمیایی
۲۶	۵.۱ توصیف هاجکین-هاکسلی
۲۶	۱.۵.۱ جریان‌های یونی و رسانایی
۲۷	۲.۵.۱ مدل بر مبنای رسانایی و مدار معادل

۲۸	۳.۵.۱	کانال‌های دریچه‌دار حساس به پتانسیل
۳۵		۲	سیستم‌های دینامیکی دوبعدی
۳۷	۱.۲	میدان برداری مسطح
۳۹	۱.۱.۲	نول‌کلاین‌ها
۴۲	۲.۱.۲	مسیرها در فضای فاز
۴۳	۳.۱.۲	کران‌چرخه‌ها
۴۵	۲.۲	تعادل
۴۶	۱.۲.۲	پایداری نقاط تعادل
۴۶	۲.۲.۲	تحلیل خطی موضعی
۴۹	۳.۲.۲	ویژه‌مقادیر و ویژه‌بردارها
۵۱	۴.۲.۲	هم‌ارزی موضعی
۵۱	۵.۲.۲	کلاس‌بندی نقاط تعادل
۵۵	۳.۲	مسیرهای هتروکلینیک و هوموکلینیک
۵۷	۴.۲	دوشاخگی
۵۷	۱.۴.۲	دوشاخگی‌های زین-گره و زین-گره بر روی چرخه ناورد
۶۴	۲.۴.۲	دوشاخگی هوفف
۷۰		۳	مدل‌های نورونی
۷۰	۱.۳	مدل رسانش-مبنا
۷۳	۲.۳	مدل‌های یک‌بعدی؛ افراز-آتش و تشدید-آتش
۷۹	۳.۳	مدل‌های دوبعدی
۱۰۳		۴	اثر ثابت زمانی فعالیت سیناپسی بر یک حلقه نورونی با بازخورد تاخیردار

۱۰۴	مقدمه	۱.۴
۱۰۷	حلقه‌های بازخوردی نورونی تاخیردار	۲.۴
۱۰۷	مدل هاجکین-هاکسلی	۱.۲.۴
۱۱۹	مدل فیتزهیو-ناگومو	۲.۲.۴
۱۲۵	فاز نوسان و منحنی پاسخ فاز	۳.۲.۴
۱۲۸	حلقه‌های چند نورونی با بازخورد تاخیردار	۳.۴
۱۲۹	پله‌های تشدید ناشی از تاخیر	۴.۴
۱۳۲	نتیجه‌گیری	۵.۴
۱۳۷	واژه‌نامه فارسی به انگلیسی	
۱۴۲	واژه‌نامه انگلیسی به فارسی	

لیست تصاویر

- ۱.۱ (A) یک نورون و اجزای تشکیل دهنده آن. (B) اکسون. (C) پایانه‌های سیناپسی. (D) بخش عرضی اکسون‌های میلین شده. (E) دندریت‌ها. (F) جسم سلولی. (G) اکسون میلین شده و گره رانویه [۱]. ۴
- ۲.۱ غلظت یون‌ها در اطراف غشای یک نورون پستاندار [۲]. ۵
- ۳.۱ مراحل جابجایی یون‌های سدیم و پتاسیم از غشای یونی توسط پمپ سدیم-پتاسیم. ۸
- ۴.۱ پتانسیل تعادلی نرنست برای یون پتاسیم. فرآیند پخش یون پتاسیم از غشای نورونی در جهت گرادیان غلظت (a) یک نیروی پتانسیل الکتریکی در خلاف جهت حرکت ایجاد می‌کند (b) تا جایی که نیروی الکتریکی و پخش با هم برابر شوند (c) [۲]. ۱۰
- ۵.۱ پتانسیل تعادلی نرنست برای چند یون مختلف در نورون یک پستاندار [۲]. ۱۱
- ۶.۱ پتانسیل کنش. (A) دو میکروالکتروود در جسم سلولی یک نورون وارد شده‌اند؛ یکی برای تزریق جریان و دیگری برای اندازه‌گیری پتانسیل غشا. (B) بزرگی جریان ورودی و پتانسیل غشای اندازه‌گیری شده از میکروالکتروودها [۱]. ۱۲
- ۷.۱ وضعیت کانال‌های حساس به پتانسیل سدیمی و پتاسیمی طی تولید پتانسیل کنش. کانال‌های حساس به پتانسیل سدیم دارای دریچه‌های فعال کننده و غیر فعال کننده می‌باشند. ۱۳

- ۸.۱ شارش جریان غیرفعال در یک آکسون. A آرایش آزمایش برای بررسی شارش محلی جریان در آکسون. یک الکتروود تزریق جریان، یک تغییر فروآستانه در پتانسیل غشا ایجاد می‌کند که به صورت جریان غیرفعال در آکسون انتشار می‌یابد. B پتانسیل پاسخ ثبت شده در محل نشان داده شده با میکروالکتروود. با افزایش فاصله از محل تزریق جریان دامنه پتانسیل کاهش می‌یابد. C رابطه میان دامنه پتانسیل پاسخ با فاصله [۱]. ۱۵
- ۹.۱ انتشار پتانسیل کنش، تغییرات پتانسیل مشابهی در طول آکسون ایجاد می‌کند. A یک الکتروود تزریق جریان، یک تغییر فراآستانه در پتانسیل غشا ایجاد می‌کند که به صورت جریان فعال در آکسون انتشار می‌یابد. B پتانسیل پاسخ ثبت شده در محل نشان داده شده با میکروالکتروود. با افزایش فاصله از محل تزریق جریان دامنه پتانسیل ثابت می‌ماند. C دامنه ثابت پتانسیل کنش در فاصله‌های مختلف اندازه‌گیری شده است [۱]. ۱۶
- ۱۰.۱ انتشار پتانسیل کنش در طول آکسون به دو شکل شارش جریان یعنی شارش غیرفعال و فعال نیاز دارد [۱]. ۱۸
- ۱۱.۱ هدایت پتانسیل کنش پرشی در یک آکسون میلین شده [۱]. ۱۹
- ۱۲.۱ مقایسه انتشار پتانسیل کنش در یک آکسون بدون غلاف میلین (بالا) با یک آکسون میلین شده (پایین) [۱]. ۲۰
- ۱۳.۱ ساختار عمومی سیناپس‌های الکتریکی. در سیناپس الکتریکی شکاف پیوندگاه بین غشای پیش سیناپسی و پس سیناپسی اجازه شارش جریان یون‌ها و پیام‌رسان‌ها را می‌دهد و این جریان باعث تغییر در پتانسیل غشای پس سیناپسی شده و باعث شروع پتانسیل کنش در آن می‌شود [۱]. ۲۱

- ۱۴.۱ (A) ساختار شکاف پیوندگاه در یک سیناپس الکتریکی. (B) انتقال سریع سیگنال در سیناپس الکتریکی ماهی کرایفیش. یک پتانسیل کنش در نورون پیش سیناپسی باعث ناقطبی شدن نورون پس سیناپسی در کسری از میلی ثانیه می گردد [۱]. ۲۲
- ۱۵.۱ ساختار عمومی سیناپس های شیمیایی. در سیناپس شیمیایی شارش مستقیم جریان یون ها از غشای پیش سیناپسی به پس سیناپسی وجود ندارد و پیام رسان ها از کیسه های سیناپسی در پایانه نورون پس سیناپسی آزاد می شود [۱]. ۲۳
- ۱۶.۱ توالی رویدادهای دخیل در انتقال پیام عصبی در یک سیناپس شیمیایی [۱]. ۲۵
- ۱۷.۱ مدار معادل بیان کننده یک تکه از غشای سلول. ۲۷
- ۱۸.۱ گذار از حالت های باز و بسته دریچه های کانال های پتاسیمی ۳۰
- ۱۹.۱ بستگی پارامترهای دینامیکی کانال های پتاسیمی به پتانسیل غشا. ۳۱
- ۲۰.۱ گذار از حالت های باز و بسته در دریچه های فعال کانال های سدیمی. ۳۲
- ۲۱.۱ گذار از حالت های باز و بسته در دریچه های غیرفعال کانال های سدیمی. ۳۲
- ۲۲.۱ بستگی پارامترهای دینامیکی کانال های سدیمی به پتانسیل غشا. ۳۳
- ۲۳.۱ مقایسه بستگی پارامترهای دینامیکی کانال های سدیمی و پتاسیمی به پتانسیل غشا. ۳۴
- ۱.۲ مدل $I_{Na,p} + I_K$ (معادله ۱.۲ و ۲.۲). پارامترها در (a) عبارتند از: $C = 1$ ، $m_\infty(V) = .g_K = 10$ ، $g_{Na} = 20$ ، $g_L = 8$ ، $E_L = -80_{mV}$ ، $I = 0$ مقدار $1/(1 + \exp(V_{1/2} - V)/k)$ و $V_{1/2} = -20$ و $k = 15$ ، و $n_\infty(V)$ مقدار $V_{1/2} = -25$ و $k = 5$ دارد و $\tau(V) = 1$ و $E_{Na} = 60_{mV}$ و $E_K = -90_{mV}$. پارامترها در (b) مشابه (a) است به جز: $E_L = -78_{mV}$ و برای $n_\infty(V) = V_{1/2} =$ [۲] -45 ۳۶
- ۲.۲ مثال هایی از میدان برداری. ۳۸

۳۰۲	نول کلاین‌های مدل $I_{Na,p} + I_K$ (معادله ۱۰۲ و ۲۰۲) با جریان پتاسیم-با آستانه
۴۱	پایین (شکل ۱۰۲b).
۴۲	جواب‌ها، مسیرهای مماس بر میدان برداری‌اند.
۴۳	کران چرخه‌ها.
۶۰۲	کران چرخه‌ی پایدار در مدل $I_{Na,p} + I_K$ با جریان پتاسیم-با آستانه پایین به ازای
۴۴	جریان خارجی $I = 40$
۷۰۲	تبادل پایدار خنثی که در آن‌ها برخی از مسیرها نه به تعادل همگرا می‌شوند نه از آن
۴۷	دور می‌شوند.
۴۷	تبادل‌های ناپایدار.
۹۰۲	طبقه‌بندی نقاط تعادل بر مبنای رد (τ) و دترمینان (Δ) ماتریس ژاکوبین L . نواحی
۵۲	سایه دار متناظر با نقاط تعادل پایدار می‌باشند.
۱۰۰۲	تبادل گره هنگامی رخ می‌دهد که هر دو ویژه‌مقدار، حقیقی و هم‌علامت باشند.
	برای مثال $\lambda_1 = -1$ و $\lambda_2 = -3$ (پایدار) و یا $\lambda_1 = +1$ و $\lambda_2 = +3$ (ناپایدار).
	بیشتر مسیرها در امتداد ویژه‌بردار v_1 متناظر با کوچکترین مقدار مطلق ویژه‌مقداری
۵۳	به گره همگرا یا از آن واگرا می‌شوند.
۱۱۰۲	تبادل زینی هنگامی رخ می‌دهد که هر دو ویژه‌مقدار، حقیقی و غیر هم‌علامت
	باشند. برای مثال $\lambda_1 = +1$ و $\lambda_2 = -1$. بیشتر مسیرها در امتداد ویژه‌بردار متناظر
۵۴	با ویژه‌مقدار مثبت از نقطه زینی واگرا می‌شوند (در این مثال v_1).
۱۲۰۲	تبادل کانون هنگامی رخ می‌دهد که ویژه‌مقدارها مختلط باشند. برای مثال $\lambda_1 =$
	$-3 \pm i$ (پایدار) و یا $\lambda_2 = +3 \pm i$ (ناپایدار). قسمت موهومی (در این مثال برابر
۵۴	یک) فرکانس چرخش حول کانون را نشان می‌دهد.
۱۳۰۲	مسیر هتروکلینیک و هوموکلینیک.

- ۱۴.۲ دو مدار هتروکلینیک (که یک تعادل پایدار و ناپایدار را به هم وصل می‌کند) در مدل
 ۵۶ $I_{Na,p} + I_K$ با جریان پتاسیم-با آستانه بالا.
- ۱۵.۲ گذار از حالت استراحت به تولید پتانسیل کنش دوره‌ای در مدل $I_{Na,p} + I_K$ با
 ۵۸ جریان تزریقی افزایشی I
- ۱۶.۲ تعادل زین-گره بر روی چرخه ناوردا در مدل $I_{Na,p} + I_K$ با جریان پتاسیم-با آستانه
 بالا. به ازای جریان خارجی $I = 4.51$ دوشاخگی زین-گره بر روی چرخه ناوردا
 ۵۸ رخ داده است.
- ۱۷.۲ کران چرخه در مدل $I_{Na,p} + I_K$ با جریان پتاسیم-با آستانه بالا، پس از دوشاخگی
 ۵۹ زین-گره بر روی چرخه ناوردا به ازای جریان خارجی $I = 10$
- ۱۸.۲ دوشاخگی زین-گره. نقاط تعادل زینی و گره به یکدیگر نزدیک می‌شوند، به هم
 ۶۰ می‌رسند و یکدیگر را از بین می‌برند.
- ۱۹.۲ منحنی دوشاخگی در مدل $I_{Na,p} + I_K$ با جریان پتاسیم-با آستانه بالا [۲].
- ۲۰.۲ مقایسه دوشاخگی زین-گره و زین-گره بر روی چرخه ناوردا [۲].
- ۲۱.۲ دوشاخگی زین-گره در مدل $I_{Na,p} + I_K$ با جریان پتاسیم-با آستانه بالا می‌تواند
 بیرون (شکل بالا) یا روی (شکل پایین) کران چرخه باشد. پارامترها مانند شکل
 ۶۳ $1.02a$ است و $\tau(V) = 0.125$ (شکل بالا) و $\tau(V) = 1$ (شکل پایین).
- ۲۲.۲ گذار از حالت استراحت به تولید پتانسیل کنش دوره‌ای در مدل $I_{Na,p} + I_K$ با
 ۶۴ جریان تزریقی افزایشی I
- ۲۳.۲ دوشاخگی فرابحرانی هوپف در مدل $I_{Na,p} + I_K$ با جریان پتاسیم-با آستانه پایین
 ۶۵ به ازای جریان خارجی $I = 12$

۶۶	۲۴.۲	دیاگرام دوشاخگی فرابحرانی هویف در مدل $I_{Na,p} + I_K$ با جریان پتاسیم-با آستانه پایین. a تعادل‌های مدل (جواب معادله ۸.۲)، b تعادل‌ها و کران‌چرخه‌ها در مدل [۲].
۶۷	۲۵.۲	انسداد برانگیختگی در نوروں هرمی در لایه پنجم کورتکس یک موش با اعمال جریان به صورت افزایشی [۲].
۶۸	۲۶.۲	انسداد برانگیختگی در مدل $I_{Na,p} + I_K$. با افزایش جریان تزریقی، تولید پتانسیل کنش متوقف می‌شود.
۷۱	۱.۳	مدار معادل بیان‌کننده یک تکه از غشای سلول.
۷۴	۲.۳	مدل افراز-آتش. هنگامی که پتانسیل به مقدار آستانه می‌رسد، یک پتانسیل کنش فرضی تولید می‌شود که در شکل با دست کشیده شده است.
۷۵	۳.۳	منحنی مشخصه‌ی بسامد تولید پتانسیل کنش بر حسب جریان ورودی (منحنی $f - I$) برای مدل افراز-آتش.
۷۷	۴.۳	هنگامی مدل افراز-آتش پتانسیل کنش تولید می‌کند که جواب از آستانه $y = 1$ عبور کند. برای تولید پتانسیل کنش متغیرهای دینامیکی باید در ناحیه سایه زده شده قرار گیرند [۶].
۷۸	۵.۳	پالس اول به پتانسیل غشای نوروں وارد می‌شود. a سیستم یک همگرایی نمایی به حالت استراحت دارد. اگر پالس دوم بلافاصله بعد از پالس اول وارد شود می‌تواند باعث تولید پتانسیل کنش شود. b سیستم یک همگرایی نوسانی میرا به حالت استراحت دارد. اگر پالس دوم در فاصله‌ای نزدیک به دوره تناوب نوسان فروآستانه وارد شود می‌تواند باعث تولید پتانسیل کنش شود [۶].

- ۶.۳ یک پالس دوگانه بسته به فاصله‌ی آن‌ها می‌تواند باعث تولید پتانسیل کنش شود. (a) فاصله‌ی بین دو پالس بسیار نزدیک می‌باشد. (b) فاصله‌ی بین دو پالس نصف دوره تناوب نوسان فروآستانه می‌باشد. (c) فاصله‌ی بین دو پالس تقریباً برابر دوره تناوب نوسان فروآستانه می‌باشد. (d) فاصله‌ی بین دو پالس از هم دور می‌باشد [۶]. ۸۰
- ۷.۳ مقایسه بستگی پارامترهای دینامیکی کانال‌های سدیمی و پتاسیمی به پتانسیل غشا. ۸۱
- ۸.۳ مقایسه تولید پتانسیل کنش در مدل کامل هاجکین-هاکسلی (بالا) با مدل کاهش یافته‌ی آن (پایین) با تقریب $m \approx m_{\infty}$ ۸۲
- ۹.۳ تابع $h + n$ بر حسب زمان. می‌توان دید که $h(t) \approx 0.84 - n(t)$ ۸۳
- ۱۰.۳ مقایسه تولید پتانسیل کنش در مدل کامل هاجکین-هاکسلی (بالا) با مدل کاهش یافته‌ی آن (پایین) با تقریب $m \approx m_{\infty}$ و $h(t) \approx 0.84 - n(t)$ ۸۳
- ۱۱.۳ رفتار مدل فیتزهیو-ناگوموی کلاس ۲ به ازای جریان‌های $I = 0$ و $I = 1$. به ازای جریان $I < 0.33$ نقطه‌ی تقاطع نول کلاین‌ها در بازوی چپ نول کلاین V قرار می‌گیرد و پتانسیل کنش رفتار نوسانی میرا خواهد داشت (شکل سمت چپ) و به ازای جریان $0.32 < I < 1.43$ نقطه‌ی تقاطع نول کلاین‌ها در بازوی میانی نول کلاین V قرار می‌گیرد و به دلیل وجود کران‌چرخه پتانسیل کنش رفتار نوسانی دوره‌ای نشان خواهد داد (شکل سمت راست). ۸۶
- ۱۲.۳ رفتار مدل فیتزهیو-ناگوموی کلاس ۲ به ازای جریان‌های $I = 1$ و $I = 1.5$. به ازای جریان $0.32 < I < 1.43$ نقطه‌ی تقاطع نول کلاین‌ها در بازوی میانی نول کلاین V قرار می‌گیرد و به دلیل وجود کران‌چرخه پتانسیل کنش رفتار نوسانی دوره‌ای نشان خواهد داد (شکل سمت چپ) و به ازای جریان $I > 1.42$ نقطه‌ی تقاطع نول کلاین‌ها در بازوی راست نول کلاین V قرار می‌گیرد و پتانسیل کنش رفتار نوسانی میرا خواهد داشت (شکل سمت راست). ۸۷

- ۱۳.۳ منحنی مشخصه‌ی جریان-بسامد ($I - f$) برای مدل فیتزهیو-ناگومو (کلاس ۲). ۸۸
- ۱۴.۳ رفتار مدل فیتزهیو-ناگومو کلاس ۱ به ازای جریان‌های $I = 0.6$ و $I = 1$.
 به ازای جریان $13/3 < I < 2/3$ نقطه‌ی تقاطع نول کلاین‌ها در بازوی میانی
 نول کلاین V قرار می‌گیرد و به دلیل وجود کران‌چرخه پتانسیل کنش رفتار نوسانی
 دوره‌ای نشان خواهد داد (شکل سمت راست) و به ازای جریان $I = 0.6$ تقاطع
 نول کلاین‌ها در سه نقطه متناظر با گره پایدار، زینی و کانون ناپایدار خواهد بود که
 در این حالت پتانسیل کنش رفتار نوسانی میرا خواهد داشت (شکل سمت چپ). ۸۹
- ۱۵.۳ رفتار مدل فیتزهیو-ناگومو کلاس ۱ به ازای جریان‌های $I = 4$ و $I = 4.5$.
 به ازای جریان $13/3 < I < 2/3$ نقطه‌ی تقاطع نول کلاین‌ها در بازوی میانی
 نول کلاین V قرار می‌گیرد و به دلیل وجود کران‌چرخه پتانسیل کنش رفتار نوسانی
 دوره‌ای نشان خواهد داد (شکل سمت چپ) و به ازای جریان $I = 4.5$ تقاطع
 نول کلاین‌ها در سه نقطه متناظر با گره پایدار، زینی و کانون ناپایدار خواهد بود که
 در این حالت پتانسیل کنش رفتار نوسانی میرا خواهد داشت (شکل سمت راست). ۹۰
- ۱۶.۳ منحنی مشخصه‌ی جریان-بسامد ($I - f$) برای مدل فیتزهیو-ناگومو (کلاس ۲). ۹۲
- ۱۷.۳ مدل ایژیکویچ و پارامترهای آن. ۹۴
- ۱۸.۳ مقایسه سه نمونه از الگوی تولید شده توسط مدل ایژیکویچ (سمت راست) با
 الگوهای ثبت شده از نوروهای موتور کورتکس موش (سمت چپ) [۹]. ۹۵
- ۱۹.۳ بیست نمونه از از مهمترین و رایج‌ترین الگوهای تولید شده نرونی با مدل ایژیکویچ
 در پاسخ به پالس جریان مستقیم. هر کدام از الگوها با تغییر پارامترهای معرفی شده
 در معادله ۱۱.۳ شبیه سازی شده اند. برنامه‌ی تولیدکننده این الگوها با استفاده از
 نرم‌افزار *Matlab* و پارامترهای مربوط به آن‌ها در تارنمای www.izhikevich.com
 در دسترس می‌باشد. ۹۶

- ۲۰.۳ مقایسه معقولیت زیستی و کارآمدی محاسباتی مدل‌های مختلف. *FLOPS* تقریبی
- از تعداد عملگرهای ممیز شناور لازم برای شبیه سازی 1_{ms} از مدل می‌باشد [۱۰]. ۱۰۱
- ۲۱.۳ توانایی تولید الگوهای نرونی مختلف در مدل‌های گوناگون. مربع‌های خالی نشان
- دهنده این است که مدل به لحاظ نظری می‌تواند این الگو را تولید کند اما پارامترهای
- منطقی برای تولید این الگو در دسترس نیست [۱۰]. ۱۰۲
- ۱.۴ شمایی از یک خودسیناپس که مکانیسم بازخوردی تاخیردار را نشان می‌دهد. . . ۱۰۷
- ۲.۴ برازش میانگین جریان‌های پس سیناپسی برانگیزنده از آزمایش با نتیجه نظری [۲۸]. ۱۰۹
- ۳.۴ فعالیت زمانی فعال شدن و غیرفعال شدن برای سیناپس‌های تند و کند [۲۸]. . . ۱۱۰
- ۴.۴ میانگین نرخ تولید پتانسیل کنش بر حسب زمان تاخیر در مدل هاجکین-هاکسلی با
- خودسیناپس برانگیزنده‌ی تند (منحنی کم‌رنگ) و کند (منحنی پررنگ). خط‌چین
- افقی و عمودی نرخ تولید پتانسیل کنش ذاتی (بدون بازخورد) و مضارب دوره
- تناوب ذاتی نورون را نشان می‌دهد. مقدار قدرت بازخورد برابر $g_{syn} = 0.05$ ،
- ثابت زمانی فعالسازی $\alpha_s = 1$ و غیرفعالسازی $\beta_s = 0.5$ برای سیناپس تند و
- $\beta_s = 0.05$ برای سیناپس کند می‌باشد و جریان خارجی برابر $I_{ext} = 7\mu A/cm^2$
- است. ۱۱۱
- ۵.۴ بازه‌های بین تولید پتانسیل کنش‌ها (*ISIs*) بر حسب زمان تاخیر در مدل هاجکین-
- هاکسلی با خودسیناپس برانگیزنده‌ی تند (*A*) و کند (*B*). خط‌چین افقی و عمودی
- نرخ تولید پتانسیل کنش ذاتی (بدون بازخورد) و مضارب دوره تناوب ذاتی نورون
- را نشان می‌دهد. مقدار قدرت بازخورد برابر $g_{syn} = 0.05$ ، ثابت زمانی فعالسازی
- $\alpha_s = 1$ و غیرفعالسازی $\beta_s = 0.5$ برای سیناپس تند و $\beta_s = 0.05$ برای سیناپس
- کند می‌باشد و جریان خارجی برابر $I_{ext} = 7\mu A/cm^2$ است. ۱۱۲

- ۶.۴ تحول زمانی پتانسیل غشای نورون (منحنی پررنگ) و فعالیت سیناپسی (منحنی کم‌رنگ) برای سیستم بازخوردی با خودسیناپس تند و با تاخیر $\tau = 5$ (A) و $\tau = 5 + T$ (B). دوره تناوب ذاتی است و تابع فعالیت سیناپسی، برای تشخیص بزرگتر نشان داده شده است. در زیر هر شکل، فضای فاز کاهش یافته در اطراف نقطه‌ی تعادل سیستم نمایش داده شده است. ۱۱۴
- ۷.۴ نمایش فضای فاز کاهش یافته‌ی مدل هاجکین-هاکسلی برای سیناپس کند (A) و تند (B). در شکل نول کلاین‌های V و n برای سیستم بدون بازخورد (خط‌چین)، کران چرخه سیستم بدون بازخورد (منحنی کم‌رنگ) و کران چرخه سیستم با بازخورد (منحنی پررنگ) نشان داده شده است. مقدار قدرت بازخورد برابر $g_{syn} = 0.05$ و تاخیر $\tau = 20ms$ می‌باشد. ۱۱۵
- ۸.۴ میانگین نرخ تولید پتانسیل کنش (A) و بازه‌های بین تولید پتانسیل کنش‌ها (B) بر حسب زمان تاخیر در مدل هاجکین-هاکسلی با خودسیناپس الکتریکی. خط‌چین افقی و عمودی نرخ تولید پتانسیل کنش ذاتی (بدون بازخورد) و مضارب دوره تناوب ذاتی نورون را نشان می‌دهد. مقدار قدرت بازخورد برابر $g_{syn} = 0.05$ و جریان خارجی برابر $I_{ext} = 7\mu A/cm^2$ است. ۱۱۶
- ۹.۴ میانگین نرخ تولید پتانسیل کنش بر حسب زمان تاخیر در مدل هاجکین-هاکسلی با خودسیناپس برانگیزنده‌ی تند (منحنی پررنگ) و کند (منحنی کم‌رنگ) هنگامی که نورون با جریان فروآستانه‌ی $I_{ext} = 5$ تحریک شده است. مقدار قدرت بازخورد برابر $g_{syn} = 0.03$ ، ثابت زمانی فعالسازی $\alpha_s = 1$ و غیرفعالسازی $\beta_s = 0.5$ برای سیناپس تند و $\beta_s = 0.05$ برای سیناپس کند می‌باشد. منحنی پررنگ بالاتر برای قدرت بازخورد بیشتر، $g_{syn} = 0.05$ می‌باشد. ۱۱۷

- ۱۰.۴ منحنی مشخصه بسامد-جریان برای دو مقدار مختلف قدرت سیناپس. سیناپس‌ها از نوع تند هستند و در هر شکل منحنی مشخصه بسامد-جریان برای سلول بدون بازخورد (منحنی خط‌چین) نیز نشان داده شده است. مقدار تاخیر برابر $\tau = 10_{ms}$ انتخاب شده است. ۱۱۹
- ۱۱.۴ میانگین نرخ تولید پتانسیل کنش بر حسب زمان تاخیر در مدل فیتزهیو-ناگوموی کلاس ۲ با خودسیناپس برانگیزنده‌ی تند (منحنی کم‌رنگ) و کند (منحنی پررنگ). خط‌چین افقی نرخ تولید پتانسیل کنش ذاتی (بدون بازخورد را نشان می‌دهد). مقدار قدرت بازخورد برابر $g_{syn} = 0.05$ ، ثابت زمانی فعالسازی $\alpha_s = 1$ و غیرفعالسازی $\beta_s = 0.5$ برای سیناپس تند و $\beta_s = 0.05$ برای سیناپس کند می‌باشد. جریان خارجی برابر $I_{ext} = 0.4$ است. ۱۲۰
- ۱۲.۴ بازه‌های بین تولید پتانسیل کنش‌ها ($ISIs$) بر حسب زمان تاخیر در مدل فیتزهیو-ناگوموی کلاس ۲ با خودسیناپس برانگیزنده‌ی تند (منحنی کم‌رنگ) و کند (منحنی پررنگ). خط‌چین افقی نرخ تولید پتانسیل کنش ذاتی (بدون بازخورد را نشان می‌دهد). مقدار قدرت بازخورد برابر $g_{syn} = 0.05$ ، ثابت زمانی فعالسازی $\alpha_s = 1$ و غیرفعالسازی $\beta_s = 0.5$ برای سیناپس تند و $\beta_s = 0.05$ برای سیناپس کند می‌باشد. جریان خارجی برابر $I_{ext} = 0.4$ است. ۱۲۱
- ۱۳.۴ پایداری یگانه برای مدل فیتزهیو (چپ) و پایداری دوگانه برای مدل هاجکین-هاکسلی (راست). ۱۲۲

- ۱۴.۴ بازه‌های بین تولید پتانسیل کنش‌ها ($ISIs$) بر حسب زمان تاخیر در مدل فیتزهیو-ناگوموی کلاس ۱ با خودسیناپس برانگیزنده‌ی تند (منحنی کم‌رنگ) و کند (منحنی پررنگ). خط‌چین افقی نرخ تولید پتانسیل کنش ذاتی (بدون بازخورد را نشان می‌دهد). مقدار قدرت بازخورد برابر $g_{syn} = 0.05$ ، ثابت زمانی فعالسازی $\alpha = 1$ و غیرفعالسازی $\beta = 0.5$ برای سیناپس تند و $\beta = 0.05$ برای سیناپس کند
- ۱۲۳ می‌باشد. جریان خارجی برابر $I_{ext} = 0.8$ است.
- ۱۵.۴ تغییرات نسبت بسامد کران‌چرخه به بسامد ذاتی بر حسب تاخیر به تناوب ذاتی
- ۱۲۴ کران‌چرخه برای بازخورد مثبت (A) و منفی (B).
- ۱۶.۴ تغییرات نسبت بسامد کران‌چرخه به بسامد ذاتی بر حسب تاخیر به تناوب ذاتی
- کران‌چرخه در مدل فیتزهیو-ناگومو کلاس ۲ برای بازخورد مثبت (A) و منفی
- ۱۲۵ (B)
- ۱۷.۴ پتانسیل غشا بر حسب زمان در مدل فیتزهیو-ناگومو و فاز هر نقطه‌ی آن در زیر آن
- نشان داده شده است. فاصله بین دو قله‌ی پتانسیل کنش برابر با یک دوره تناوب و
- ۱۲۶ متناظر با یک دور چرخش بر کران‌چرخه است.
- ۱۸.۴ اختلاف زمانی بین پتانسیل کنش دریافت کننده پالس جریان (خط چین) و قله
- ۱۲۷ پتانسیل کنش مختل نشده (منحنی تیره رنگ).
- ۱۹.۴ منحنی پاسخ فاز برای مدل فیتزهیو-ناگوموی کلاس ۱ (شکل بالا) و کلاس ۲
- ۱۲۸ (شکل پایین).
- ۲۰.۴ یک حلقه نورونی شامل (a) یک و (b) دو نورون.

۲۱.۴ بازه‌های بین تولید پتانسیل کنش‌ها ($ISIs$) بر حسب زمان تاخیر برای حلقه‌ی دو نورونی با سیناپس‌های شیمیایی مختلف: یک سیناپس برانگیزنده تند و یک سیناپس برانگیزنده کند. خط‌چین افقی و عمودی نرخ تولید پتانسیل کنش ذاتی (بدون بازخورد) و مضارب دوره تناوب ذاتی نورون را نشان می‌دهد. همه‌ی پارامترها

مشابه پارامترهای شکل ۴.۴ می‌باشد. ۱۳۰

۲۲.۴ میانگین نرخ تولید پتانسیل کنش نورون بر حسب جریان برای نورون بدون بازخورد (خط‌چین) و با بازخورد تاخیردار با a) سیناپس شیمیایی برانگیزنده کند، b) سیناپس شیمیایی برانگیزنده تند و c) سیناپس الکتریکی. مقدار تاخیر برابر $\tau = 25ms$ و

قدرت سیناپس‌ها برابر $g_{el} = g_{syn} = 0.05$ می‌باشد. ۱۳۱

پیش‌گفتار

در اینجا اگر دوست داشتید چند پاراگرافی را به عنوان پیش‌گفتار پایان‌نامه بنویسید.

فصل اول

الکتروفیزیولوژی یاخته‌ی عصبی و مدل

هاجکین-هاکسلی

مدل هاجکین-هاکسلی مدلی است که خواص بیولوژیکی یاخته‌ی عصبی (نورون^۱) را نشان می‌دهد. هاجکین و هاکسلی^۲ با آزمایشاتی که بر روی آکسون غول پیکر ماهی مرکب^۳ انجام دادند، به چگونگی تولید پیام عصبی (پتانسیل کنش^۴) پی بردند و برای آن مدلی متشکل از چهار معادله دیفرانسیل غیرخطی ارائه نمودند. آن‌ها برای اولین بار به صورت کمی، فرایند تولید پتانسیل کنش را در آکسون غول پیکر ماهی مرکب نشان دادند و توانستند جایزه نوبل پزشکی سال ۱۹۶۳ را از آن خود کنند.

^۱ Neuron

^۲ Hodgkin and Huxley

^۳ giant squid axon

^۴ action potential

۱.۱ دستگاه عصبی

واحد بنیادی دستگاه عصبی نورون می‌باشد که پیام عصبی (پتانسیل کنش) در آن تولید می‌شود و از طریق یک فرآیند الکتروشیمیایی به نورون‌های مجاور انتقال می‌یابد. در دستگاه عصبی انسان حدود صد میلیارد نورون وجود دارد. یک تک نورون در کورتکس^۱ یک مهره‌دار اغلب با بیش از ده‌هزار نورون دیگر ارتباط دارد. نورون‌ها اندازه و شکل‌های مختلفی دارند اما شکل بنیادی متداول آن‌ها شامل یک جسم سلولی^۲، آکسون^۳ و تعداد زیادی دندریت^۴ می‌باشد (شکل ۱.۱).

جسم سلولی واحد پردازش مرکزی نورون است که یک فرآیند مهم غیرخطی در آن انجام می‌شود: اگر همه‌ی ورودی‌ها از یک آستانه فراتر روند، آن‌گاه یک پیام عصبی (پتانسیل کنش) تولید می‌شود. آکسون یک ابزار خروجی برای نورون است بدین معنی که پیام خروجی نورون از طریق آکسون منتشر می‌شود و به نورون‌های دیگر منتقل می‌شود. دندریت‌ها نقش ابزار ورودی را در این پردازش ایفا می‌کنند، یعنی همه‌ی پیام‌های نورون‌های دیگر از طریق دندریت‌ها به جسم سلولی نورون مورد نظر می‌رسد. سیناپس‌ها^۵ اتصال بین دو نورون می‌باشند که پیام عصبی را عبور می‌دهند تا به نورون دیگر برسد. به نورون فرستنده پیام عصبی پیش سیناپسی^۶ و به نورون گیرنده پیام عصبی پس سیناپسی^۷ می‌گویند. در بخش ۴.۱ به توضیحات بیشتری درباره سیناپس‌ها می‌پردازیم.

^۱ cortex

^۲ cell body or soma

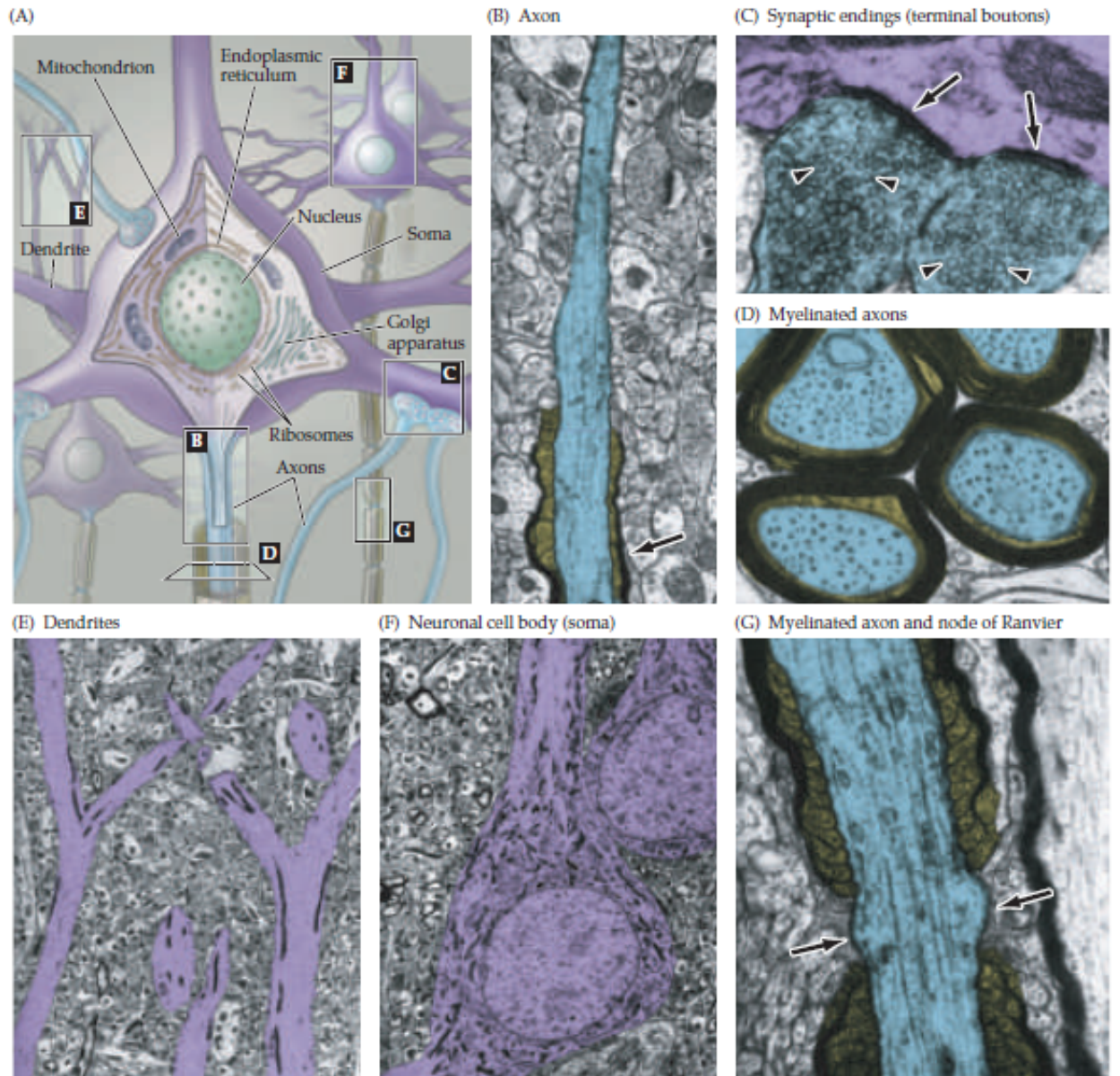
^۳ axon

^۴ dendrite

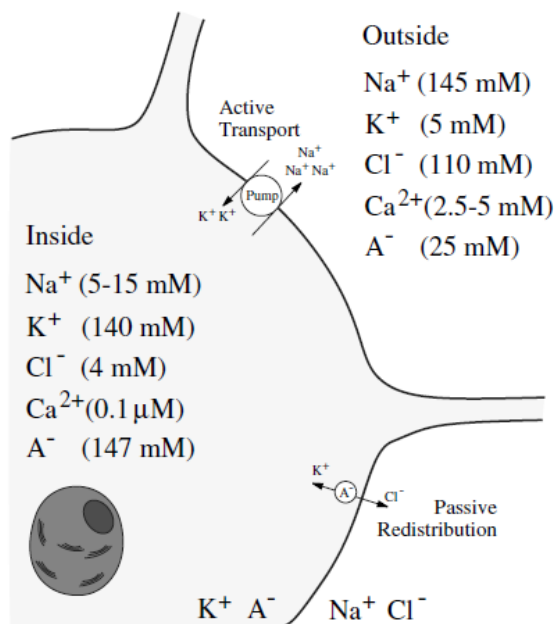
^۵ synapses

^۶ pre synaptic

^۷ post synaptic



شکل ۱.۱: (A) یک نورون و اجزای تشکیل دهنده آن. (B) اکسون. (C) پایانه‌های سیناپسی. (D) بخش عرضی اکسون‌های میلین شده. (E) دندریت‌ها. (F) جسم سلولی. (G) اکسون میلین شده و گره رانویه [۱].



شکل ۲.۱: غلظت یون‌ها در اطراف غشای یک نورون پستاندار [۲].

۲.۱ غشای نوروئی

فعالیت الکتریکی در نورون‌ها از طریق جریان‌های یونی عبوری از غشا صورت می‌گیرد. بخش عمده این جریان‌های یونی ناشی از این چهار یون می‌باشند: Na^+ ، K^+ ، Ca^{2+} و Cl^- که سه تای اول بار مثبت (کاتیون) و آخری بار منفی دارد (آنیون). غلظت این یون‌ها در داخل و خارج یاخته متفاوت است بطوریکه گرادیان غلظت باعث ایجاد نیروی پیشران الکتروشیمیایی می‌شود. محیط خارجی غشا دارای غلظت بالای Na^+ و Cl^- (محیط نمکی) و غلظت نسبتاً بالای Ca^{2+} می‌باشد. محیط داخلی غشا دارای غلظت بالای K^+ و مولکول‌های باردار منفی است که آن‌ها را با A^- نشان می‌دهیم (شکل ۲.۱).

۱.۲.۱ گذردهی غشا

عبوردهی از غشا^۱ برای یون‌های مختلف از طریق کانال‌های یونی صورت می‌گیرد. مهمترین کانال‌های یونی عبارتند از:

- کانال‌های نشتی^۲: که عبوردهی آن‌ها ثابت است.
 - کانال‌های حساس به پتانسیل^۳: که به پتانسیل غشا حساس‌اند و در پاسخ به یک تغییر پتانسیل الکتریکی باز و بسته می‌شوند، لذا آن‌ها تحت تاثیر بار الکتریکی و یون‌های اطراف خود هستند.
 - کانال‌های حساس به لیگاند^۴: که به انواع خاص لیگاندها حساس‌اند.
 - پمپ یونی^۵: برای حفظ اختلاف غلظت یونی در داخل و خارج سلول نقش حیاتی دارند، یعنی با انتقال یون بر خلاف جهت گرادیان غلظت، تفاوت غلظت را ایجاد و حفظ می‌کنند؛ مانند پمپ سدیم-پتاسیم.
- غشای سلول دارای مولکول‌های پروتئینی بزرگی است که تشکیل کانال می‌دهند و یون‌ها می‌توانند در جهتی که گرادیان الکتروشیمیایی تعیین می‌کند، از آن‌ها عبور کنند. با وجود شارش قابل توجه K^+ و Cl^- تقارن غلظت در اطراف غشا به دو دلیل از بین نمی‌رود:
- انتقال غیرفعال^۶: حرکت طبیعی مواد اتمی و مولکولی از غشای یاخته را انتقال غیرفعال می‌گویند،

^۱ permeability of membrane

^۲ leakage channel

^۳ voltage-gated channel

^۴ ligand-gated channel

^۵ ion pump

^۶ Passive transport

مانند فرآیند پخش^۱ که نتیجه انتقال خالص مولکول‌ها از یک ناحیه‌ی با غلظت بالاتر به ناحیه‌ای با غلظت پایین‌تر است.

در اینجا یون غیرقابل عبور A^- بیشتر K^+ به داخل جذب کرده و Cl^- را به خارج دفع می‌کند، لذا یک گرادیان غلظت به وجود می‌آید.

● انتقال فعال^۲: فرآیند حرکت ذرات از غشای بیولوژیکی در خلاف جهت گرادیان غلظت را انتقال فعال می‌گویند، مانند پمپ سدیم-پتاسیم.

در اینجا یون‌ها از طریق پمپ‌های یونی به داخل و خارج یاخته پمپ می‌شوند، برای مثال پمپ سدیم-پتاسیم سه یون سدیم را به خارج و دو یون پتاسیم را به داخل پمپ می‌کند و بدینگونه گرادیان غلظت را حفظ می‌کند.

پمپ سدیم-پتاسیم

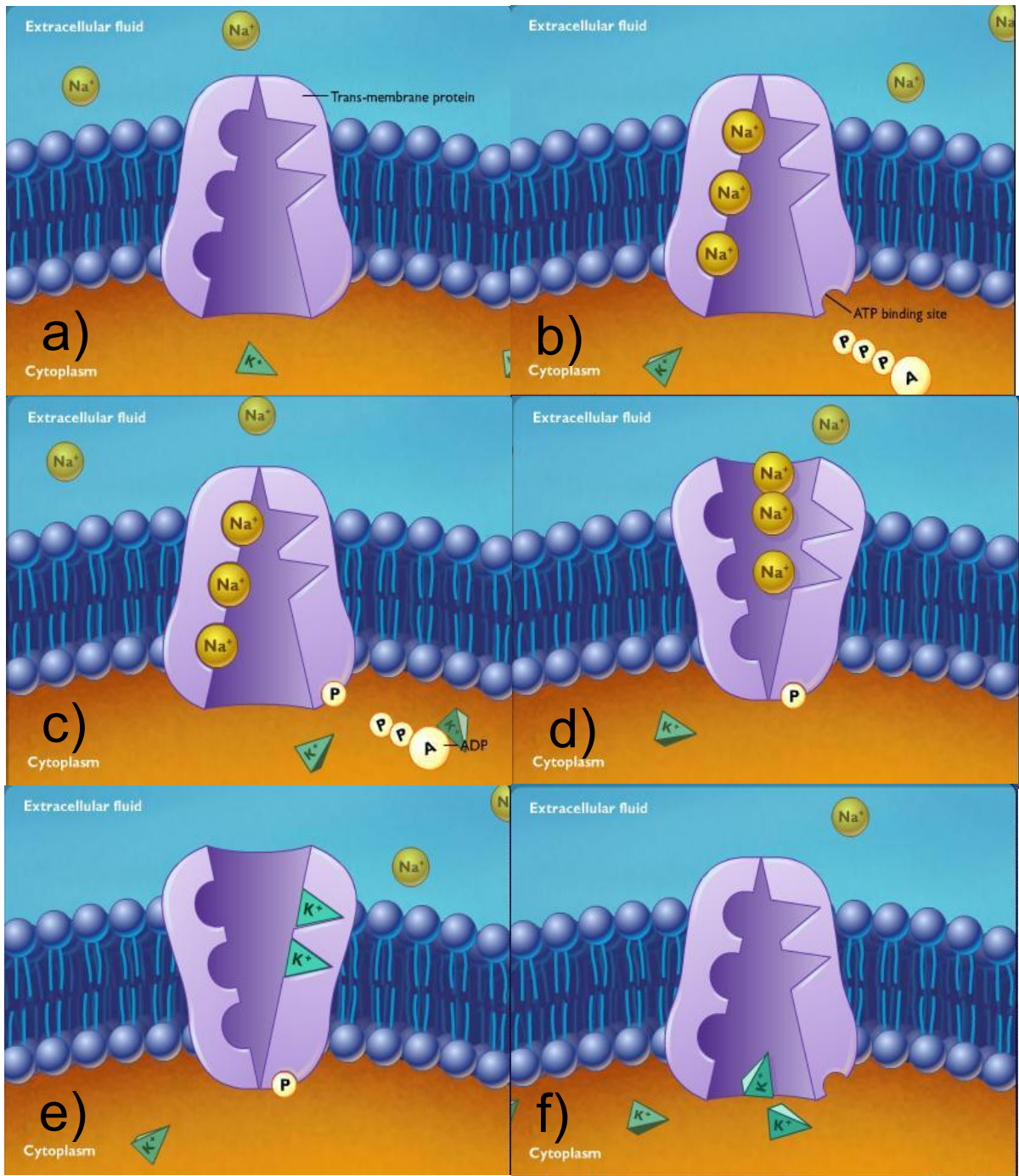
پمپ سدیم-پتاسیم^۳ یک مثال از فرآیند انتقال فعال است که می‌تواند مواد را بر خلاف جهت گرادیان غلظت حرکت دهد و بوسیله شکسته شدن یک مولکول ATP به ADP انرژی لازم را دریافت می‌کند و بوسیله یک سری تغییرات ساختاری در پروتئین واقع در سطح غشا^۴ سه یون سدیم را به خارج و دو یون پتاسیم را به داخل غشا جابجا می‌کند (شکل ۳.۱a). در این جابجایی سه یون سدیم و یک مولکول ATP از داخل به پروتئین حامل می‌چسبند (شکل ۳.۱b) و باعث می‌شوند که ترکیب و ساختار پروتئین تغییر کند. در این ساختار جدید یک مولکول ATP به یک مولکول ADP و یک یون فسفات شکسته می‌شود و یک تغییر شکل ثانویه در پروتئین ایجاد می‌کند که باعث می‌شود سه یون سدیم از

^۱ Diffusion

^۲ active transport

^۳ sodium-potassium pump

^۴ trans-membrane protein



شکل ۳.۱: مراحل جابجایی یون‌های سدیم و پتاسیم از غشای یونی توسط پمپ سدیم-پتاسیم.

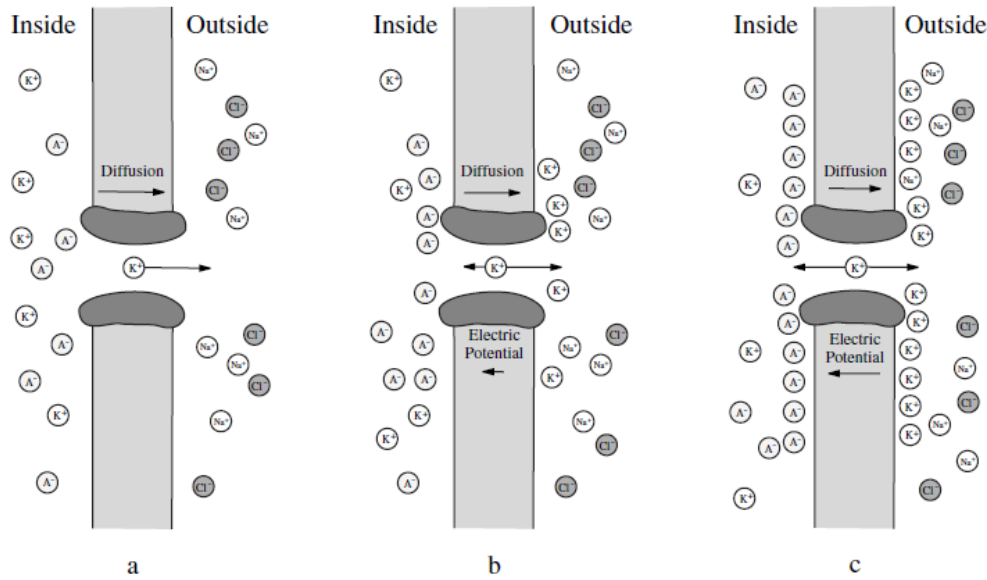
داخل به خارج غشا منتقل شوند (شکل ۳.۱c). در این ساختار جدید پروتئین تمایل کمی برای حفظ یون سدیم دارد و سه یون سدیم چسبیده از پروتئین جدا شده و به خارج غشا نفوذ می‌کنند (شکل d). این ترکیب جدید تمایل بالایی برای جذب یون پتاسیم دارد. دو یون پتاسیم از خارج غشا به پروتئین می‌چسبند (شکل ۳.۱e) و سپس فسفات چسبیده به پروتئین جدا می‌شود و پروتئین به ترکیب اولیه خود باز می‌گردد و دو یون پتاسیم در معرض قسمت داخلی غشا قرار می‌گیرند. این ترکیب تمایل کمی برای حفظ یون پتاسیم دارد و لذا دو یون پتاسیم چسبیده از پروتئین جدا می‌شوند و به قسمت داخلی سلول منتقل می‌شوند (شکل ۳.۱f). در آخر این پروتئین آماده تکرار فرآیند تبادل یون سدیم و پتاسیم است.

۲.۲.۱ پتانسیل تعادلی نرنست

دو نوع نیروی پیشران وجود دارد که باعث حرکت یون‌ها از کانال‌ها می‌شوند:

گرادیان غلظت یون‌ها و گرادیان پتانسیل الکتریکی.

اولی یون‌ها را در جهت گرادیان غلظت حرکت می‌دهد، مثلاً یون K^+ نشان داده شده در شکل ۴.۱a باعث انتقال یون K^+ به خارج می‌شود، زیرا غلظت این یون در داخل غشا بیشتر از خارج است. در هنگام عبور یون K^+ به خارج، یک بار مثبت به خارج حمل می‌شود و یک بار منفی در داخل سلول به جای می‌ماند (بواسطه یون غیر قابل عبور A^-) و از اینرو یک جریان رو به خارج تولید می‌شود. بارهای مثبت و منفی در طرفین مخالف سطح غشا جمع می‌شوند و یک گرادیان پتانسیل الکتریکی در میان غشا ایجاد می‌کند (ولتاژ غشا). این پتانسیل انتقال K^+ را آهسته‌تر می‌کند، زیرا یون‌های K^+ توسط بارهای منفی داخل جذب و توسط بارهای مثبت بیرون دفع می‌شود (شکل ۴.۱b) و در نهایت تعادل ایجاد می‌شود: نیروهای ناشی از گرادیان غلظت و گرادیان پتانسیل الکتریکی مساوی و مختلف‌الجهت‌اند و نیروی خالص عبوری از غشا صفر است (شکل ۴.۱c).



شکل ۴.۱: پتانسیل تعادلی نرنست برای یون پتاسیم. فرآیند پخش یون پتاسیم از غشای نورونی در جهت گرادیان غلظت (a) یک نیروی پتانسیل الکتریکی در خلاف جهت حرکت ایجاد می‌کند (b) تا جایی که نیروی الکتریکی و پخش با هم برابر شوند (c) [۲].

مقدار چنین تعادلی، پتانسیل نرنست^۱ آن یون را تعیین می‌کند که بسته به نوع یون توسط معادله نرنست تعیین می‌شود:

$$E_{ion} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[Ion]_{out}}{[Ion]_{in}} \quad (۱.۱)$$

که $[Ion]_{out}$ و $[Ion]_{in}$ غلظت یون‌ها به ترتیب در داخل و خارج سلول‌اند.

R ثابت جهانی گازها $(8.315 \text{ mJ}/(\text{K}^\circ \cdot \text{Mol}))$ ، T دما در مقیاس کلوین $(K^\circ = 273.16 + C^\circ)$ ، F ثابت فارادی $(96.480 \text{ Colombs}/\text{Mol})$ و z مقدار ظرفیت یونی است (مثلاً برای K^+ و Na^+ : $z = 1$ ، برای Ca^{2+} : $z = 2$ و برای Cl^- : $z = -1$). برای مثال با $T = 310 \text{ k}$ (37° c) و $z = 1$ مقدار پتانسیل نرنست اینگونه بدست می‌آید:

$$E_{ion} = 62 \log \frac{[Ion]_{out}}{[Ion]_{in}} (mv). \quad (۲.۱)$$

پتانسیل تعادلی نرنست برای یون‌های مختلف نورون‌های پستانداران در شکل ۵.۱ آورده شده است.

^۱ Nernst Potential

Equilibrium Potentials

$$\text{Na}^+ \quad 62 \log \frac{145}{5} = 90 \text{ mV}$$

$$62 \log \frac{145}{15} = 61 \text{ mV}$$

$$\text{K}^+ \quad 62 \log \frac{5}{140} = -90 \text{ mV}$$

$$\text{Cl}^- \quad -62 \log \frac{110}{4} = -89 \text{ mV}$$

$$\text{Ca}^{2+} \quad 31 \log \frac{2.5}{10^{-4}} = 136 \text{ mV}$$

$$31 \log \frac{5}{10^{-4}} = 146 \text{ mV}$$

شکل ۵.۱: پتانسیل تعادلی نرنست برای چند یون مختلف در نورون یک پستاندار [۲].

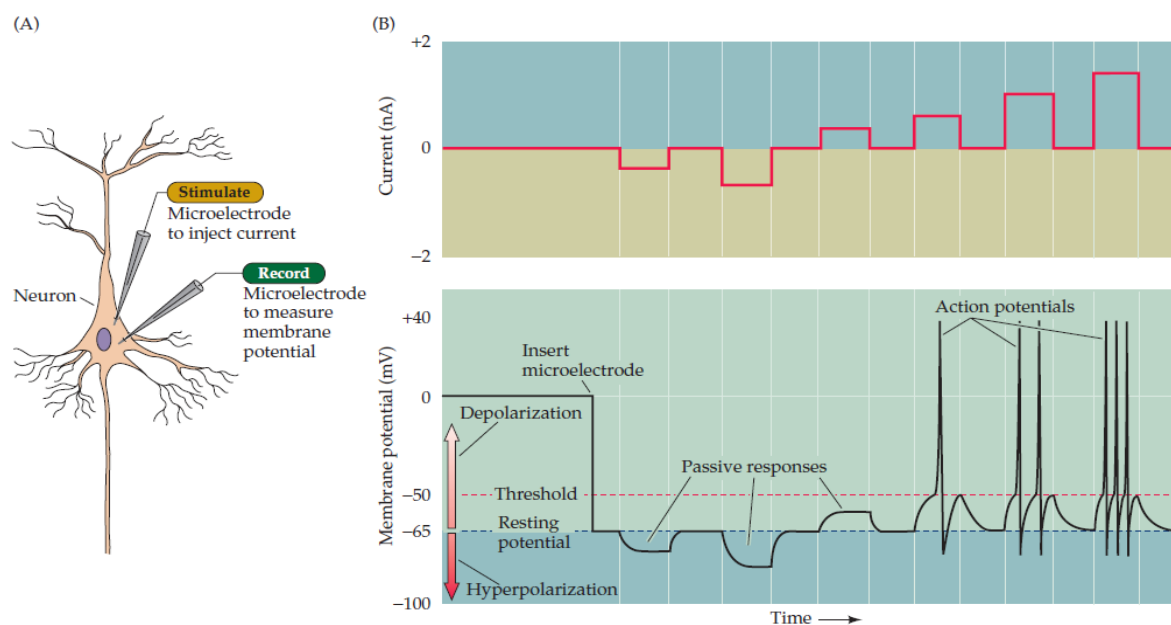
۳.۱ پتانسیل کنش

پتانسیل کنش در نورون‌ها به دلیل حرکت یون‌ها از غشای سلول عصبی، از طریق کانال‌های حساس به پتانسیل ایجاد می‌شود و در طول دندریت‌ها و آکسون‌ها منتشر می‌شود. پتانسیل کنش یک پالس کوتاه به مدت ۱ تا ۲ میلی‌ثانیه و دامنه در حدود صد میلی‌ولت است و پیام‌ها و داده‌ها را در طول دستگاه عصبی منتقل می‌کند. هنگامیکه غشای سلول در حالت پتانسیل استراحت^۱ است، یک تفاوت غلظت و بار الکتریکی در داخل و خارج غشا وجود دارد: خارج سلول بار خالص مثبت و داخل بار منفی دارد، که این تفاوت غلظت و بار الکتریکی در اطراف غشا بوسیله انتقال فعال پمپ سدیم-پتاسیم حفظ می‌شود. در این حالت دریچه‌های فعال‌کننده^۲ حساس به پتانسیل سدیم بسته هستند و دریچه‌های غیرفعال‌کننده^۳ آن باز می‌باشند. کانال‌های حساس به پتانسیل پتاسیم نیز بسته هستند (شکل ۷.۱a).

^۱ resting potential

^۲ activation gate

^۳ inactivation gate

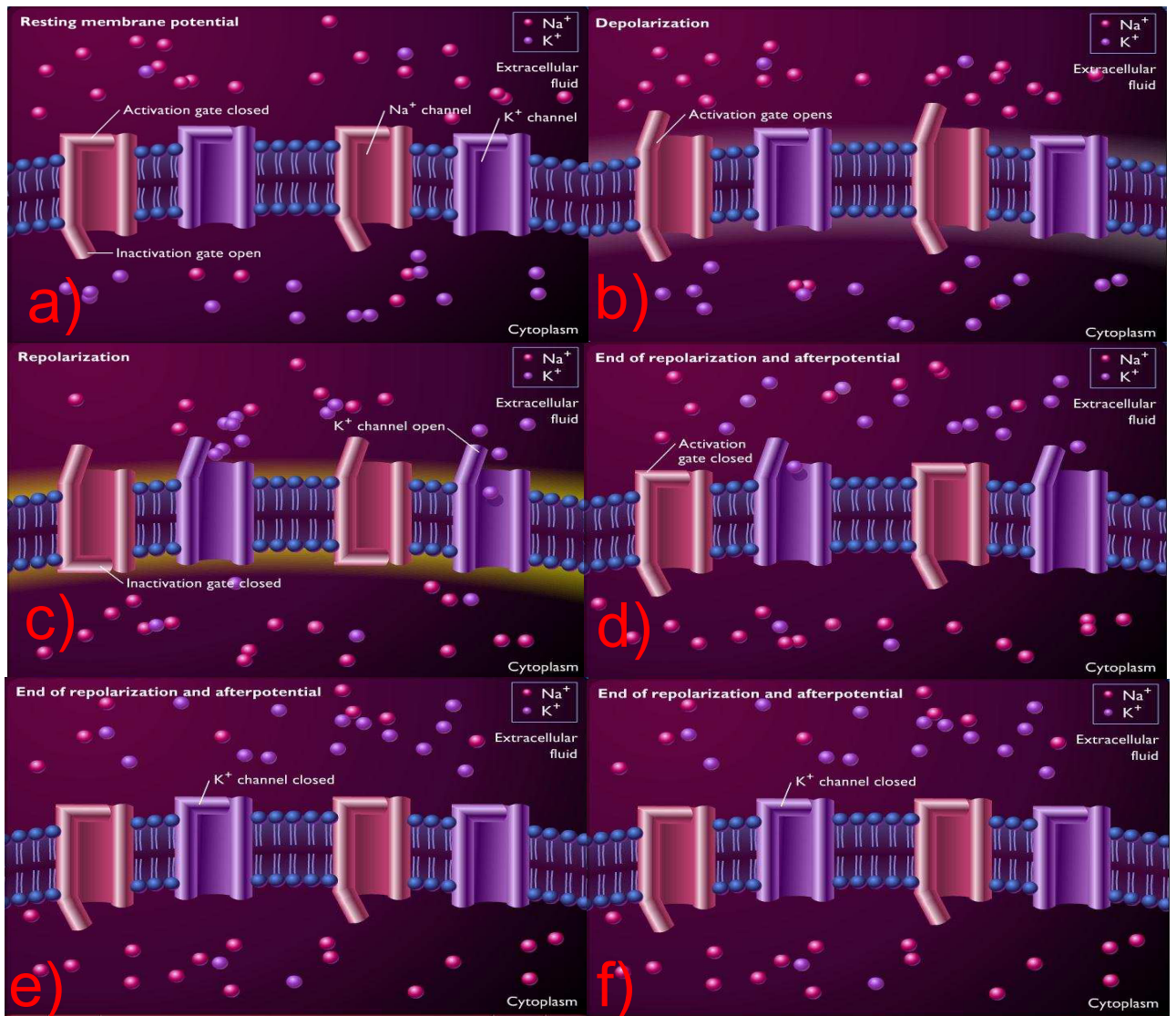


شکل ۶.۱: پتانسیل کنش. (A) دو میکروالکتروود در جسم سلولی یک نورون وارد شده‌اند؛ یکی برای تزریق جریان و دیگری برای اندازه‌گیری پتانسیل غشا. (B) بزرگی جریان ورودی و پتانسیل غشای اندازه‌گیری شده از میکروالکتروودها [۱].

فرآیند ناقطبی شدن^۱ (مثبت شدن پتانسیل درون سلول نسبت به بیرون) با یک تحریک خارجی که پتانسیل غشا را مثبت‌تر می‌کند شروع می‌شود و باعث می‌شود کانال‌های حساس به پتانسیل سدیم شروع به باز شدن کنند (شکل ۷.۱b). هنگامی که پتانسیل غشا به آستانه رسید کانال‌های سدیم زیادتری باز می‌شوند و یون‌های سدیم از خارج به داخل غشا نفوذ می‌کنند و باعث ناقطبی شدن بیشتر غشا می‌شوند. در این هنگام کانال‌های پتاسیم نیز به آهستگی شروع به باز شدن می‌کنند (شکل ۷.۱c). بنابراین ناقطبی شدن به دلیل نفوذ سدیم بیشتر به داخل و نفوذ پتاسیم به خارج صورت می‌گیرد.

هنگامیکه پتانسیل غشا به بیشینه ناقطبی شدن رسید، دریچه‌های غیرفعال‌کننده‌ی کانال‌های حساس به پتانسیل سدیم شروع به بسته شدن می‌کنند و عبور سدیم کاهش می‌یابد. کانال‌های پتاسیمی همچنان باز می‌مانند و یون پتاسیم به نفوذ خود به خارج ادامه می‌دهد (شکل ۷.۱d) و خروج اضافی پتاسیم تا

^۱ depolarization



شکل ۷.۱: وضعیت کانال‌های حساس به پتانسیل سدیمی و پتاسیمی طی تولید پتانسیل کنش. کانال‌های حساس به پتانسیل سدیمی دارای دریچه‌های فعال کننده و غیر فعال کننده می‌باشند.

جایی ادامه می‌یابد که پتانسیل غشا از پتانسیل استراحت منفی‌تر شود^۱ و سپس کانال‌ها به شکل اولیه باز می‌گردند (شکل f و $7.1e$). بعد از اینکه کانال‌های پتاسیم بسته شدند، انتقال فعال یون سدیم و پتاسیم باعث می‌شود که غلظت یون‌ها به مقدار اولیه باز گردد.

۱.۳.۱ انتشار پتانسیل کنش

نورون‌ها نسبت به یک سیم مسی، رسانای ضعیف جریان الکتریسیته هستند. هدایت جریان در سیم‌ها و یا نورون‌ها در غیاب پتانسیل کنش، شارش جریان غیرفعال^۲ نامیده می‌شود. خواص الکتریکی غیرفعال یک آکسون سلول عصبی را می‌توان بوسیله تغییر ولتاژ ناشی از یک پالس جریان عبوری از غشای آکسونی مشخص کرد (شکل $8.1A$).

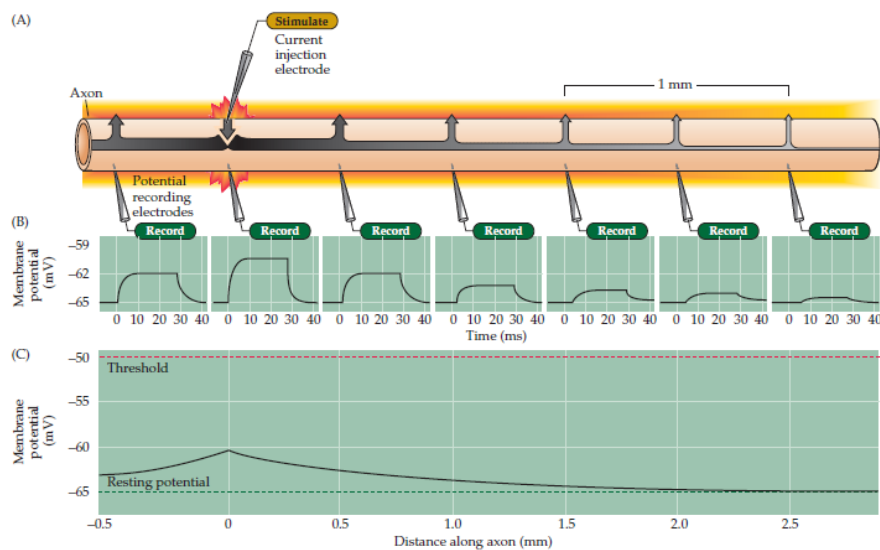
اگر این پالس جریان برای تولید پتانسیل کنش بقدر کافی بزرگ نباشد، اندازه پتانسیل با افزایش فاصله از محل تزریق جریان به صورت نمایی افت می‌کند (شکل $8.1B$). عموماً پتانسیل در فاصله‌ای کمتر از یک میلی‌متر از محل تزریق جریان به کسر کوچکی از مقدار اولیه‌اش افت می‌کند که این به دلیل نشتی غشای آکسونی است.

اگر آزمایش نشان داده در شکل 9.1 با یک پالس جریان بقدر کافی بزرگ برای تولید پتانسیل کنش تکرار شود نتیجه کاملاً متفاوت خواهد شد. در این حالت پتانسیل کنش بدون افت در طول آکسون می‌تواند در فاصله‌ای بیشتر از یک متر منتشر شود.

فرآیند انتشار پتانسیل کنش را در شکل 10.1 نشان داده‌ایم. تحریکی که می‌تواند ناشی از پیام سیناپسی یا یک تزریق جریان در یک آزمایش باشد، آکسون را بصورت موضعی ناقطبی می‌کند و در نتیجه کانال‌های حساس به پتانسیل سدیم در این ناحیه باز می‌شوند. باز شدن کانال‌های سدیمی باعث ورود

^۱ repolarization

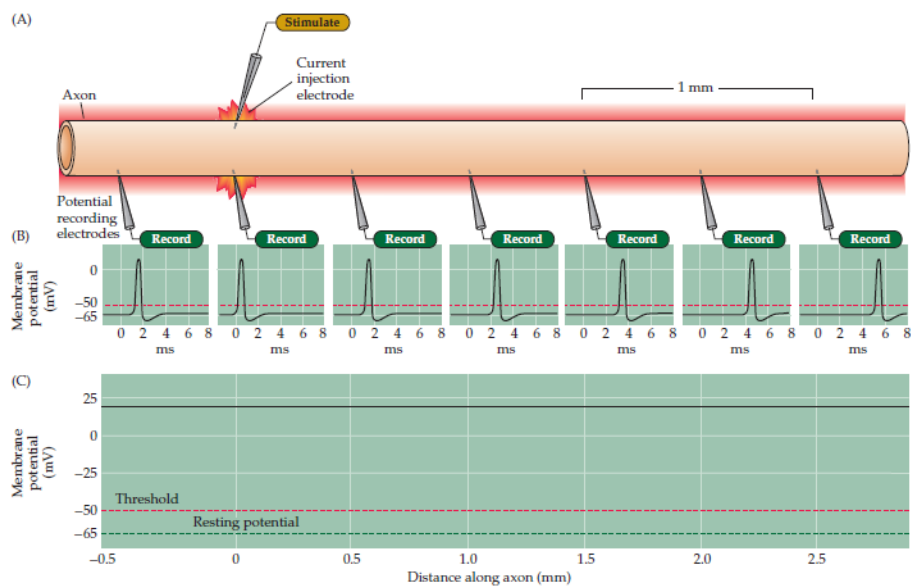
^۲ passive current flow



شکل ۸.۱: شارش جریان غیرفعال در یک آکسون. (A) آرایش آزمایش برای بررسی شارش محلی جریان در آکسون. یک الکتروود تزریق جریان، یک تغییر فروآستانه در پتانسیل غشا ایجاد می‌کند که به صورت جریان غیرفعال در آکسون انتشار می‌یابد. (B) پتانسیل پاسخ ثبت شده در محل نشان داده شده با میکروالکتروود. با افزایش فاصله از محل تزریق جریان دامنه پتانسیل کاهش می‌یابد. (C) رابطه میان دامنه پتانسیل پاسخ با فاصله [۱].

سدیم به داخل می‌شوند و در نتیجه‌ی ناقطبی شدن پتانسیل غشا در این محل، یک پتانسیل کنش تولید می‌شود. بیشتر جریانات موضعی تولید شده بوسیله پتانسیل کنش می‌توانند به صورت غیرفعال شارش کنند (شکل ۸.۱). این شارش جریان غیرفعال، پتانسیل غشای مناطق مجاور خود را نیز ناقطبی می‌کند و باعث می‌شود که کانال‌های سدیمی در غشای مجاور نیز باز شوند و ناقطبی شدن موضعی، یک پتانسیل کنش نیز در این منطقه تولید می‌کند و این فرآیند ادامه می‌یابد تا پتانسیل کنش به انتهای آکسون برسد. نکته حایز اهمیت در انتشار پتانسیل کنش این است که به دلیل اینکه ناحیه‌ای از غشا که به تازگی ناقطبیده شده در دوره‌ی بازیابی مطلق است و نمی‌تواند دوباره پتانسیل کنش تولید کند، پتانسیل کنش در طول آکسون فقط در یک جهت انتشار می‌یابد.

انتشار پتانسیل کنش نیاز به هماهنگی دو شکل از شارش جریان دارد: شارش غیرفعال جریان و شارش جریان فعال از میان کانال‌های یونی حساس به پتانسیل (شکل ۱۰.۱).



شکل ۹.۱: انتشار پتانسیل کنش، تغییرات پتانسیل مشابهی در طول آکسون ایجاد می‌کند. (A) یک الکتروود تزریق جریان، یک تغییر فراآستانه در پتانسیل غشا ایجاد می‌کند که به صورت جریان فعال در آکسون انتشار می‌یابد. (B) پتانسیل پاسخ ثبت شده در محل نشان داده شده با میکروالکتروود. با افزایش فاصله از محل تزریق جریان دامنه پتانسیل ثابت می‌ماند. (C) دامنه ثابت پتانسیل کنش در فاصله‌های مختلف اندازه‌گیری شده است [۱].

یک راه افزایش شارش جریان غیرفعال، افزایش قطر آکسون است که مقاومت داخلی نسبت به شارش جریان غیرفعال را کاهش می‌دهد. به این دلیل است که بی‌مهرگانی مانند ماهی مرکب آکسونی غول پیکر دارند. یک راه دیگر برای افزایش شارش غیرفعال جریان الکتریکی ایزوله کردن غشای آکسونی است که نشت جریان از آکسون به خارج را کاهش می‌دهد و از اینفو فواصلی را که می‌توانند شارش غیرفعال جریان داشته باشند، افزایش می‌دهد. این کار در دستگاه عصبی مرکزی بوسیله میلین^۱ و در دستگاه عصبی محیطی بوسیله سلول‌های شوان^۲ صورت می‌گیرد. میلین با عمل کردن مانند یک عایق الکتریکی سرعت هدایت پتانسیل کنش را بسیار زیاد می‌کند. مثلاً سرعت هدایت در آکسون‌های میلین نشده حدود ۰.۵ تا ۱۰ متر بر ثانیه است در حالیکه در آکسون‌های میلین شده می‌تواند به بیشتر از ۱۵۰

^۱ myelin

^۲ Schwann

متر بر ثانیه نیز برسد. دلیل اصلی فهم این افزایش سرعت این است که فرآیند اتلاف زمان برای تولید پتانسیل کنش تنها در جاهایی خاصی در طول آکسون به نام گره‌های رانویه^۱ - یعنی جاهایی که آکسون غلاف میلین ندارد- صورت می‌گیرد.

اگر همه سطح آکسون غلاف میلین داشت، دیگر جایی برای اینکه جریان به خارج آکسون نشت کند نمی‌بود و پتانسیل کنش نمی‌توانست تولید شود. پس پتانسیل کنش تولید شده در یک گره رانویه بصورت گذرا بوسیله قسمت‌های میلین شده تا گره رانویه بعدی شارش می‌کند و به دلیل اینکه شارش جریان از غشای نرونی تنها در گره رانویه (شکل ۱۱.۱) صورت می‌گیرد، این نوع انتشار را پرشی^۲ می‌نامند، یعنی اینکه پتانسیل کنش از یک گره به گره دیگر می‌پرد.

۴.۱ سیناپس‌ها

مغز انسان حاوی بیش از ده‌ها میلیارد نرون است که هر کدام می‌توانند با تعداد زیادی نرون ارتباط داشته باشند، مثلاً یک تک نرون در کورتکس یک مهره دار اغلب با بیش از ده‌هزار نرون دیگر در ارتباط است. لذا یک مکانیسم بسیار کارآمد نیاز است تا چنین ارتباط عظیمی را در میان این تعداد نجومی عنصر فراهم سازد. چنین ارتباطی در سیستم عصبی بوسیله سیناپس‌ها میسر می‌شود. سیناپس‌ها عامل تماس بین نرون‌ها هستند. اگرچه تعداد زیادی سیناپس با انواع گوناگون در مغز و سیستم عصبی وجود دارد اما می‌توان آن‌ها را به دو دسته کلی تقسیم کرد:

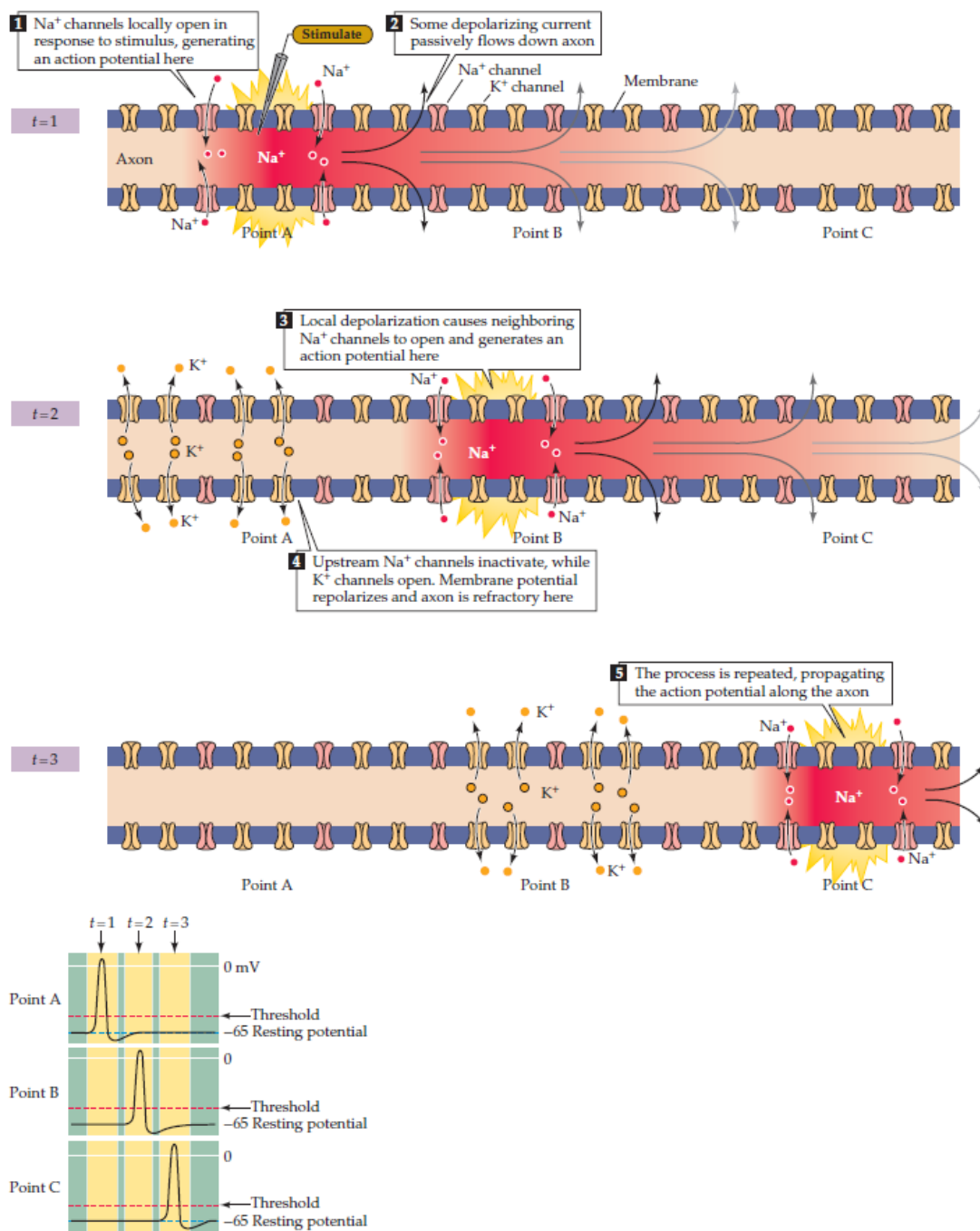
سیناپس‌های الکتریکی^۳ و سیناپس‌های شیمیایی^۴.

^۱ Node of Ranvier

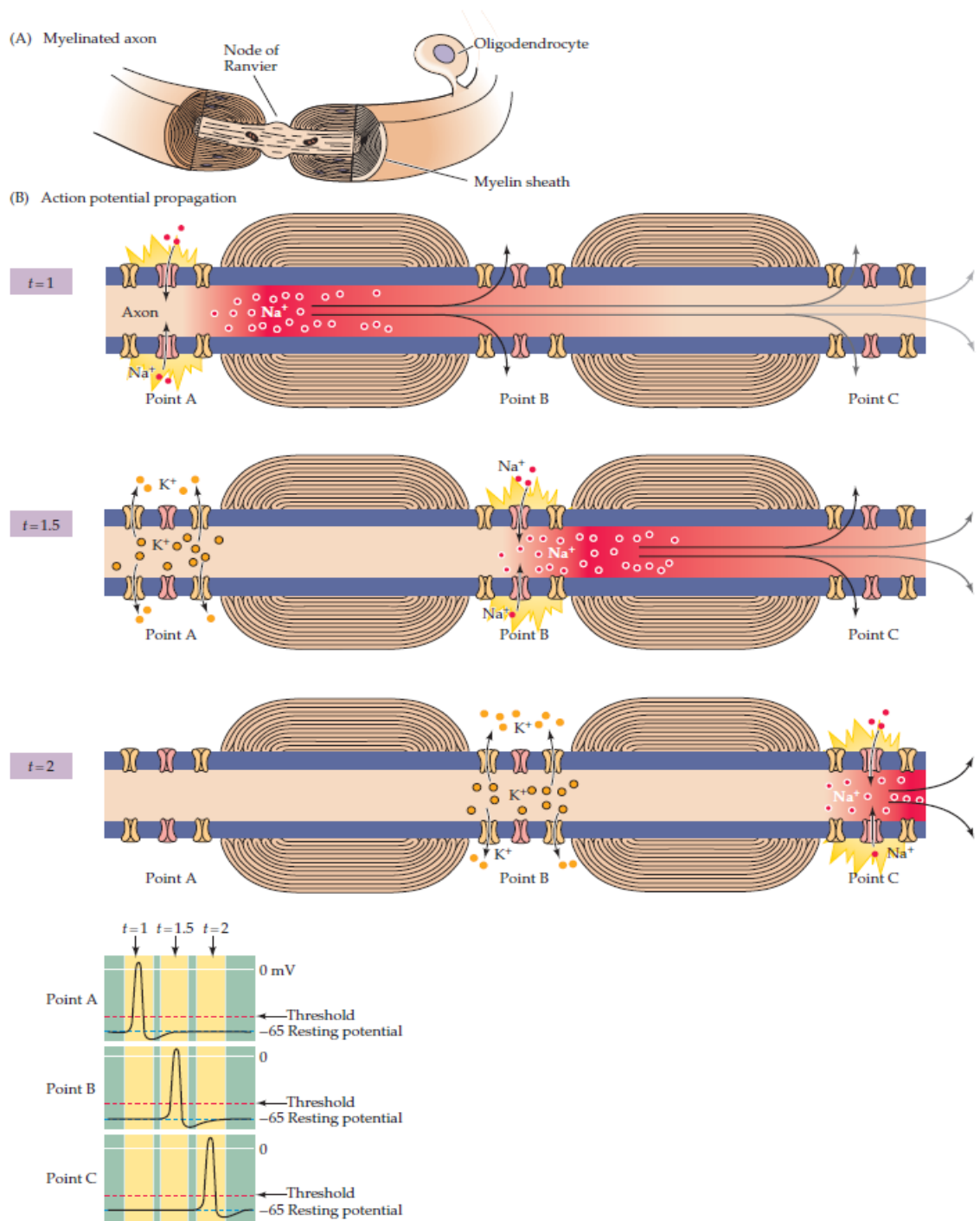
^۲ saltatory

^۳ Electrical synapse

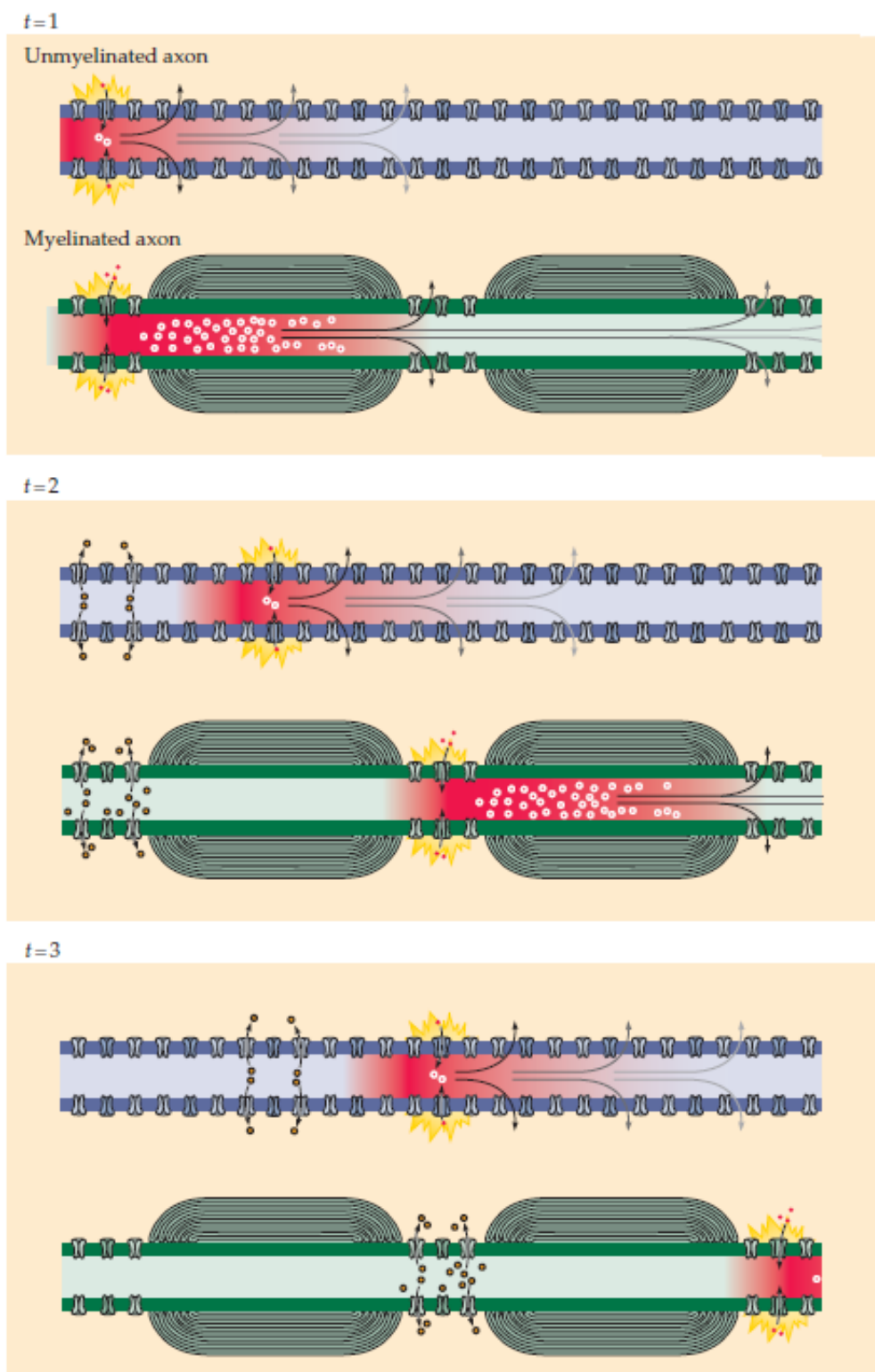
^۴ Chemical synapse



شکل ۱۰.۱: انتشار پتانسیل کنش در طول آکسون به دو شکل شارش جریان یعنی شارش غیرفعال و فعال نیاز دارد [۱].



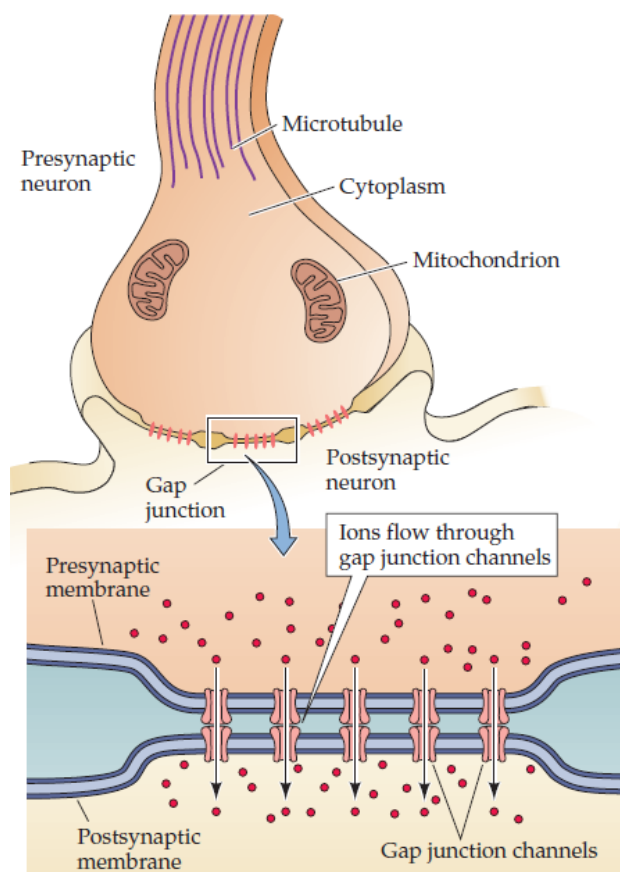
شکل ۱۱.۱: هدایت پتانسیل کنش پرشی در یک آکسون میلین شده [۱].



شکل ۱۲.۱: مقایسه انتشار پتانسیل کنش در یک آکسون بدون غلاف میلین (بالا) با یک آکسون میلین شده (پایین) [۱].

۱.۴.۱ سیناپس‌های الکتریکی

اگرچه تعداد سیناپس‌های الکتریکی در دستگاه عصبی بدن انسان کم است اما آن‌ها در همه جای دستگاه عصبی از جمله مغز انسان یافت می‌شوند. ساختار عمومی سیناپس‌های الکتریکی که با یک میکروسکوپ الکترونی مشاهده شده است در شکل ۱۳.۱ نشان داده شده است.

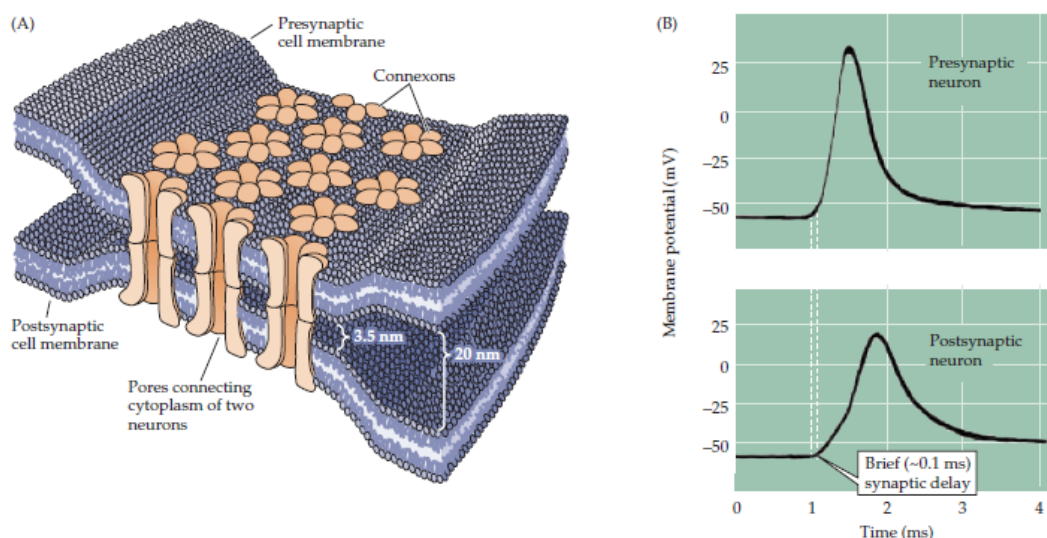


شکل ۱۳.۱: ساختار عمومی سیناپس‌های الکتریکی. در سیناپس الکتریکی شکاف پیوندگاه بین غشای پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی اجازه شارش جریان یون‌ها و پیام‌رسان‌ها را می‌دهد و این جریان باعث تغییر در پتانسیل غشای پس‌سیناپسی شده و باعث شروع پتانسیل کنش در آن می‌شود [۱].

معمولاً غشای دو نورون مرتبط با هم بسیار به هم نزدیک هستند، آن‌ها بوسیله یک نوع تماس خاص بین سلولی به نام شکاف پیوندگاه^۱ با هم در ارتباط‌اند. شکاف پیوندگاه حاوی یک سری جفت درب‌ها

^۱ Gap junction

از غشای هر کدام از نورون‌هاست که دقیقا همترازند، بطوریکه هر جفت درب یک روزنه^۱ ایجاد می‌کند (شکل ۱۴.۱A). منافذ شکاف پیوندگاه بسیار بزرگتر از منافذ کانال‌های یونی حساس به ولتاژ است، از اینرو گستره‌ی زیادی از مواد، مانند ATP و یا پیام‌رسان‌های ثانویه می‌توانند براحتی از نورون پیش‌سیناپسی به پس‌سیناپسی نفوذ کنند.

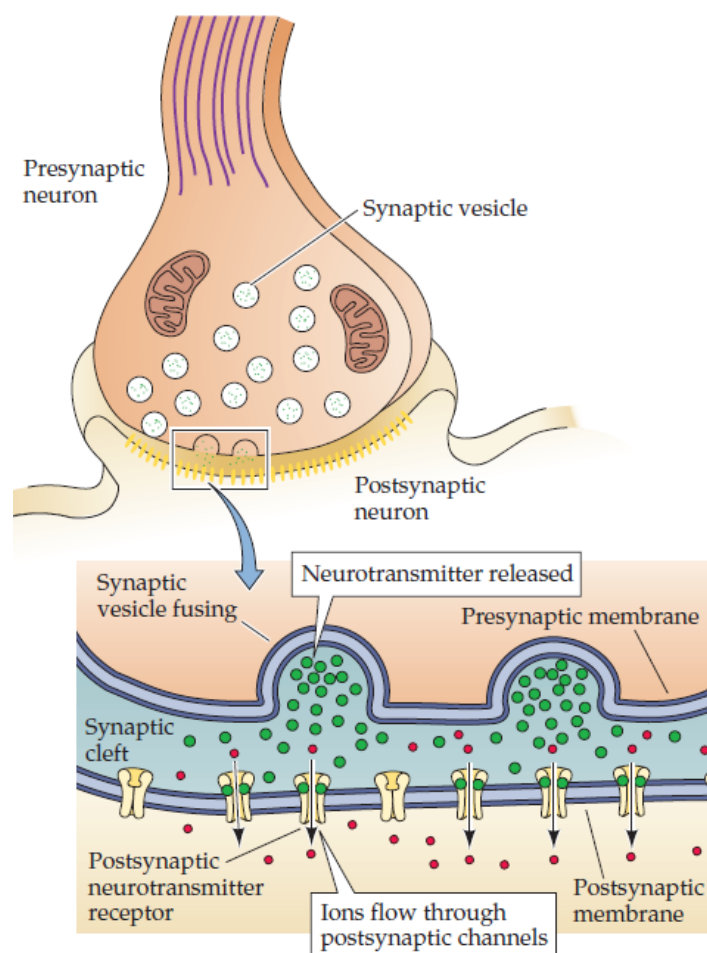


شکل ۱۴.۱: (A) ساختار شکاف پیوندگاه در یک سیناپس الکتریکی. (B) انتقال سریع سیگنال در سیناپس الکتریکی ماهی کرایفیش^۱. یک پتانسیل کنش در نورون پیش‌سیناپسی باعث ناقطبی شدن نورون پس‌سیناپسی در کسری از میلی‌ثانیه می‌گردد [۱].

سیناپس‌های الکتریکی از طریق عبور جریان یونی گذرا از طریق منافذ شکاف پیوندگاه از یک نورون به نورون دیگر کار می‌کنند. دلیل این جریان، اختلاف پتانسیلی است که بوسیله پتانسیل کنش ایجاد می‌شود. در سیناپس‌های الکتریکی عبور این جریان بسیار سریع است و از آنجاییکه جریان گذرا از شکاف پیوندگاه آبی و زودگذر است، ارتباط بین دو نورون می‌تواند بسیار سریع باشد. اولین نمونه از انتقال الکتریکی در سیستم عصبی ماهی کرایفیش مشاهده شد (شکل ۱۴.۱B). سیناپس الکتریکی به کرایفیش این اجازه را می‌دهد که با کمترین تاخیر از شکارچی خود بگریزد.

^۱ Pore

۲.۴.۱ سیناپس های شیمیایی



شکل ۱۵.۱: ساختار عمومی سیناپس های شیمیایی. در سیناپس شیمیایی شارش مستقیم جریان یون ها از غشای پیش سیناپسی به پس سیناپسی وجود ندارد و پیام رسان ها از کیسه های سیناپسی در پایانه نورون پس سیناپسی آزاد می شود [۱].

ساختار کلی سیناپس های شیمیایی در شکل ۱۵.۱ نشان داده شده است. انفصال بین نورون های پیش و پس سیناپسی در سیناپس های شیمیایی اساساً بزرگتر از سیناپس های الکتریکی است. این انفصال در سیناپس های الکتریکی شکاف پیوندگاه و در سیناپس های شیمیایی شکاف سیناپسی^۱ نامیده می شود.

^۱ synaptic cleft

ویژگی کلیدی در همه سیناپس‌های شیمیایی حضور کیسه‌های سیناپسی^۱ در پایانه نورون پیش‌سیناپسی است. این کیسه‌های کروی کوچک از یک یا چند نوع پیام‌رسان عصبی^۲ پر شده است. وجود چنین عامل‌های شیمیایی به عنوان پیام‌رسان بین دو نورون مرتبط با هم دلیل نامگذاری این نوع از سیناپس‌ها به سیناپس‌های شیمیایی است.

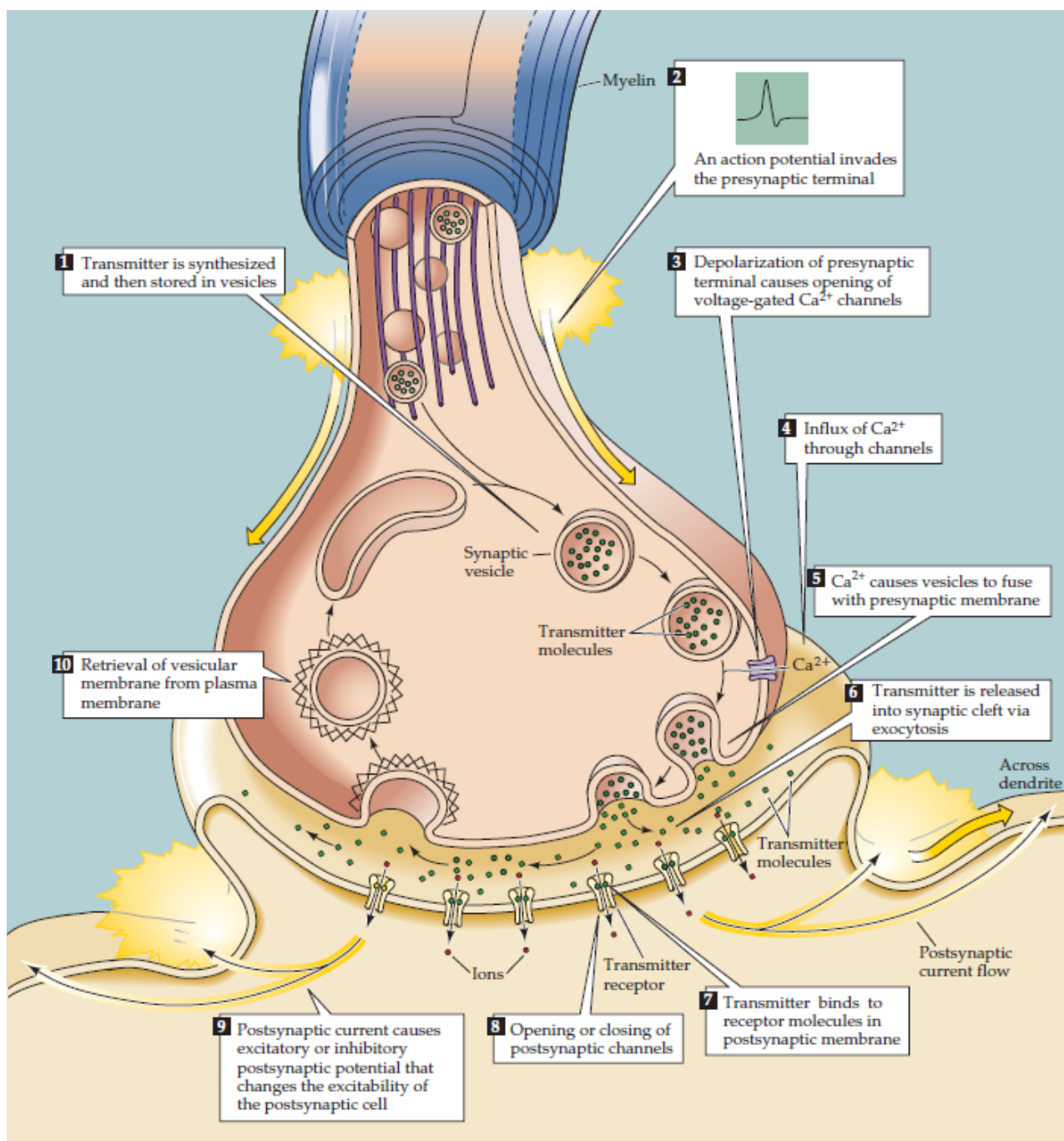
انتقال و عبور پتانسیل کنش در سیناپس‌های شیمیایی بر مبنای یک سری رویدادهای پیچیده است که در شکل ۱۶.۱ نشان داده شده است.

پتانسیل کنش به پایانه‌ی نورون پیش‌سیناپسی می‌رسد و باعث می‌شود که کانال‌های حساس به ولتاژ یون کلسیم باز شوند. به دلیل غلظت یون کلسیم در بیرون غشای یاخته (غلظت یون کلسیم در خارج سلول تقریباً $10^{-3}M$ است در حالیکه غلظت در داخل آن $10^{-1}M$ می‌باشد) یون کلسیم سریعاً به داخل پایانه پیش‌سیناپسی نفوذ می‌کند و غلظت یون کلسیم در پایانه پیش‌سیناپسی از مقدار طبیعی خود بسیار زیادتر می‌شود. افزایش غلظت یون کلسیم در پایانه پیش‌سیناپسی باعث می‌شود که کیسه‌های سیناپسی (در حدود ۳۰۰ عدد) با غشای پیش‌سیناپسی آمیخته و ترکیب شوند و مواد حاوی آن‌ها یعنی پیام‌رسان‌های عصبی را در شکاف سیناپسی آزاد کنند.

بعد از این، پیام‌رسان‌های عصبی در میان شکاف سیناپسی پخش می‌شوند و به گیرنده‌های خاصی در غشای نورون پس‌سیناپسی می‌چسبند. چسبیدن پیام‌رسان‌های عصبی به گیرنده‌ها باعث می‌شود که کانال‌های حساس به لیگاند در غشای نورون پس‌سیناپسی باز شوند و شارش جریان عبوری از آن‌ها پتانسیل غشای نورون پس‌سیناپسی را تغییر می‌دهد و بسته به برانگیزنده یا بازدارنده بودن آن، پتانسیل غشای نورون پس‌سیناپسی افزایش یا کاهش می‌یابد.

^۱ synaptic vesicles

^۲ neurotransmitter



شکل ۱۶.۱: توالی رویدادهای دخیل در انتقال پیام عصبی در یک سیناپس شیمیایی [۱].

۵.۱ توصیف هاجکین-هاکسلی

در این بخش با استفاده از جریان‌های یونی و مدل بر مبنای رسانایی، دینامیک کانال‌های سدیمی و پتاسیمی و بستگی آن‌ها به پتانسیل غشا و معادلات حاکم بر آن را برابر توصیف هاجکین-هاکسلی از آزمایشات انجام شده بر آکسون ماهی مرکب را شرح می‌دهیم.

۱.۵.۱ جریان‌های یونی و رسانایی

از آن جایی که غشا، بارهای داخل و خارج سلول را از هم جدا می‌کند، نوریون مانند یک خازن عمل می‌کند که پتانسیل غشا V و ظرفیت آن C می‌باشد. پتانسیل تعادلی نرنست برای یون‌های مختلف را با E_{Cl} ، E_K ، E_{Na} نشان می‌دهیم. هنگامی که پتانسیل غشا برابر پتانسیل تعادلی یکی از یون‌ها شود، مثلاً E_K ، جریان خالص K^+ که با I_K نشان داده می‌شود برابر صفر است (تعریف پتانسیل تعادلی نرنست برای K^+). در غیر اینصورت جریان خالص K^+ بدینصورت متناسب با اختلاف پتانسیل است:

$$I_K = g_K(V - E_K). \quad (3.1)$$

که پارامتر مثبت g_K رسانایی برای یون K^+ و $(V - E_K)$ پتانسیل خالص موثر برای K^+ است.

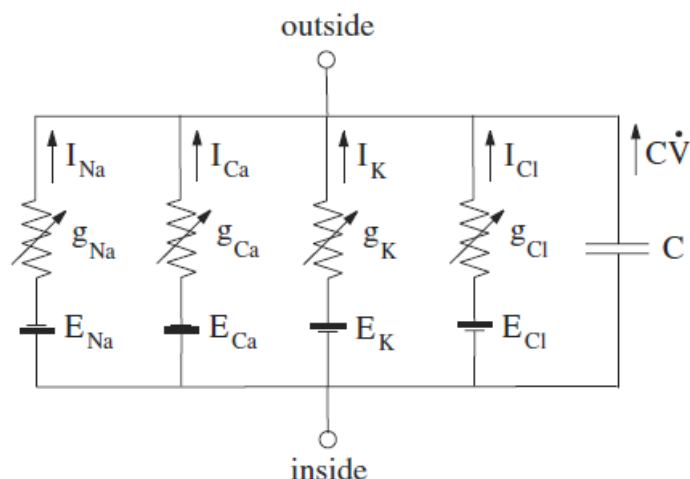
دیگر جریان‌های یونی^۱ مهم عبارتند از:

$$\begin{aligned} I_{Na} &= g_{Na}(V - E_{Na}), \\ I_{Ca} &= g_{Ca}(V - E_{Ca}), \\ I_{Cl} &= g_{Cl}(V - E_{Cl}). \end{aligned} \quad (4.1)$$

که به ترتیب سهم یون‌های سدیم، کلسیم و کلر را در جریان غشا نشان می‌دهند.

^۱ Ionic Currents

هنگامی که رسانایی^۱ ثابت است گفته می‌شود جریان اهمی است. بطور کلی جریان‌های یونی در نوروها غیر اهمی است زیرا که رسانایی ممکن است به زمان، پتانسیل غشا و غلظت پیام‌رسان‌ها بستگی داشته باشد.



شکل ۱۷.۱: مدار معادل بیان کننده یک تکه از غشای سلول.

۲.۵.۱ مدل بر مبنای رسانایی و مدار معادل

خواص الکتریکی غشا را بر حسب مدار معادل آن، مانند شکل ۱۷.۱ بیان می‌کنند. طبق قانون قانون کیرشهف، کل جریان عبوری از غشای یاخته I ، مجموع جریان خازنی $C\dot{V}$ و همه جریان‌های یونی است:

$$I = C\dot{V} + I_{Na} + I_K + I_{Ca} + I_{Cl}, \quad (5.1)$$

که $\dot{V} = dV/dt$ مشتق پتانسیل نسبت به زمان، C ظرفیت واحد سطح غشا و I جریان خارجی است. اگر هیچ چشمه جریان اضافی نظیر جریان سیناپسی، جریان آکسونی یا جریان تزریق شده از طریق الکتروود وجود نداشته باشد $I = 0$.

^۱ Conductance

این معادله به صورت رایج سیستم‌های دینامیکی اینگونه بیان می‌شود:

$$C\dot{V} = I - g_{Na}(V - E_{Na}) - g_K(V - E_K) - g_{Ca}(V - E_{Ca}) - g_{Cl}(V - E_{Cl}). \quad (6.1)$$

عموما پتانسیل غشا بین پتانسیل‌های تعادلی، بدینگونه محدود می‌شود:

$$E_K < E_{Cl} < V_{rest} < E_{Na} < E_{Ca}.$$

جریان رو به داخل و $I_{Na}, I_{Ca} > 0$ و $I_{Cl}, I_K < 0$ جریان رو به خارج غشا را نشان می‌دهند. جریان رو به داخل پتانسیل غشا را افزایش می‌دهد، یعنی آن را مثبت‌تر می‌کند (ناقطبی شدن^۱) در حالیکه جریان رو به خارج، پتانسیل غشا را کاهش می‌دهد، یعنی آن را منفی‌تر می‌کند (فراقطبی شدن^۲). قابل ذکر است که بدلیل منفی بودن بار یون کلر، I_{Cl} جریان رو به خارج نامگذاری شده است، اگرچه جریان یون کلر رو به داخل است؛ حرکت یون کلر به داخل، بار منفی به داخل غشا می‌آورد و مثل این است که بار مثبت داخل یاخته را ترک کرده باشد.

۳.۵.۱ کانال‌های دریچه‌دار حساس به پتانسیل

هنگامی که دریچه‌های یک کانال به پتانسیل حساس باشند آن کانال را کانال دریچه‌دار حساس به پتانسیل می‌نامند. دریچه‌ها به دو نوع دسته‌بندی می‌شوند: فعال‌کننده و غیرفعال‌کننده (شکل ۷.۱).

طبق رسم رایج شده از اواسط قرن بیستم توسط هاجکین-هاکسلی، احتمال اینکه یک دریچه‌ی فعال‌کننده در حالت باز باشد را با n برای K^+ و m برای Na^+ و احتمال اینکه یک دریچه‌ی غیرفعال‌کننده در حالت باز باشد را با h نشان می‌دهیم. نسبت کانال‌های باز در یک جمعیت برابر است با

$$p = m^a h^b.$$

^۱ depolarization

^۲ hyperpolarization

که a تعداد دریچه‌های فعال‌کننده و b تعداد دریچه‌های غیرفعال‌کننده‌ی هر کانال می‌باشند. برخی کانال‌ها دریچه‌ی غیرفعال‌کننده ندارند ($b = 0$) که در این حالت $p = m^a$. چنین کانال‌هایی غیرفعال نمی‌شوند و از اینرو جریان دائمی^۱ دارند. برعکس، کانال‌هایی که غیرفعال می‌شوند جریان زودگذر^۲ دارند.

کانال‌های دریچه‌دار حساس به پتانسیل پتاسیم

هر کانال پتاسیم شامل چهار دریچه‌ی مشابه است که هر دریچه می‌تواند باز یا بسته باشد. اگر هر چهار دریچه‌ی کانال پتاسیمی باز باشد گفته می‌شود آن کانال باز است. اگر احتمال باز بودن هر دریچه n باشد، احتمال باز بودن کانال پتاسیمی n^4 می‌باشد. اگر بیشینه‌ی رسانایی یک تکه از غشا-هنگامی که همه‌ی کانال‌های پتاسیمی باز باشند- را با $\overline{g_K}$ نشان دهیم، رسانایی یک تکه از غشا نسبت به یون پتاسیم برابر می‌شود با $\overline{g_K}n^4$ ، پس:

$$C\dot{V} = I - g_{Na}(V - E_{Na}) - \overline{g_K}n^4(V - E_K) - g_{Ca}(V - E_{Ca}) - g_{Cl}(V - E_{Cl}). \quad (7.1)$$

حال اگر احتمال گذار از حالت بسته به باز را با α_n و احتمال گذار از حالت باز به بسته را با β_n نشان دهیم (شکل ۱۸.۱)، خواهیم داشت:

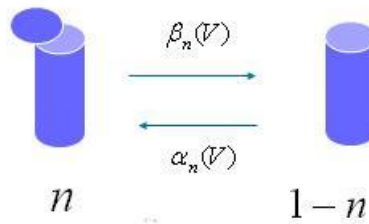
$$n(t + \Delta t) = n(t) - \beta_n \Delta t (n(t)) + \alpha_n \Delta t (1 - n(t)),$$

$$(n(t + \Delta t) - n(t)) / \Delta t = \alpha_n (1 - n(t)) - \beta_n n(t), \quad \text{و داریم:}$$

$$dn/dt = -(\alpha_n + \beta_n)n + \alpha_n, \quad \text{پس:}$$

^۱ persistent current

^۲ transient current



شکل ۱۸.۱: گذار از حالت‌های باز و بسته دریچه‌های کانال‌های پتاسیمی

آنگاه:

$$(1/(\alpha_n + \beta_n))(dn/dt) = -n + (\alpha_n/(\alpha_n + \beta_n)),$$

بنابراین به معادلات زیر می‌رسیم:

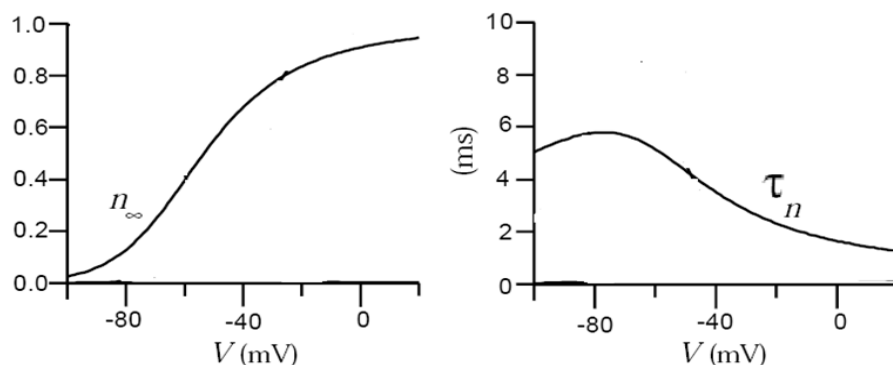
$$\tau_n(dn/dt) = -n + n_\infty, \tau_n = 1/(\alpha_n + \beta_n), n_\infty = \alpha_n/(\alpha_n + \beta_n), \quad (۸.۱)$$

که نرخ تغییرات با عکس ثابت زمانی $(1/\tau_n)$ متناسب است و حالت نهایی n_∞ است که:

$$\frac{dn}{dt} \rightarrow 0 \Rightarrow n \rightarrow n_\infty.$$

ثابت زمانی و نرخ تغییرات حالت کانال‌های پتاسیمی طبق مدل هاجکین-هاکسلی بدینگونه می‌باشد:

$$\begin{aligned} \tau_n(dn/dt) &= -n + n_\infty, \tau_n = 1/(\alpha_n + \beta_n), n_\infty = \alpha_n/(\alpha_n + \beta_n), \\ \alpha_n &= (0.1 - 0.1V)/(e^{(1-0.1V)} - 1), \\ \beta_n &= 0.125e^{(-V/80)}, \end{aligned} \quad (۹.۱)$$



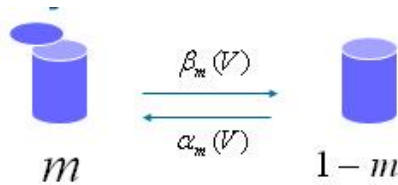
شکل ۱۹.۱: بستگی پارامترهای دینامیکی کانال‌های پتاسیمی به پتانسیل غشا.

کانال‌های دریچه دار حساس به پتانسیل سدیم

کانال سدیمی سه دریچه‌ی مشابه فعال‌کننده (تند) و یک دریچه‌ی غیرفعال‌کننده (کند) دارد که هر دریچه می‌تواند باز یا بسته باشد. اگر همه‌ی چهار دریچه‌ی کانال سدیمی باز باشد آن کانال باز است. اگر احتمال باز بودن هر دریچه‌ی تند m باشد و احتمال باز بودن هر دریچه‌ی کند h باشد، احتمال باز بودن کانال سدیمی m^3h می‌شود. اگر بیشینه‌ی رسانایی یک تکه از غشا-هنگامی که همه‌ی کانال‌های سدیمی باز باشند- را با \bar{g}_{Na} نشان دهیم، رسانایی یک تکه از غشا نسبت به یون پتاسیم برابر می‌شود با $\bar{g}_{Na}m^3h$ پس:

$$C\dot{V} = I - \bar{g}_{Na}m^3h(V - E_{Na}) - \bar{g}_K n^4(V - E_K) - g_{Ca}(V - E_{Ca}) - g_{Cl}(V - E_{Cl}). \quad (10.1)$$

حال اگر برای دریچه‌ی فعال سدیمی، احتمال گذار از حالت بسته به باز را با α_m و احتمال گذار از حالت باز به بسته را با β_m نشان دهیم (شکل ۲۰.۱)، خواهیم داشت:



شکل ۲۰.۱: گذار از حالت‌های باز و بسته در دریچه‌های فعال کانال‌های سدیمی.

$$\tau_m(dm/dt) = -m + m_\infty, \tau_m = 1/(\alpha_m + \beta_m), m_\infty = \alpha_m/(\alpha_m + \beta_m), \quad (11.1)$$

که نرخ تغییرات متناسب است با عکس ثابت زمانی $(1/\tau_m)$ و حالت نهایی m_∞ است که:

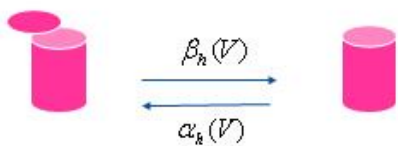
$$\frac{dm}{dt} \rightarrow 0 \Rightarrow m \rightarrow m_\infty.$$

و اگر برای دریچه‌های غیرفعال سدیمی، احتمال گذار از حالت بسته به باز را با α_h و احتمال گذار از حالت باز به بسته را با β_h نشان دهیم (شکل ۲۱.۱)، خواهیم داشت:

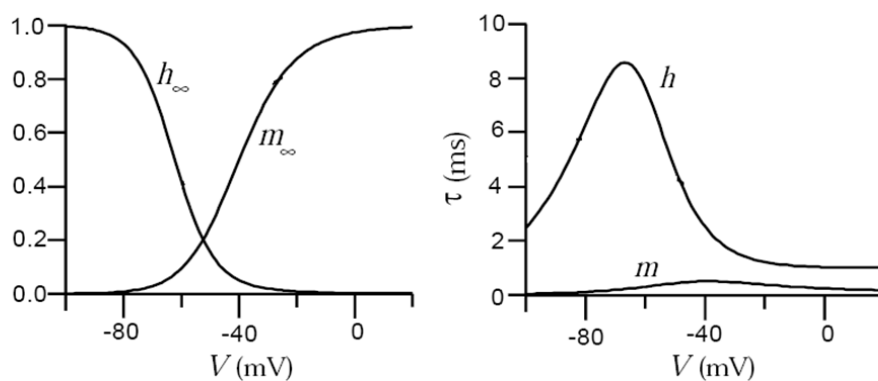
$$\tau_h(dh/dt) = -h + h_\infty, \tau_h = 1/(\alpha_h + \beta_h), h_\infty = \alpha_h/(\alpha_h + \beta_h), \quad (12.1)$$

که نرخ تغییرات با عکس ثابت زمانی $(1/\tau_h)$ متناسب است و حالت نهایی h_∞ است که:

$$\frac{dh}{dt} \rightarrow 0 \Rightarrow h \rightarrow h_\infty.$$



شکل ۲۱.۱: گذار از حالت‌های باز و بسته در دریچه‌های غیرفعال کانال‌های سدیمی.



شکل ۲۲.۱: بستگی پارامترهای دینامیکی کانال‌های سدیمی به پتانسیل غشا.

ثابت زمانی و نرخ تغییرات حالت کانال‌های سدیمی طبق مدل هاجکین-هاکسلی بدینگونه می باشد:

$$\begin{aligned} \alpha_m(V) &= (2.5 - 0.1V) / (e^{(2.5-0.1V)} - 1) \\ \beta_m(V) &= 4e^{-(V/18)} \\ \alpha_h(V) &= 0.07e^{-(V/20)} \\ \beta_h(V) &= 1 / (e^{(3-0.1V)} + 1) \end{aligned} \quad (13.1)$$

معادلات هاجکین-هاکسلی

معادلات کامل هاجکین-هاکسلی و بستگی پارامترهای دینامیکی کانال‌های سدیمی و پتاسیمی بدینگونه

می باشند [۳، ۲]:

$$\tau_n(dn/dt) = -n + n_\infty, \tau_n = 1/(\alpha_n + \beta_n), n_\infty = \alpha_n/(\alpha_n + \beta_n)$$

$$\tau_m(dm/dt) = -m + m_\infty, \tau_m = 1/(\alpha_m + \beta_m), m_\infty = \alpha_m/(\alpha_m + \beta_m) \quad (14.1)$$

$$\tau_h(dh/dt) = -h + h_\infty, \tau_h = 1/(\alpha_h + \beta_h), h_\infty = \alpha_h/(\alpha_h + \beta_h)$$

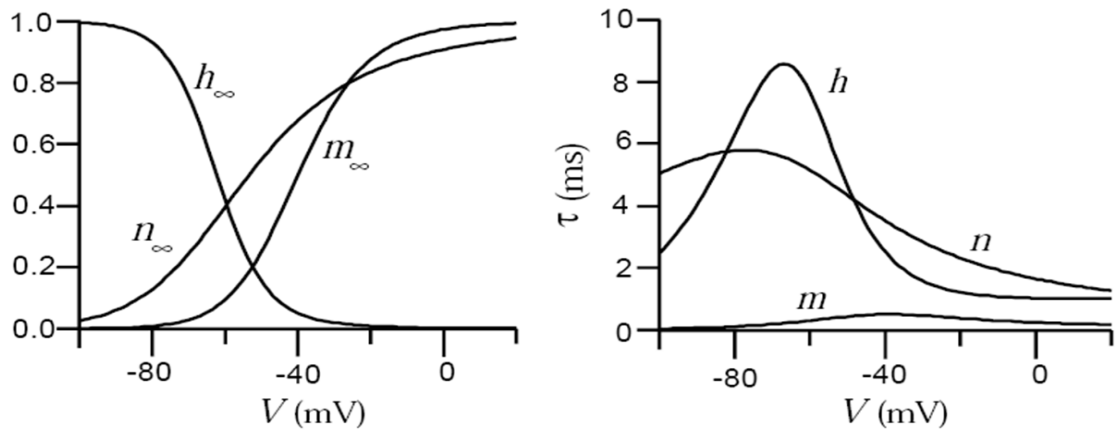
و

$$\alpha_n(V) = (0.1 - 0.01V)/(e^{(1-0.1V)} - 1), \beta_n(V) = 0.125e^{-(V/80)}$$

$$\alpha_m(V) = (2.5 - 0.1V)/(e^{(2.5-0.1V)} - 1), \beta_m(V) = 4e^{-(V/18)}$$

(15.1)

$$\alpha_h(V) = 0.07e^{-(V/20)}, \beta_h(V) = 1/(e^{(3-0.1V)} + 1)$$



شکل ۲۳.۱: مقایسه بستگی پارامترهای دینامیکی کانال‌های سدیمی و پتاسیمی به پتانسیل غشا.

فصل دوم

سیستم‌های دینامیکی دوبعدی

در این فصل روش تحلیل فضای فاز^۱ سیستم‌های دوبعدی را معرفی می‌کنیم. بیشتر مفاهیم را با استفاده از مدل $I_{Na,p} + I_K$ که در شکل ۱.۲ نشان داده شده است ارایه می‌نماییم [۲]:

$$C\dot{V} = I - g_L(V - E_L) - g_{Na}m_\infty(V)(V - E_{Na}) - g_Kn(V - E_K), \quad (۱.۲)$$

$$\dot{n} = \frac{(n_\infty(V) - n)}{\tau(V)}, \quad (۲.۲)$$

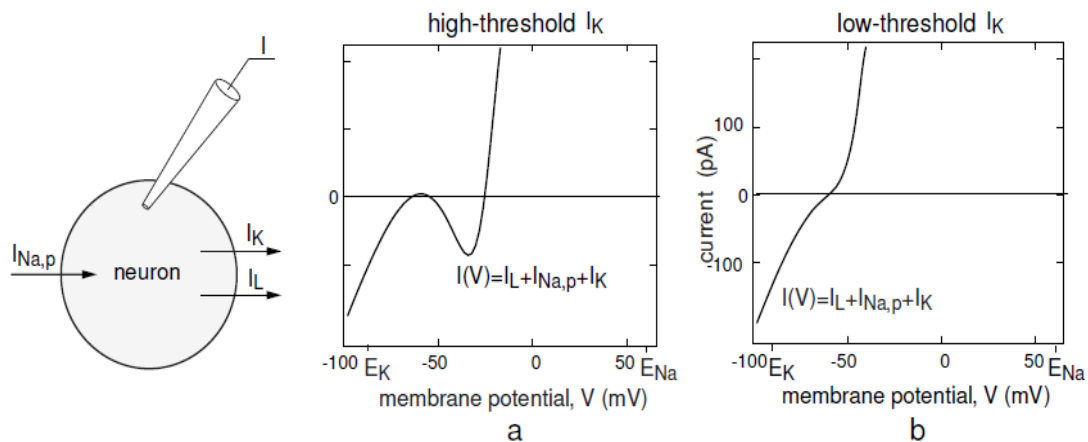
که شامل جریان نشتی^۲ I_L ، جریان دائمی^۳ سدیمی $I_{Na,p}$ با دینامیک فعالسازی آنی و جریان دائمی نسبتاً کندتر پتاسیم I_K ، با آستانه بالا (شکل ۱.۲a) یا آستانه پایین (شکل ۱.۲b) می‌باشد.

هر حالت مدل $I_{Na,p} + I_K$ یک بردار دوبعدی $(V, n) \in \mathbb{R}^2$ در فضای فاز \mathbb{R}^2 می‌باشد. انواع جدیدی

^۱ phase portrait

^۲ leak current

^۳ persistent current



شکل ۱.۲: مدل $I_{Na,p} + I_K$ (معادله ۱.۲ و ۲.۲). پارامترها در (a) عبارتند از: $I = 0$, $C = 1$, مقدار $m_\infty(V) = 1/(1 + \exp((V_{1/2} - V)/k))$, $g_K = 10$, $g_{Na} = 20$, $g_L = 8$, $E_L = -80_{mV}$, $E_{Na} = 60_{mV}$, $\tau(V) = 1$ و $k = 5$ و $V_{1/2} = -25$ و مقدار $n_\infty(V)$ و $k = 15$ و $V_{1/2} = -20$ و $E_K = -90_{mV}$. پارامترها در (b) مشابه (a) است به جز: $E_L = -78_{mV}$ و برای $n_\infty(V)$: $V_{1/2} = -45$ [۲].

از نقاط تعادل^۱، مدارها^۲ و دوشاخگی‌ها^۳ در صفحه فاز \mathbb{R}^2 می‌تواند وجود داشته باشد که در خط فاز \mathcal{R} (برای سیستم‌های یک بعدی) وجود ندارد. بیشتر ویژگی‌های جالب دینامیک یک نرون را می‌توان با استفاده از سیستم‌های دینامیکی دوبعدی توضیح داد. این مدل (معادله ۱.۲ و ۲.۲)، از بسیاری جنبه‌ها شبیه مدل معروف $I_{Ca} + I_K$ است که توسط موریس و لکار^۴ در سال ۱۹۸۱ ارائه شد و پتانسیل غشا را در بافت ماهیچه غول پیکر صدف بارناکل^۵ توصیف می‌کند [۴].

^۱ equilibria

^۲ orbits

^۳ bifurcations

^۴ Morris and Lecar

^۵ Barnacle giant muscle fiber

۱.۲ میدان برداری مسطح

سیستم دینامیکی دوبعدی که سیستم مسطح^۱ نیز نامیده می‌شود را می‌توان بدینگونه نمایش داد:

$$\dot{x} = f(x, y), \quad (۳.۲)$$

$$\dot{y} = g(x, y),$$

که توابع f و g متغیر حالت^۲ دوبعدی $(x(t), y(t))$ را توصیف می‌کند. برای هر نقطه‌ی (x_0, y_0) در صفحه فاز^۳، بردار $(f(x_0, y_0), g(x_0, y_0))$ جهت تغییر متغیر حالت را نشان می‌دهد. برای مثال $f(x_0, y_0)$ منفی و $g(x_0, y_0)$ مثبت اشاره به کاهش $x(t)$ و افزایش $y(t)$ در این نقاط معین دارد. از آنجایی که هر نقطه در صفحه فاز (x, y) بردار (f, g) مربوط به خودش را دارد، گفته می‌شود که سیستم **۳.۲** یک میدان برداری را در صفحه تعریف می‌کند (شکل ۲.۲). بنابراین میدان برداری جهت حرکت از هر نقطه در صفحه فاز را تعیین می‌کند؛ بسته به اینکه کجا هستید، میدان برداری به شما می‌گوید کجا می‌روید!

در اینجا چند مثال ساده ارایه می‌کنیم. سیستم دوبعدی

$$\dot{x} = 1,$$

$$\dot{y} = 0,$$

یک میدان برداری ثابت افقی را نشان می‌دهد (شکل ۲.۲a)، زیرا به هر نقطه یک بردار افقی $(1, 0)$

نسبت داده می‌شود (در شکل فقط تعداد کمی از بردارها ترسیم شده است). بطور مشابه سیستم

$$\dot{x} = 0,$$

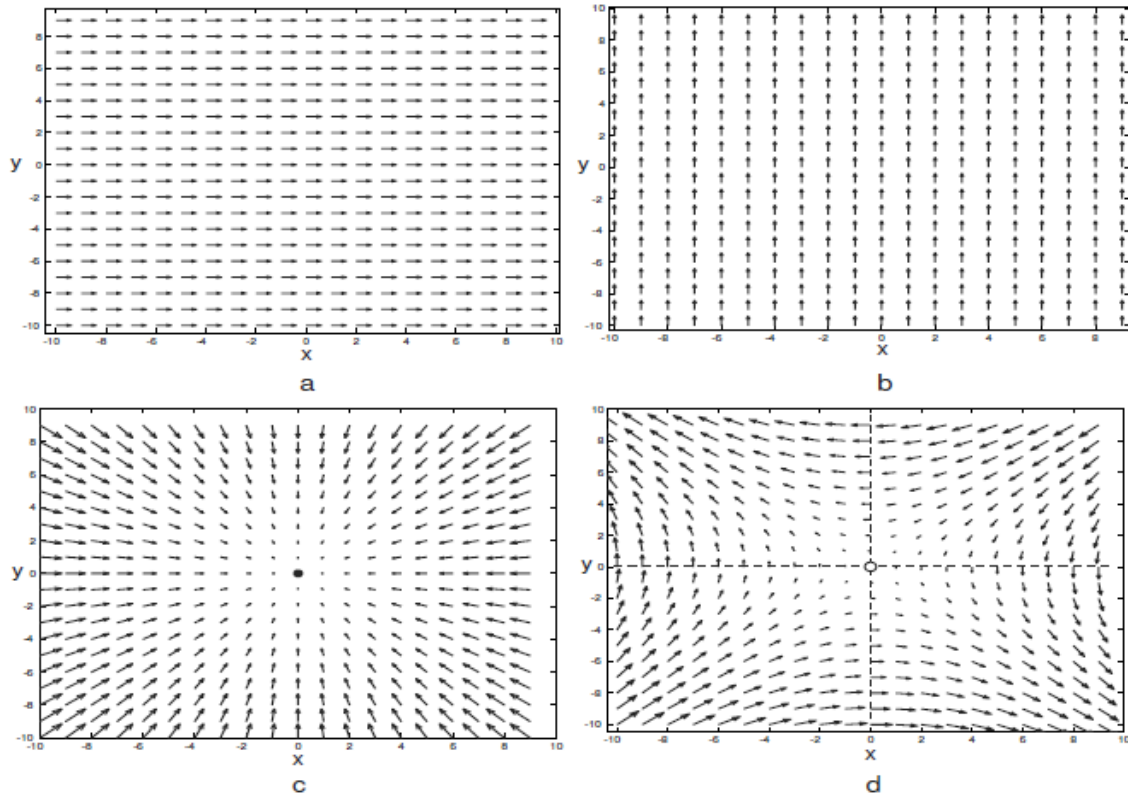
$$\dot{y} = 1,$$

یک میدان برداری ثابت عمودی (شکل ۲.۲b) را نشان می‌دهد.

^۱ Planar Vector Fields

^۲ state variable

^۳ phase plane



شکل ۲.۲: مثالهایی از میدان برداری.

سیستم

$$\dot{x} = -x,$$

$$\dot{y} = -y,$$

یک میدان برداری مانند شکل ۲.۲c را نشان می‌دهد که در آن همه بردارها به سمت مبدا هستند،

و سیستم

$$\dot{x} = -y,$$

$$\dot{y} = -x,$$

یک میدان برداری زینی^۱ را نشان می‌دهد (شکل ۲.۲d).

^۱ saddle vector field

بطور خلاصه میدان برداری اطلاعات هندسی درباره تحول متغیرهای حالت سیستم ارایه می‌دهد. برای مثال میدان برداری نشان داده شده در شکل ۲.۲d در قسمت پایینی صفحه در جهت راست و در قسمت بالایی صفحه در جهت چپ است. بنابراین وقتی که $y < 0$ متغیر $x(t)$ افزایش و وقتی $y > 0$ کاهش می‌یابد.

۱.۱.۲ نول کلاین‌ها

مجموعه‌ای از نقاطی که تغییرات میدان برداری در آن‌ها افقی است نول کلاین^۱ x نامیده می‌شود و بوسیله معادله $f(x, y) = 0$ تعریف می‌شوند. در هر نقطه‌ی واقع بر نول کلاین x ، مقدار x نه کاهش می‌یابد و نه افزایش، زیرا $\dot{x} = 0$.

نول کلاین y صفحه‌ی فاز را به دو ناحیه تقسیم می‌کند که در آن y در دو جهت مخالف هم حرکت می‌کند. بطور مشابه نول کلاین y بوسیله معادله $g(x, y) = 0$ تعریف می‌شود و به مجموعه نقاطی اشاره دارد که در آن تغییرات میدان برداری عمودی است. این نول کلاین هم صفحه‌ی فاز را به دو ناحیه تقسیم می‌کند که در آن y نه افزایش می‌یابد و نه کاهش. پس نول کلاین x و y صفحه‌ی فاز را به چهار ناحیه‌ی مختلف تقسیم می‌کنند: a x و y هر دو افزایش می‌یابند، b x و y هر دو کاهش می‌یابند، c x افزایش و y کاهش می‌یابد و d x کاهش و y افزایش می‌یابد.

هر نقطه‌ای که محل برخورد نول کلاین‌هاست، نقطه تعادل^۲ نامیده می‌شود. زیرا در آن نقطه داریم:

$$\dot{x} = \dot{y} = 0 \text{ و } f(x, y) = g(x, y) = 0$$

به عنوان مثال در شکل ۲.۲d نول کلاین x خط افقی $y = 0$ است زیرا با قراردادن $\dot{x} = 0$ به دست می‌آید: $y = 0$ ، و نول کلاین y خط عمودی $x = 0$ زیرا با قراردادن $\dot{y} = 0$ به دست می‌آید: $x = 0$.

^۱ Nullcline

^۲ equilibrium point

این نول کلایین‌ها در شکل با خط چین نشان داده شده‌اند. محل تقاطع نول کلایین x و y در این سیستم یعنی نقطه‌ی $(0, 0)$ ، نقطه تعادل است.

به عنوان یک مثال دیگر نول کلایین‌های مدل $I_{Na,p} + I_K$ را مشخص می‌کنیم. نول کلایین v با مساوی صفر قرار دادن معادله ۱.۲ به دست می‌آید:

$$I - g_L(V - E_L) - g_{Na}m_\infty(V - E_{Na}) - g_K n(V - E_K) = 0,$$

که از آن بدست می‌آید:

$$n = \frac{I - g_L(V - E_L) - g_{Na}m_\infty(V - E_{Na})}{g_K(V - E_K)},$$

و نول کلایین n با مساوی صفر قرار دادن معادله ۲.۲ بدست می‌آید:

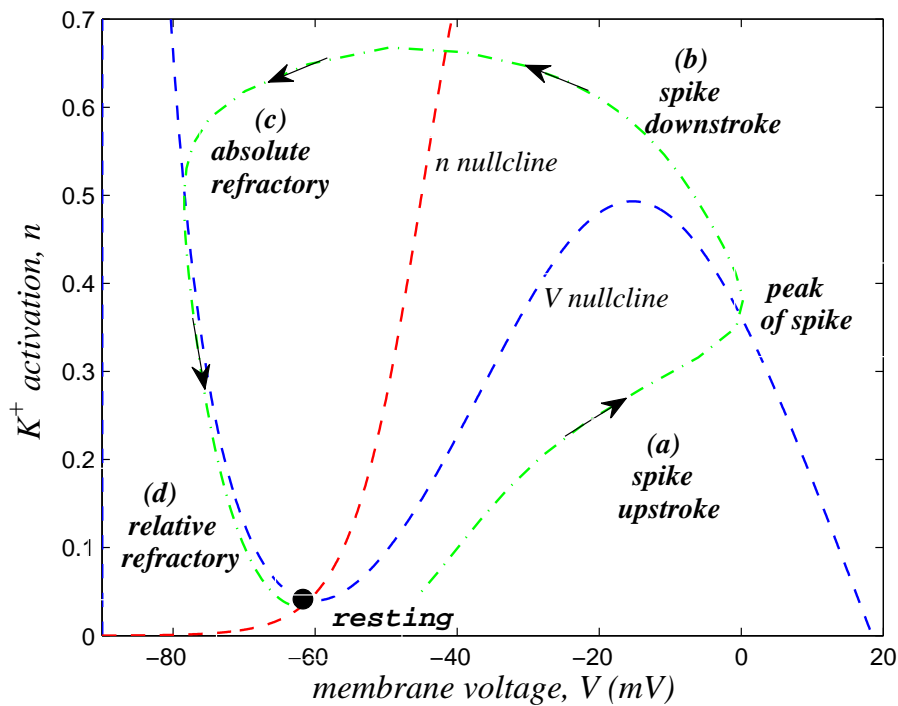
$$n_\infty(V) - n = 0 \Rightarrow n = n_\infty(V).$$

به وضوح در شکل ۳.۲ می‌توان دید که چگونه نول کلایین V و نول کلایین n صفحه فاز را به چهار ناحیه تقسیم می‌کنند که در هر ناحیه میدان برداری یک جهت متفاوت دارد: a و V هر دو افزایش می‌یابند؛ هر دو جریان سدیم و پتاسیم فعال‌اند و منجر به فرارفت^۱ پتانسیل کنش می‌شوند. b کاهش می‌یابد اما n همچنان افزایش می‌یابد؛ جریان سدیم غیرفعال می‌شود اما جریان کندتر پتاسیم همچنان فعال است که منجر به فرونشست^۲ پتانسیل کنش می‌شود. c و V هر دو کاهش می‌یابند؛ هر دو جریان سدیم و پتاسیم غیرفعال می‌شوند و این منجر به دوره بازیابی مطلق^۳ می‌شود. d افزایش می‌یابد اما n همچنان کاهش می‌یابد؛ فعال شدن جزئی جریان سدیم همراه با غیرفعال شدن بیشتر جریان پتاسیم

^۱ upstroke

^۲ downstroke

^۳ absolute refractory period



شکل ۳.۲: نول کلاین‌های مدل $I_{Na,p} + I_K$ (معادله ۱.۲ و ۲.۲) با جریان پتاسیم-با آستانه پایین (شکل ۱.۲b).

منجر به دوره‌ی بازبایی نسبی^۱ می‌شود که این دوره‌ی تحریک پذیری است^۲، یعنی نوروں آماده تولید پتانسیل کنش بعدی است. نقطه تقاطع نول کلاین V و نول کلاین n ، نقطه‌ی تعادل سیستم متناظر با حالت استراحت است.

^۱ relative refractory period

^۲ excitability

۲.۱.۲ مسیرها در فضای فاز

یک تابع برداری $(x(t), y(t))$ یک جواب برای سیستم دوبعدی

$$\dot{x} = f(x, y),$$

$$\dot{y} = g(x, y),$$

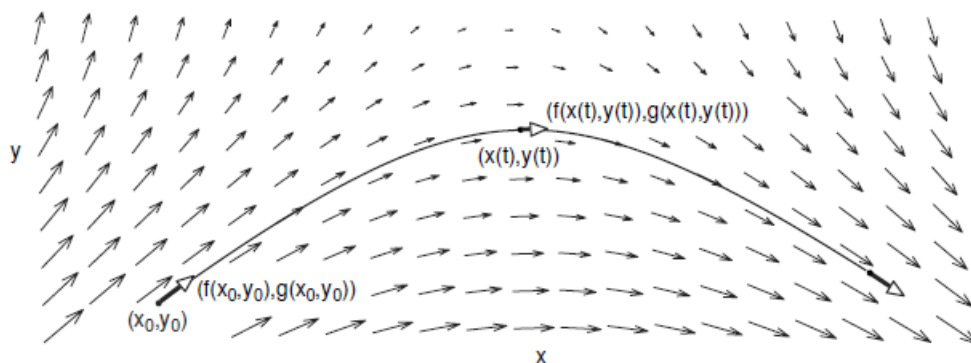
است که شرایط اولیه آن $(x(0), y(0)) = (x_0, y_0)$ می باشد و در هر لحظه $t \geq 0$:

$$\frac{dx(t)}{dt} = f(x(t), y(t)),$$

$$\frac{dy(t)}{dt} = g(x(t), y(t)).$$

این جواب یک تفسیر هندسی ساده دارد: یک جواب، یک منحنی در صفحه فاز \mathbb{R}^2 است که بر میدان برداری مماس می باشد. چنین منحنی را در صفحه فاز یک مسیر^۱ یا یک مدار^۲ می نامند (شکل ۴.۲).

می توان اینگونه تصور کرد که میدان برداری مانند یک جریان از یک سیال است و یک جواب سیستم دقیقاً مانند مسیر یک ذره کوچک افتاده در یک نقطه‌ی معین اولیه است که بوسیله سیال حمل می شود.



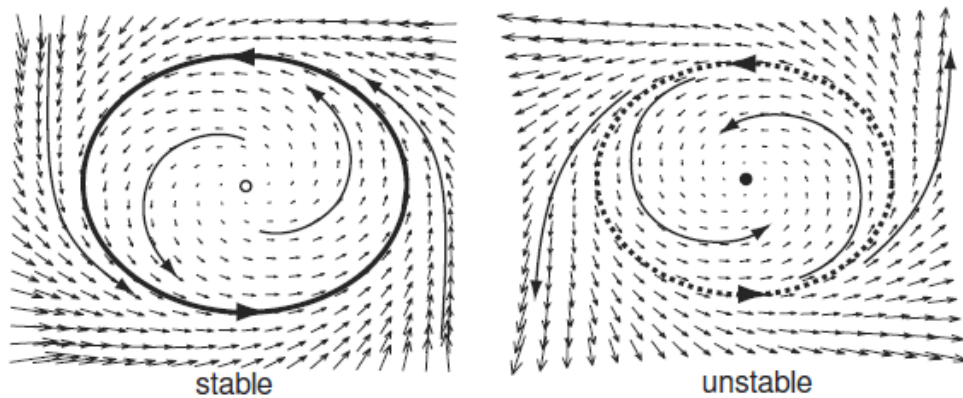
شکل ۴.۲: جواب‌ها، مسیرهای مماس بر میدان برداری‌اند.

^۱ trajectory

^۲ orbit

۳.۱.۲ کران چرخه‌ها

مسیری را که در فضای فاز یک حلقه بسته ایجاد کند، مسیر دوره‌ای^۱ یا مدار دوره‌ای^۲ می‌نامند. مسیر دوره‌ای می‌تواند یک مسیر مجزا (شکل ۵.۲) یا عضوی از یک خانواده پیوسته^۳ از مسیرهای دوره‌ای (شکل ۷.۲ چپ) باشد. مسیر دوره‌ای مجزا یک کران چرخه^۴ نامیده می‌شود.



شکل ۵.۲: کران چرخه‌ها.

وجود کران چرخه یکی از مهمترین ویژگی‌های سیستم دوبعدی \mathbb{R}^2 است که در \mathbb{R} وجود ندارد. اگر نقطه‌ی اولیه بر روی کران چرخه واقع باشد، جواب $(x(t), y(t))$ همیشه بر روی چرخه می‌ماند و سیستم حرکت دوره‌ای خواهد داشت، بدین معنی که برای همه‌ی t ها:

$$x(t) = x(t + T), \quad y(t) = y(t + T).$$

با شرایط اولیه‌ی به قدر کافی نزدیک چرخه، اگر مسیر سیستم در فضای فاز به ازای $t \rightarrow \infty$ ، به چرخه نزدیک شود، کران چرخه بصورت مجانبی پایدار^۵ نامیده می‌شود. کران چرخه‌ی بصورت مجانبی

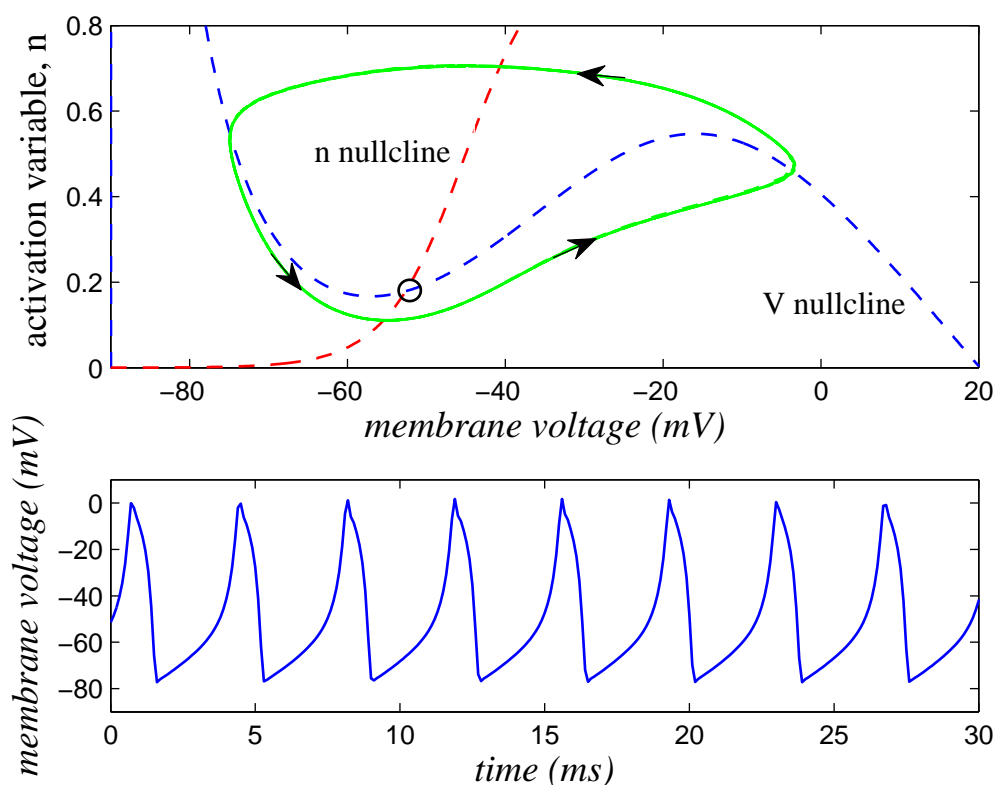
^۱ periodic trajectory

^۲ periodic orbit

^۳ continuum

^۴ Limit Cycles

^۵ asymptotically stable



شکل ۶.۲: کران چرخه‌ی پایدار در مدل $I_{Na,p} + I_K$ با جریان پتاسیم-با آستانه پایین به ازای جریان خارجی $I = 40$.

پایدار، کران چرخه‌ی جاذب^۱ نیز نامیده می‌شود زیرا که همه مسیرهای نزدیکش را جذب می‌کند (شکل ۵.۲ چپ). کران چرخه نشان داده شده در شکل ۶.۲ نیز جاذب است که متناظر با تولید پتانسیل کنش دوره‌ای برای مدل $I_{Na,p} + I_K$ است. کران چرخه‌ی ناپایدار (شکل ۵.۲ راست) کران چرخه‌ی دافع^۲ نیز نامیده می‌شود، زیرا که همه‌ی مسیرهای نزدیکش را دفع می‌کند. توجه به این نکته ضروری است که همیشه حداقل یک نقطه تعادل درون هر کران چرخه وجود دارد.

^۱ attractor limit cycle

^۲ repeller limit cycle

۲.۲ تعادل

یک گام مهم در تحلیل هر سیستم دینامیکی یافتن نقاط تعادل^۱ سیستم است. نقطه (x, y) را که در آن

$$f(x, y) = 0,$$

$$g(x, y) = 0,$$

است یک نقطه‌ی تعادل سیستم است. نقطه‌ی تعادل محل برخورد نول کلاین هاست. اگر نقطه‌ی اولیه‌ی (x_0, y_0) نقطه‌ی تعادل باشد آن‌گاه $\dot{x} = 0$ و $\dot{y} = 0$ و سیستم برای همیشه در نقطه‌ی تعادل می‌ماند بطوریکه برای $t \geq 0$:

$$x(t) = x_0, \quad y(t) = y_0.$$

اگر نقطه‌ی اولیه نزدیک نقطه‌ی تعادل باشد، آن‌گاه مسیر در فضای فاز بسته به پایداری نقطه‌ی تعادل به آن نزدیک شده یا از آن دور می‌شود.

از دیدگاه زیستی، هر نقطه‌ی تعادل یک مدل نورونی متناظر با ریشه‌ی منحنی $I - V$ است. مثلاً منحنی برای مدل $I_{Na,p} + I_K$ با جریان پتاسیم-با آستانه‌ی بالا سه ریشه دارد (شکل ۱.۲a)، از اینرو سه نقطه تعادل حدود -65_{mv} و -56_{mv} و -28_{mv} دارد. برعکس منحنی $I - V$ همان مدل با جریان پتاسیم-با آستانه پایین تنها یک ریشه دارد (شکل ۱.۲b)، از اینرو تنها یک نقطه‌ی تعادل دارد که حدود -61_{mv} است.

^۱ Equilibria

۱.۲.۲ پایداری نقاط تعادل

اگر همه مسیرهایی که به قدر کافی نزدیک یک نقطه تعادل آغاز می‌شوند به ازای $t \geq 0$ نزدیک آن باقی بمانند، آن نقطه تعادل، پایدار^۱ است. اگر علاوه بر این به ازای $t \rightarrow \infty$ همه‌ی مسیرها به نقطه‌ی تعادل نزدیک شوند، نقطه‌ی تعادل به صورت مجانبی پایدار است (شکل ۲.۲c).

هنگامی که نرخ همگرا شدن به نقطه‌ی تعادل به صورت نمایی یا سریع‌تر از آن باشد گفته می‌شود آن نقطه تعادل به صورت نمایی پایدار است. قابل ذکر است که پایداری متضمن بصورت مجانبی پایدار بودن نیست، مثلاً همه‌ی نقاط تعادل در شکل ۷.۲ پایدارند اما به صورت مجانبی پایدار نیستند. گاهی به آن‌ها به عنوان به پایداری خنثی^۲ اشاره می‌شود.

یک نقطه تعادل اگر پایدار نباشد، ناپایدار نامیده می‌شود. به عبارت دیگر اگر همه‌ی مسیرهای اطراف نقطه‌ی تعادل از آن دور شوند آن‌گاه نقطه‌ی تعادل، ناپایدار است. برای ناپایداری کافی است که حداقل یک مسیر داشته باشیم که از آن نقطه‌ی تعادل دور شود. مهم نیست که این مسیر چقدر به نقطه‌ی تعادل نزدیک باشد. بطور مثال در شکل ۸.۲b هر مسیری که از ناحیه‌ی سایه‌دار (حوزه پایداری^۳) شروع می‌شود به نقطه تعادل نزدیک می‌شود در حالیکه هر مسیری که از ناحیه‌ی سفید رنگ شروع می‌شود از آن دور می‌شود، بدون اینکه مهم باشد نقطه‌ی شروع چقدر به نقطه‌ی تعادل نزدیک باشد.

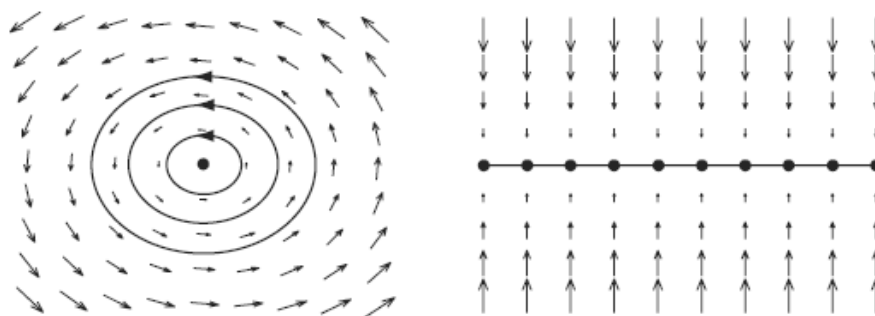
۲.۲.۲ تحلیل خطی موضعی

بر خلاف سیستم‌های یک بعدی، پایداری نقطه‌ی تعادل را نمی‌توان از شیب منحنی $I - V$ استنباط کرد. بطور مثال نقطه‌ی تعادل حدود -28_{mv} در شکل ۱.۲a ناپایدار است اگرچه حتی شیب منحنی

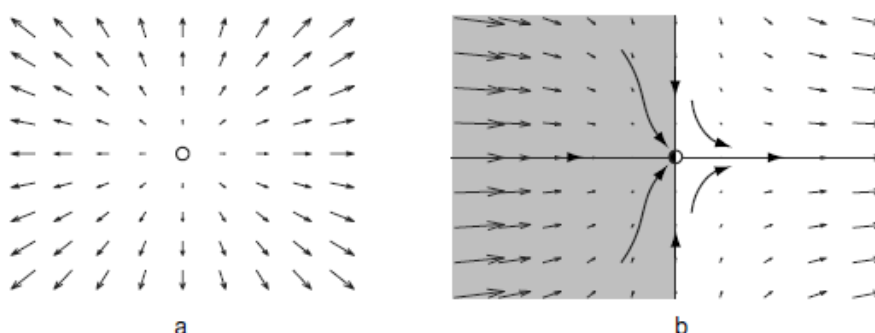
^۱ stable equilibria

^۲ neutrally stable

^۳ basin of attraction



شکل ۷.۲: تعادل پایدار خنثی که در آن‌ها برخی از مسیرها نه به تعادل همگرا می‌شوند نه از آن دور می‌شوند.



شکل ۸.۲: تعادل‌های ناپایدار.

در $I - V$ مثبت است. برای مشخص کردن پایداری یک نقطه‌ی تعادل در سیستم‌های دوبعدی نیاز به مشاهده رفتار میدان برداری در همسایگی‌های نزدیک آن می‌باشد. اما اغلب مشاهده دیداری رفتار میدان برداری نمی‌تواند نتیجه قطعی درباره پایداری نقطه‌ی تعادل دهد (شکل ۳.۲ یا ۶.۲). در این موارد نیاز به بررسی خطی موضعی حوزه پایداری^۱ نقطه‌ی تعادل در میدان برداری است.

یک سیستم دینامیکی دوبعدی در نظیر بگیرید:

$$\dot{x} = f(x, y), \quad (4.2)$$

$$\dot{y} = g(x, y), \quad (5.2)$$

^۱ local linear analysis

که یک نقطه‌ی تعادل مانند (x_0, y_0) دارد. توابع خطی f و g را می‌توان در نزدیکی نقطه‌ی تعادل بدینگونه خطی ساخت:

$$f(x, y) = a(x - x_0) + b(y - y_0) + \text{H.O.T.},$$

$$g(x, y) = c(x - x_0) + d(y - y_0) + \text{H.O.T.},$$

که جملات مرتبه بالاتر (H.O.T.) شامل $(x - x_0)^2$ ، $(x - x_0)(y - y_0)$ ، $(x - x_0)^3$ و نظایر آن می‌باشد و:

$$a = \frac{\partial f}{\partial x}(x_0, y_0),$$

$$b = \frac{\partial f}{\partial y}(x_0, y_0),$$

$$c = \frac{\partial g}{\partial x}(x_0, y_0),$$

$$d = \frac{\partial g}{\partial y}(x_0, y_0),$$

که مشتقات جزئی توابع f و g نسبت به متغیرهای حالت x و y در نقطه‌ی تعادل (x_0, y_0) می‌باشند.

چگونگی پایداری نقطه‌ی تعادل در سیستم‌های دوبعدی را می‌توان با در نظر گرفتن سیستم خطی متناظر آن مشخص کرد:

$$\dot{u} = au + bw, \quad (6.2)$$

$$\dot{w} = cu + dw, \quad (7.2)$$

که $u = x - x_0$ و $w = y - y_0$ انحراف از تعادل اند و از جملات مرتبه بالاتر صرف نظر شده است.

می‌توان این سیستم را بدینگونه به شکل برداری نیز نوشت:

$$\begin{pmatrix} \dot{u} \\ \dot{w} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a & b \\ c & d \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u \\ w \end{pmatrix},$$

که ماتریس خطی سازی $L = \begin{pmatrix} a & b \\ c & d \end{pmatrix}$ ماتریس ژاکوبین^۱ سیستم در نقطه‌ی تعادل (x_0, y_0) نامیده می‌شود. توجه به این نکته ضروری است که ماتریس ژاکوبین در نقطه‌ی تعادل تعریف می‌شود و یک سیستم غیرخطی می‌تواند چند نقطه‌ی تعادل و از اینرو چند ماتریس ژاکوبین داشته باشد.

۳.۲.۲ ویژه‌مقادیر و ویژه‌بردارها

یک بردار غیر صفر V ویژه‌بردار^۲ ماتریس L متناظر با ویژه‌مقدار^۳ λ است اگر:

$$Lv = \lambda v.$$

ویژه‌مقادیرها نقش مهمی در تحلیل پایداری نقاط تعادل دارند. برای یافتن ویژه‌مقادیر یک ماتریس 2×2 مانند L باید معادله مشخصه‌ی آن حل شود:

$$\det \begin{pmatrix} a - \lambda & b \\ c & d - \lambda \end{pmatrix} = 0,$$

که می‌توان آن را به شکل چندجمله‌ای $(a - \lambda)(d - \lambda) - bc = 0$ نوشت و یا:

$$\lambda^2 - \tau\lambda + \Delta = 0$$

که

$$\tau = \text{tr}(L) = \lambda_1 + \lambda_2 = a + d,$$

^۱ Jacobian matrix

^۲ eigenvector

^۳ eigenvalue

و

$$\Delta = \det(L) = \lambda_1 \lambda_2 = ad - bc,$$

به ترتیب رد^۱ و دترمینان^۲ ماتریس L هستند. چنین چندجمله‌ای درجه دومی دو ریشه دارد:

$$\lambda_1, \lambda_2 = \frac{\tau \pm \sqrt{\tau^2 - 4\Delta}}{2},$$

که می‌تواند حقیقی ($\tau^2 - 4\Delta > 0$) یا موهومی ($\tau^2 - 4\Delta < 0$) باشد. بطور کلی یک ماتریس 2×2 ، دو ویژه‌مقدار با ویژه‌بردارهای مستقل از هم دارد و در این حالت یک جواب کلی از سیستم خطی بدین شکل می‌باشد:

$$\begin{pmatrix} u(t) \\ w(t) \end{pmatrix} = c_1 e^{\lambda_1 t} v_1 + c_2 e^{\lambda_2 t} v_2$$

که برای ویژه‌مقادیر حقیقی و موهومی برقرار است و c_1 و c_2 ثابت‌های وابسته به شرایط اولیه‌اند. هنگامی که هر دو ویژه‌مقدار (یا قسمت حقیقی آن‌ها) منفی باشند $u(t) \rightarrow 0$ و $w(t) \rightarrow 0$ یا $x(t) \rightarrow x_0$ و $y(t) \rightarrow y_0$ و این یعنی نقطه‌ی تعادل بصورت نمایی (و ازاینرو به صورت مجانبی) پایدار است. اگر حداقل یکی از ویژه‌مقادیر آن (یا قسمت حقیقی آن) مثبت باشد، نقطه‌ی تعادل ناپایدار است.

بطور قراردادی نقاط پایدار را با دایره‌های کوچک سیاه رنگ و نقاط ناپایدار را با دایره‌های کوچک سفید رنگ نشان می‌دهند.

^۱ trace

^۲ determinant

۴.۲.۲ هم ارزی موضعی

یک نقطه‌ی تعادل که ماتریس ژاکوبین آن ویژه مقدار غیر صفر یا ویژه مقداری با قسمت حقیقی غیر صفر داشته باشد، هذلولوی^۱ نامیده می‌شود. چنین نقطه‌ی تعادلی می‌تواند پایدار یا ناپایدار باشد.

نظریه‌ی هارتمن-گروبن^۲ بیان می‌کند که میدان برداری و از این رو دینامیک یک سیستم غیرخطی نظیر ۴.۲ و ۵.۲ در نزدیکی یک نقطه‌ی تعادل هذلولوی از نظر توپولوژیکی هم‌ارز سیستم خطی شده آن ۶.۲ و ۷.۲ می‌باشد [۵]. یعنی جملات مراتب بالاتر که در ۶.۲ و ۷.۲ نادیده گرفته شدند نقش مهمی در رفتار کیفی سیستم ندارند. بنابراین فهم و طبقه‌بندی هندسی میدان برداری سیستم‌های خطی یک توصیف جامع از همه رفتارهای سیستم‌های غیرخطی در نزدیکی نقطه‌ی تعادل هذلولوی مهیا می‌سازد. یک ویژه مقدار صفر یا یک ویژه مقدار با قسمت حقیقی صفر ($\tau^2 - 4\Delta = 0$) ناشی از این است که نقطه‌ی تعادل در آستانه دوشاخگی است (شکل ۸.۲b). چنین تعادلی غیرهذلولوی نامیده می‌شود. در این حالت تحلیل خطی نمی‌تواند پایداری و ناپایداری سیستم یک غیرخطی را در این نقطه مشخص کند، زیرا که در اینجا جملات مراتب بالاتر نقش مهمی در رفتار کیفی سیستم ایفا می‌کنند.

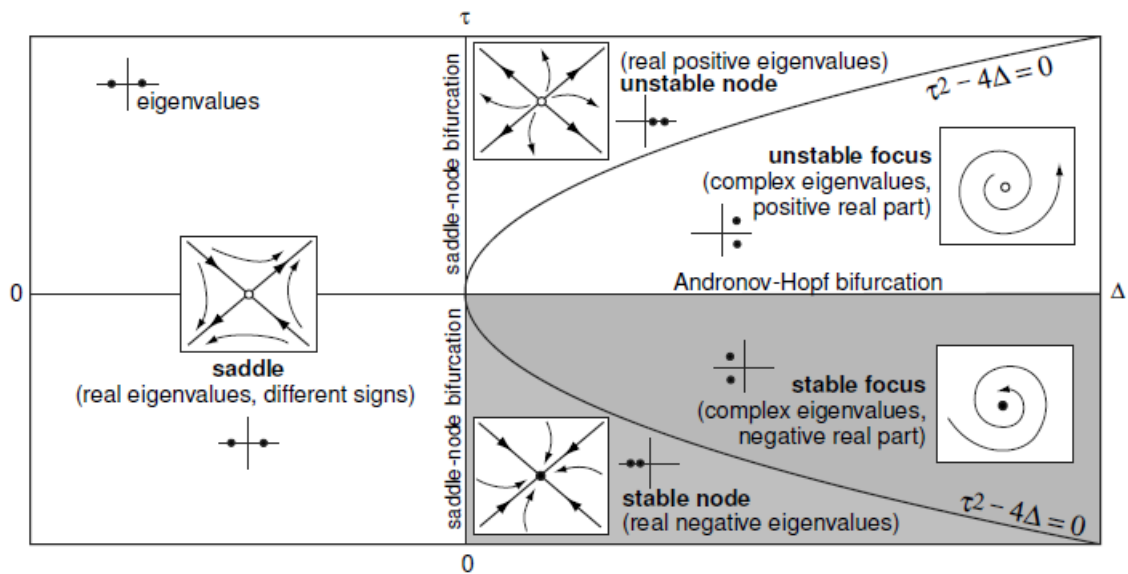
۵.۲.۲ کلاس‌بندی نقاط تعادل

همانگونه که در شکل ۹.۲ مشاهده می‌شود، ویژه‌مقدارها علاوه بر پایداری نقاط تعادل، هندسه میدان برداری در نزدیکی آن نقطه را نیز نشان می‌دهد.

سه دسته مهم نقاط تعادل وجود دارد:

^۱ hyperbolic

^۲ Hartman-Grobman theorem



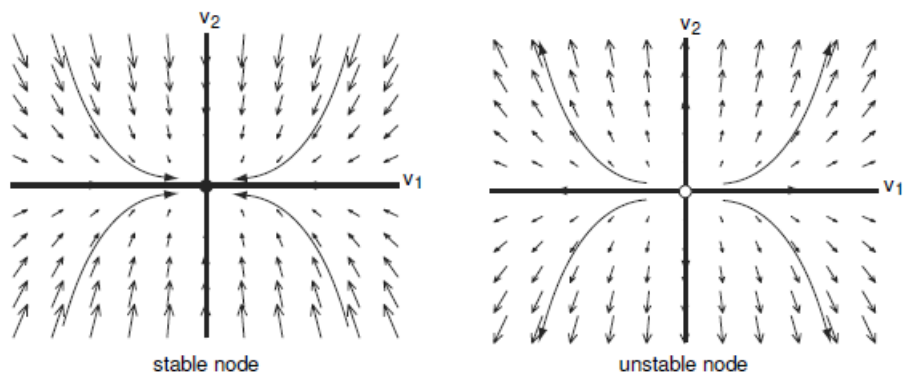
شکل ۹.۲: طبقه‌بندی نقاط تعادل بر مبنای رد (τ) و دترمینان (Δ) ماتریس ژاکوبین L . نواحی سایه دار متناظر با نقاط تعادل پایدار می‌باشند.

- گره^۱ (شکل ۱۰.۲): ویژه‌مقادیر، با علامت مشابه حقیقی‌اند. یک گره پایدار است اگر ویژه‌مقادیر آن منفی باشند و ناپایدار است اگر ویژه‌مقادیر آن مثبت باشند. مسیرها در امتداد ویژه‌برددار متناظر با ویژه‌مقداری که کوچکترین مقدار مطلق را دارد به گره نزدیک یا از آن دور می‌شوند.
- نقطه زینی^۲ (شکل ۱۱.۲): ویژه‌مقادیر، با علامت مخالف حقیقی‌اند. نقاط زینی همیشه ناپایدارند زیرا یکی از ویژه‌مقادیر مثبت است. بیشتر مسیرها در امتداد ویژه‌برداری که متناظر با ویژه‌مقدار منفی (پایدار) است به نقطه زینی نزدیک می‌شوند و در امتداد ویژه‌برداری که متناظر با ویژه‌مقدار مثبت (ناپایدار) است از نقطه زینی دور می‌شوند.
- کانون^۳ (شکل ۱۲.۲): ویژه‌مقادیر مختلط‌اند (دارای قسمت موهومی‌اند). یک کانون پایدار است اگر قسمت حقیقی ویژه‌مقدارهای آن منفی باشد و ناپایدار است اگر قسمت حقیقی

^۱ Node

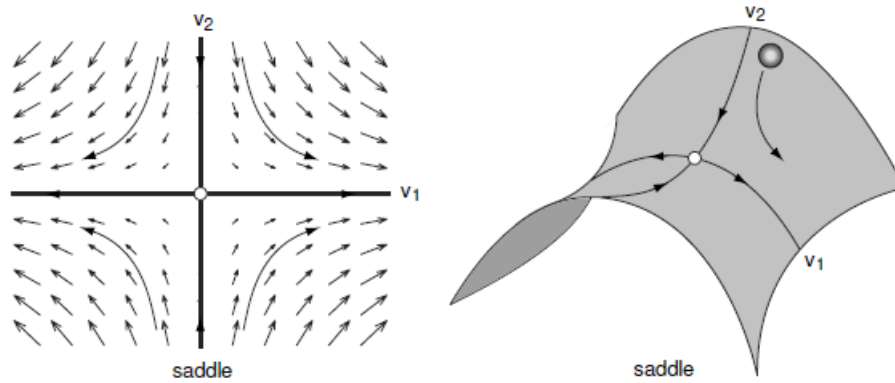
^۲ Saddle

^۳ Focus

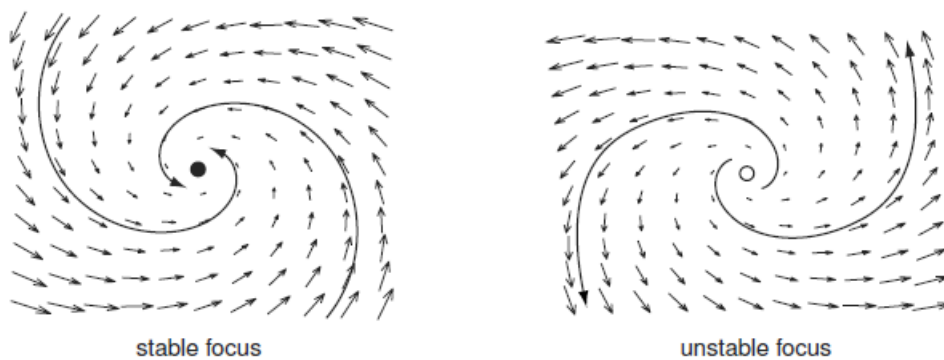


شکل ۱۰.۲: تعادل گره هنگامی رخ می‌دهد که هر دو ویژه مقدار، حقیقی و هم علامت باشند. برای مثال $\lambda_1 = -1$ و $\lambda_2 = -3$ (پایدار) و یا $\lambda_1 = +1$ و $\lambda_2 = +3$ (ناپایدار). بیشتر مسیرها در امتداد ویژه بردار v_1 متناظر با کوچکترین مقدار مطلق ویژه مقداری به گره همگرا یا از آن واگرا می‌شوند.

ویژه مقدارهای آن مثبت باشد. قسمت موهومی ویژه مقادیر، فرکانس چرخش مسیرها در اطراف کانون را نشان می‌دهد.



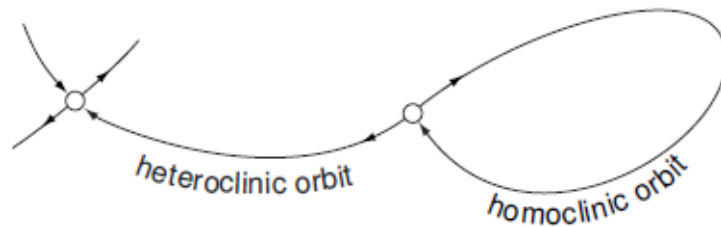
شکل ۱۱.۲: تعادل زینی هنگامی رخ می‌دهد که هر دو ویژه‌مقدار، حقیقی و غیر هم‌علامت باشند. برای مثال $\lambda_1 = +1$ و $\lambda_2 = -1$. بیشتر مسیرها در امتداد ویژه‌بردار متناظر با ویژه‌مقدار مثبت از نقطه زینی واگرا می‌شوند (در این مثال v_1).



شکل ۱۲.۲: تعادل کانون هنگامی رخ می‌دهد که ویژه‌مقدارها مختلط باشند. برای مثال $\lambda_1 = -3 \pm i$ (پایدار) و $\lambda_2 = +3 \pm i$ (ناپایدار). قسمت موهومی (در این مثال برابر یک) فرکانس چرخش حول کانون را نشان می‌دهد.

۳.۲ مسیرهای هتروکلینیک و هوموکلینیک

یک مسیر را هتروکلینیک^۱ می‌گویند اگر از یک نقطه تعادل شروع شود و به تعادل دیگر ختم شود و یک مسیر را هوموکلینیک^۲ می‌گویند اگر از یک تعادل شروع شود و به همان تعادل ختم شود. این مسیرها نقش مهمی در تحلیل هندسی سیستم‌های دینامیکی دارند (شکل ۱۳.۲). مسیرهای هتروکلینیک تعادل‌های پایدار و ناپایدار را به هم وصل می‌کنند.

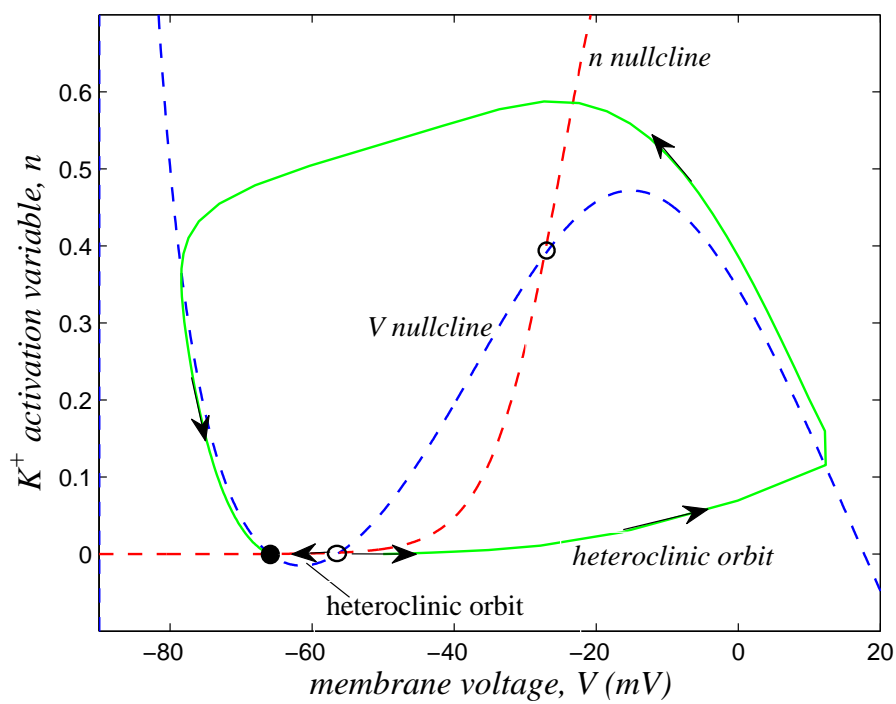


شکل ۱۳.۲: مسیر هتروکلینیک و هوموکلینیک.

در شکل ۱۴.۲ مسیرهای هتروکلینیک بیشماری وجود دارد، زیرا همه‌ی مسیرهای درون مسیر نشان داده شده از یک کانون ناپایدار شروع و به یک گره پایدار ختم می‌شوند. برعکس، مسیرهای هوموکلینیک کمیاب‌تراند. یک مسیر هوموکلینیک ابتدا از یک تعادل شروع می‌شود، یعنی این تعادل باید ناپایدار باشد و از طرفی باید دوباره به همان تعادل برگردد، یعنی باید پایدار باشد. پس تعادل باید از طرفی پایدار باشد و از طرفی ناپایدار. یعنی این مسیرها نشان دهنده یک دوشاخگی در سیستم‌اند. در شکل ۱۶.۲ یک مسیر هوموکلینیک از طریق یک دوشاخگی زین-گره بر روی کران‌چرخه ناوردا نشان داده شده است. در ادامه درباره دوشاخگی بیشتر صحبت خواهیم کرد.

^۱ Heteroclinic Trajectories

^۲ Homoclinic Trajectories



شکل ۱۴.۲: دو مدار هتروکلینیک (که یک تعادل پایدار و ناپایدار را به هم وصل می‌کند) در مدل $I_{Na,p} + I_K$ با جریان پتاسیم-با آستانه بالا.

۴.۲ دوشاخگی

مدل‌های نورونی می‌توانند برای برخی مقادیر پارامترها تحریک‌پذیر^۱ باشند و یا برای برخی مقادیر دیگر پتانسیل کنش دوره‌ای^۲ تولید کند. این دو نوع دینامیک به ترتیب متناظر با یک تعادل پایدار و یک کران‌چرخه‌ی جاذب‌اند. هنگامی که پارامترها تغییر می‌کنند، مثلاً با تزریق جریان مستقیم، مدل‌ها می‌توانند تحت یک دوشاخگی^۳ قرار گیرند، یعنی یک گذار از یک نوع رفتار کیفی دینامیکی به نوع دیگر. بطور کلی یک نورون بدین دلیل که حالت استراحت آن نزدیک یک دوشاخگی است تحریک‌پذیر است، یعنی نزدیک یک گذار از حالت استراحت به تولید پتانسیل کنش دوره‌ای. این گذارها را می‌توان با تغییر تنها یک متغیر که در بحث ما I است مشاهده کرد. به چنین گذارهایی که با تغییر تنها یک پارامتر صورت می‌گیرد به عنوان دوشاخگی‌های هم‌بعد-۱^۴ اشاره می‌شود. در این بخش به تشریح دوشاخگی‌های هم‌بعد-۱ نقطه‌ی تعادل که در سیستم‌های دوبعدی می‌تواند رخ دهد خواهیم پرداخت.

۱.۴.۲ دوشاخگی‌های زین-گره و زین-گره بر روی چرخه ناورد

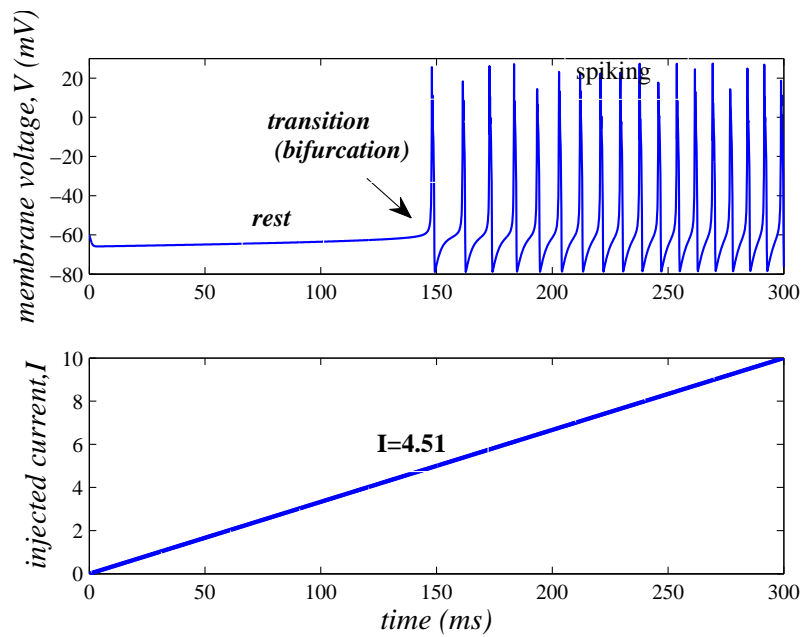
در شکل ۱۵.۲ آزمایش تزریق جریان افزایشی I در مدل $I_{Na,p} + I_K$ با جریان پتاسیم-با آستانه بالا نشان داده شده است. هنگامی که $I = 0$ دو نقطه‌ی تعادل در گستره‌ی پایین پتانسیل وجود دارد، یک گره پایدار متناظر با حالت استراحت و یک نقطه‌ی زینی متناظر با حالت آستانه که ناپایدار است (شکل ۱۴.۲).

^۱ excitable

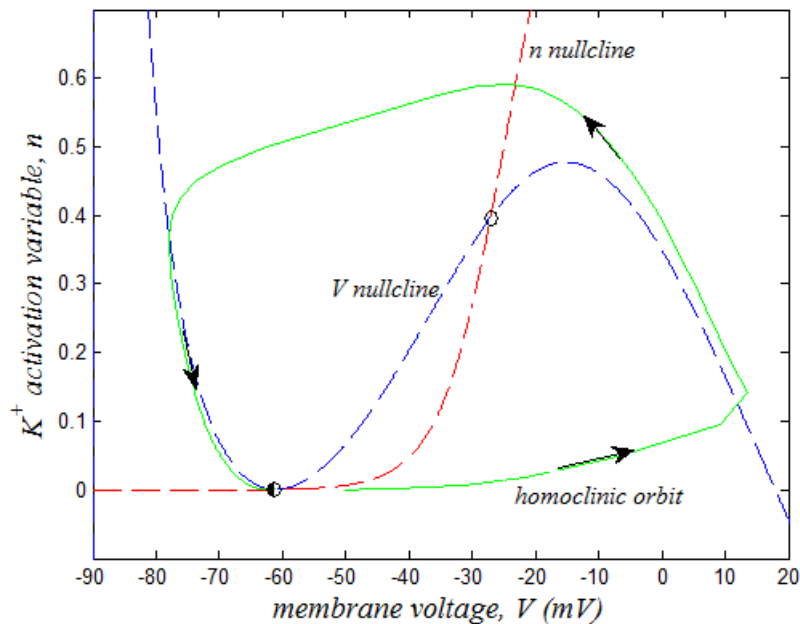
^۲ periodic spiking

^۳ bifurcation

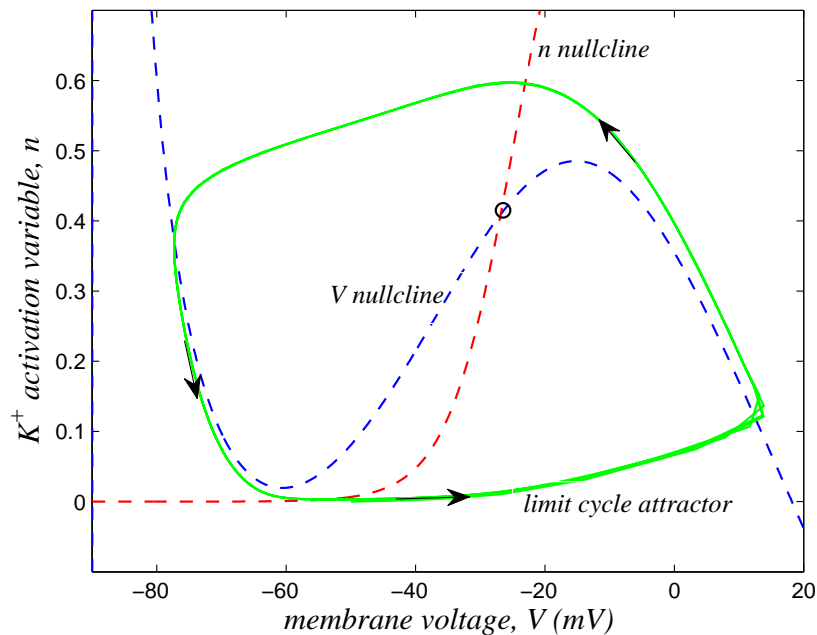
^۴ codimension-1



شکل ۱۵.۲: گذار از حالت استراحت به تولید پتانسیل کنش دوره‌ای در مدل $I_{Na,p} + I_K$ با جریان تزریقی افزایشی I .



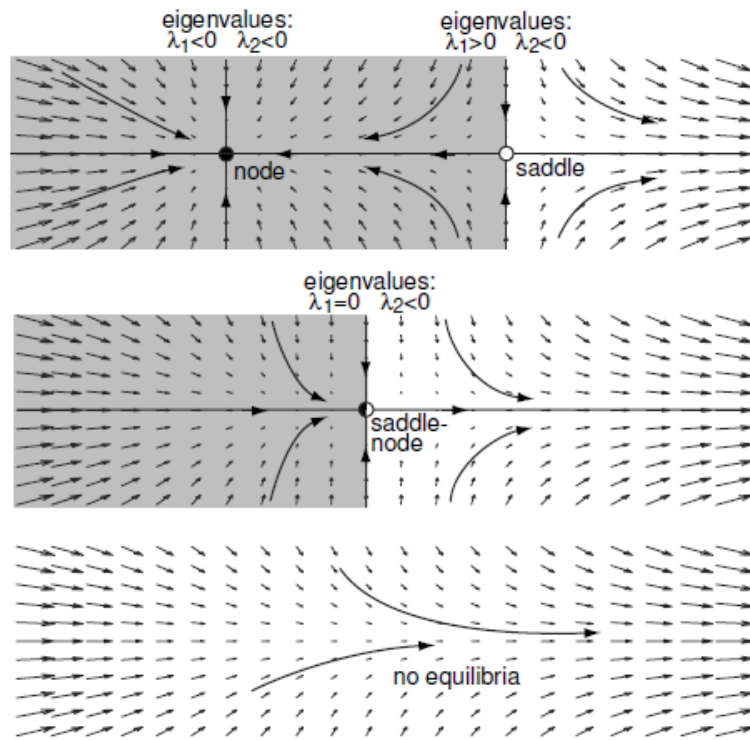
شکل ۱۶.۲: تعادل زین-گره بر روی چرخه ناوردا در مدل $I_{Na,p} + I_K$ با جریان پتاسیم-با آستانه بالا. به ازای جریان خارجی $I = 4.51$ دوشاخگی زین-گره بر روی چرخه ناوردا رخ داده است.



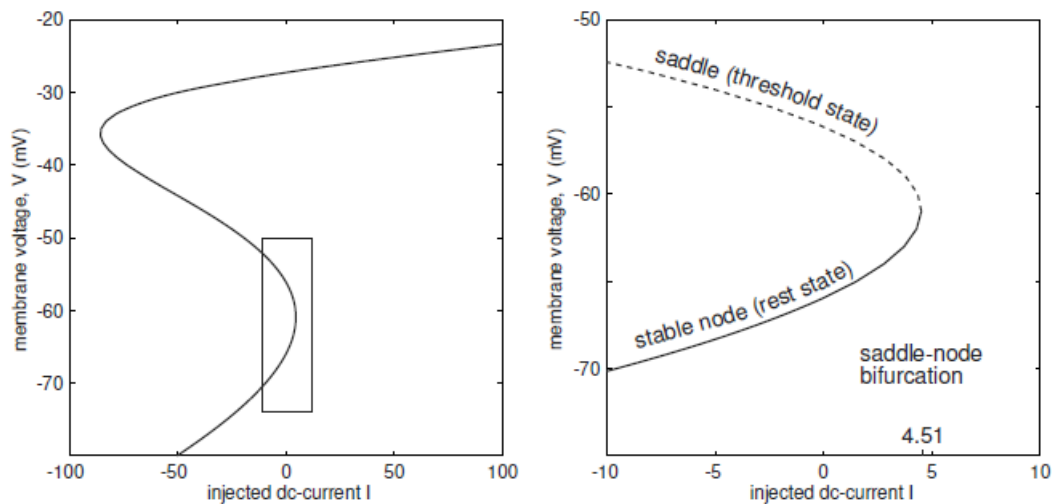
شکل ۱۷.۲: کران چرخه در مدل $I_{Na,p} + I_K$ با جریان پتاسیم-با آستانه بالا، پس از دوشاخگی زین-گره بر روی چرخه ناوردا به ازای جریان خارجی $I = 10$.

نقطه‌ی تعادل محل برخورد نول‌کلاین V و n است. با افزایش متغیر I نول‌کلاین V به سمت بالا حرکت می‌کند اما نول‌کلاین n تغییری نمی‌کند. در نتیجه فاصله بین دو نقطه تعادل (زین و گره) کاهش می‌یابد تا اینکه این دو نقطه به هم برسند (شکل ۱۶.۲). با افزایش بیشتر I تعادل زین و گره و ازاینرو حالت استراحت ناپدید می‌شود و فضای فاز جدید تنها یک کران‌چرخه‌ی پایدار متناظر با تولید پتانسیل کنش دوره‌ای خواهد داشت (شکل ۱۷.۲). مشاهده می‌شود که با گذر I از مقدار $I = 4.51$ یک گذار از حالت استراحت به حالت تولید پتانسیل کنش روی می‌دهد.

بطور خلاصه در دوشاخگی‌های زین-گره و زین-گره بر روی چرخه ناوردا، هنگامی که پارامتر دوشاخگی تغییر می‌کند، نقاط تعادل زینی و گره به هم نزدیک می‌شوند، سپس به هم می‌رسند و در نهایت یکدیگر را از بین می‌برند بطوری که دیگر نقطه تعادلی بر جای نمی‌ماند. در این حالت یک ویژه‌مقدار منفی افزایش می‌یابد تا به صفر برسد. هنگامی که نقاط زینی و گره یکدیگر را از بین می‌برند نقطه تعادل نه زینی است و نه گره، بلکه زین-گره است (شکل ۱۸.۲).



شکل ۱۸.۲: دوشاخگی زین-گره. نقاط تعادل زینی و گره به یکدیگر نزدیک می‌شوند، به هم می‌رسند و یکدیگر را از بین می‌برند.



شکل ۱۹.۲: منحنی دوشاخگی در مدل $I_{Na,p} + I_K$ با جریان پتاسیم-با آستانه بالا [۲].

برای بدست آوردن منحنی دوشاخگی^۱ برای دوشاخگی زین-گره در یک مدل نورونی، باید چگونگی وابستگی همه نقاط تعادل مدل را به جریان تزریقی I بدست آورد. مثلاً برای هر نقطه‌ی تعادل در مدل معادله یک‌بعدی زیر برقرار است:

$$I - g_L(V - E_L) - g_{Na}m_\infty(V)(V - E_{Na}) - g_Kn_\infty(V)(V - E_K) = 0,$$

که از مساوی صفر قرار دادن معادله ۱.۲ و با جای گذاری $n = n_\infty(V)$ به دست می‌آید.

به جای حل این معادله برای V آن را برای I حل نموده:

$$I = g_L(V - E_L) - g_{Na}m_\infty(V)(V - E_{Na}) - g_Kn_\infty(V)(V - E_K), \quad (۸.۲)$$

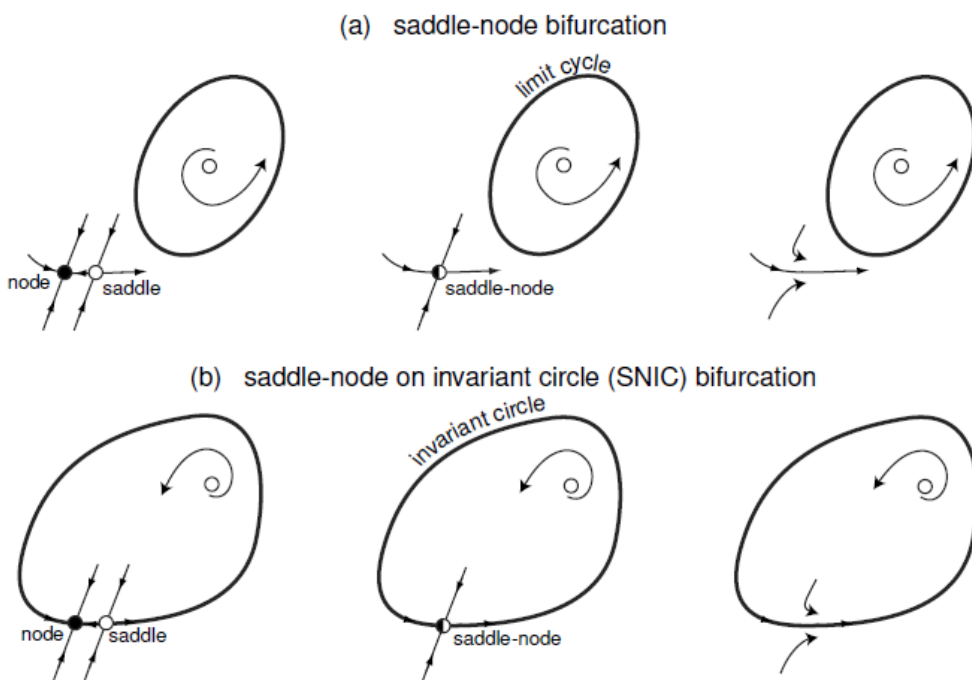
و سپس جواب را در صفحه (I, V) رسم می‌نماییم (شکل ۱۹.۲). در شکل واضح است که چگونه با نزدیک شدن پارامتر دوشاخگی I به مقدار 4.51 دو شاخه تعادلی به هم نزدیک می‌شوند و یکدیگر را از بین می‌برند.

دوشاخگی زین-گره بر روی چرخه‌ی ناوردا^۲، یک دوشاخگی زین-گره با یک شرط اضافی است: دوشاخگی زین-گره بر روی یک چرخه‌ی ناوردا روی می‌دهد. شکل ۲۰.۲a را با شکل ۲۰.۲b مقایسه کنید. در این جا چرخه‌ی ناوردا از دو مسیر تشکیل شده است که مسیر هتروکلینیک نامیده می‌شود و نقاط گره و زینی را به هم وصل می‌کند و به این دلیل ناوردا نامیده می‌شود که هر جوابی که از روی چرخه شروع شود روی آن می‌ماند. همانگونه که نقاط زینی و گره به هم نزدیک می‌شوند تا به هم برسند، مسیر کوچکتر هتروکلینیک کوچکتر می‌شود تا مسیر بزرگتر هتروکلینیک به یک چرخه ناورداً هموکلینیک (یعنی مسیری که از یک نقطه شروع می‌شود و به همان نقطه بر می‌گردد) تبدیل شود.

همانگونه که در شکل ۲۱.۲ نشان داده شده است، هر دو نوع دوشاخگی زین-گره و زین-گره بر روی چرخه‌ی ناوردا می‌توانند در مدل $I_{Na,p} + I_K$ روی دهند. تفاوت میان دو شکل بالا و پایین در ثابت

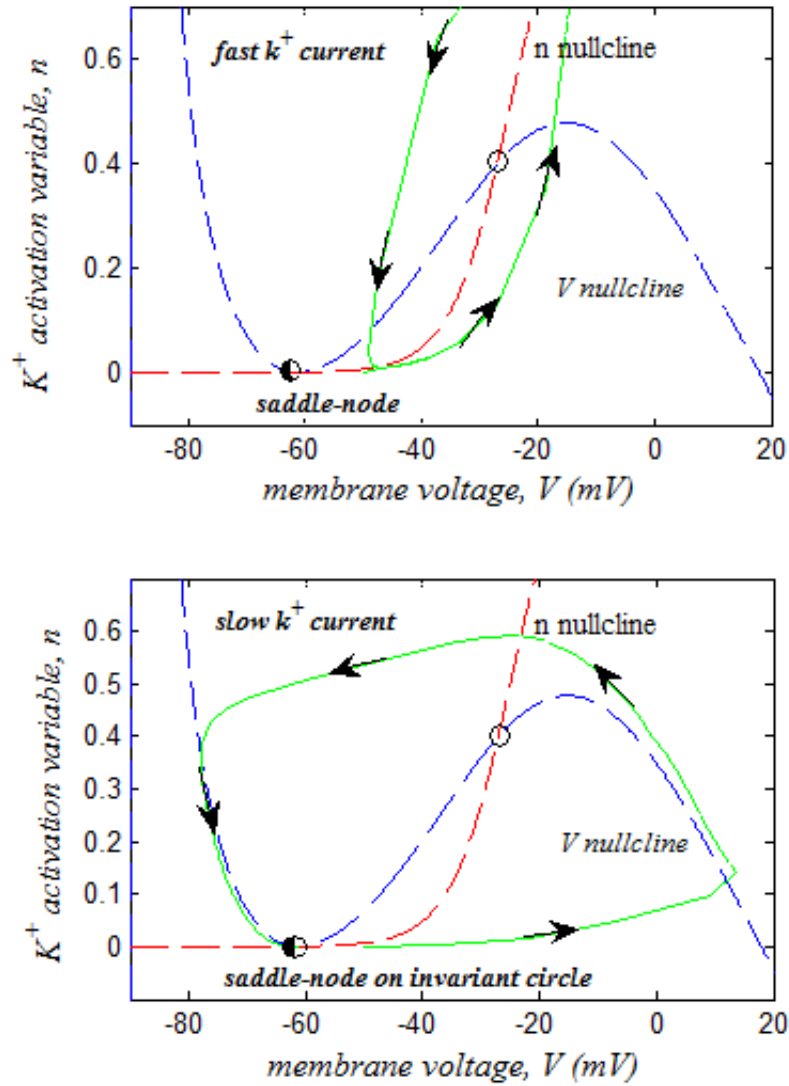
^۱ bifurcation diagram

^۲ saddle-node on invariant circle

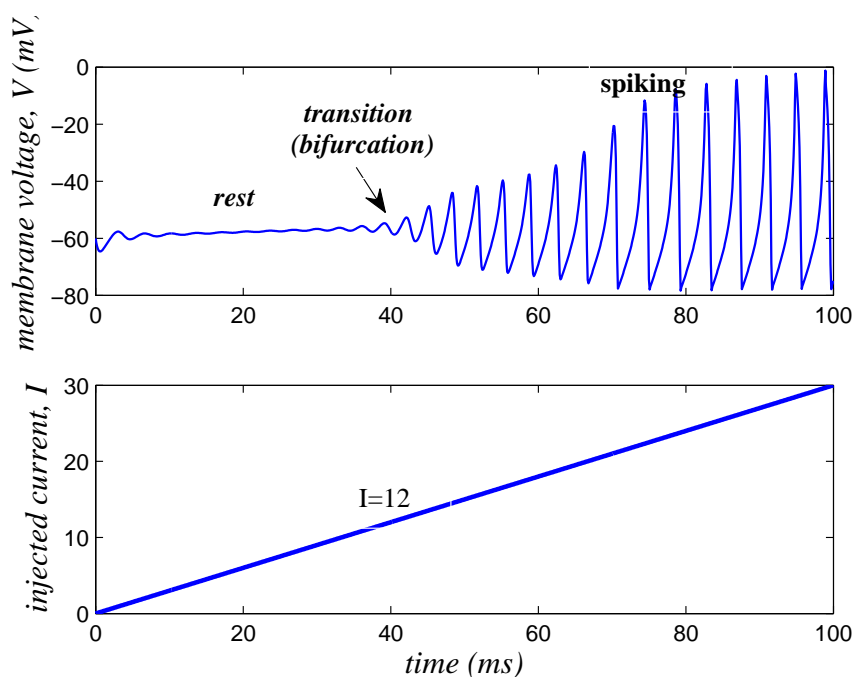


شکل ۲۰.۲: مقایسه دوشاخگی زین-گره و زین-گره بر روی چرخه ناوردان [۲].

زمانی $\tau(V)$ است. از آنجایی که جریان پتاسیم یک آستانه بالا دارد، ثابت زمانی در حالت استراحت تاثیری در دینامیک سیستم ندارد، اما هنگامی که یک پتانسیل کنش ایجاد می‌شود تاثیر مهمی دارد. اگر جریان تند باشد (شکل بالا) در زمان فرارفت پتانسیل کنش فعال می‌شود و از این رو دامنه پتانسیل کنش را کاهش می‌دهد و در هنگام فرونشست پتانسیل کنش غیرفعال می‌شود و باعث تولید پتانسیل کنش دیگر می‌شود. برعکس، جریان پتاسیم کندتر (شکل پایین) زمان کافی برای غیرفعال شدن در هنگام فرونشست را ندارد و از این رو باعث می‌شود که مقدار پتانسیل به کمتر از حالت استراحت برسد.



شکل ۲۱.۲: دوشاخگی زین-گره در مدل $I_{Na,p} + I_K$ با جریان پتاسیم-با آستانه بالا می‌تواند بیرون (شکل بالا) یا روی (شکل پایین) کران چرخه باشد. پارامترها مانند شکل ۱.۲a است و $\tau(V) = 0.125$ (شکل بالا) و $\tau(V) = 1$ (شکل پایین).



شکل ۲۲.۲: گذار از حالت استراحت به تولید پتانسیل کنش دوره‌ای در مدل $I_{Na,p} + I_K$ با جریان تزریقی افزایشی I .

۲.۴.۲ دوشاخگی هوف

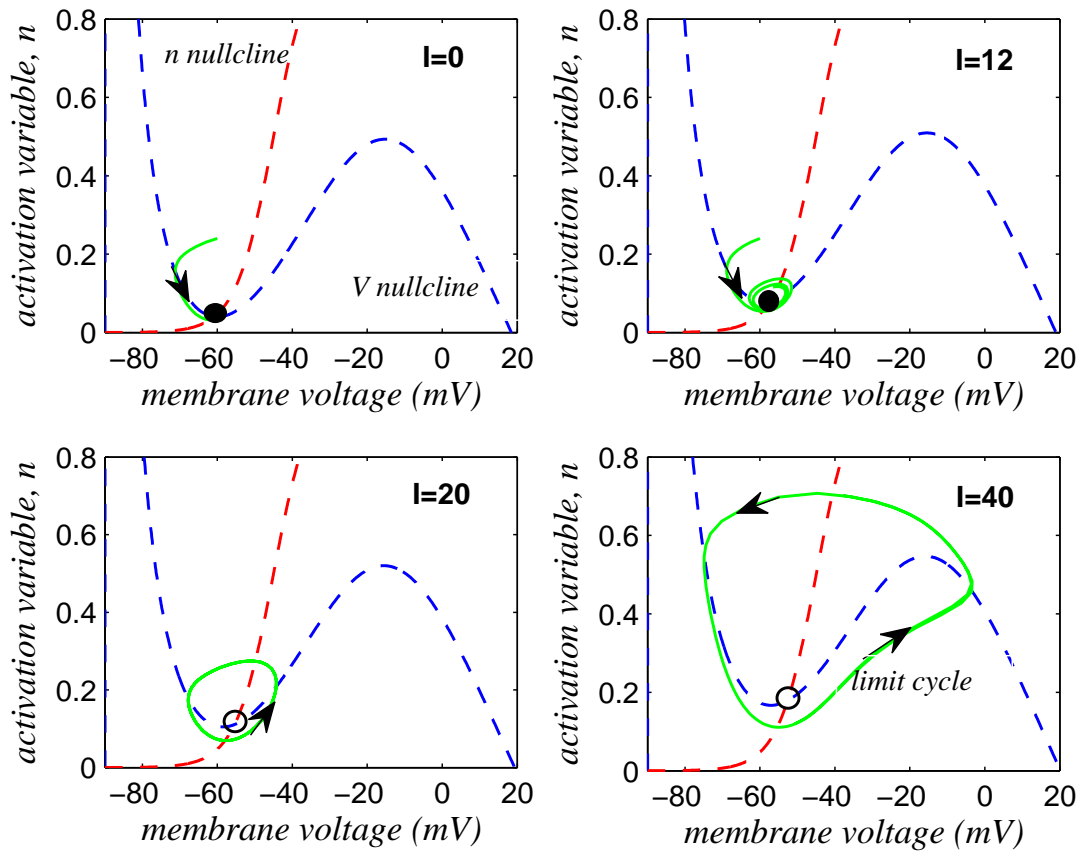
دوشاخگی زین-گره در یک مدل نورونی که دارای یک رابطه یکنواخت $I - V$ باشد نمی‌تواند روی حالت استراحت در چنین مدل‌هایی (مانند مدل $I_{Na,p} + I_K$ با جریان پتاسیم-با آستانه پایین) نمی‌تواند ناپدید شود اما می‌تواند پایداری خود را از طریق دوشاخگی هوف^۱ از دست دهد. از دست دادن پایداری می‌تواند همراه با پیدایش یک کران چرخه‌ی پایدار (در دوشاخگی فرابحرانی هوف^۲) یا همراه با ناپدید شدن یک کران چرخه‌ی ناپایدار (در دوشاخگی فروبحرانی هوف^۳) باشد.

در شکل ۲۲.۲ آزمایش تزریق جریان افزایشی I در مدل $I_{Na,p} + I_K$ با جریان پتاسیم-با آستانه پایین نشان داده شده است. فضای فاز چنین مدلی ساده است، زیرا تنها یک نقطه تعادل دارد (شکل ۲۳.۲).

^۱ Hopf bifurcation

^۲ Supercritical Andronov-Hopf bifurcation

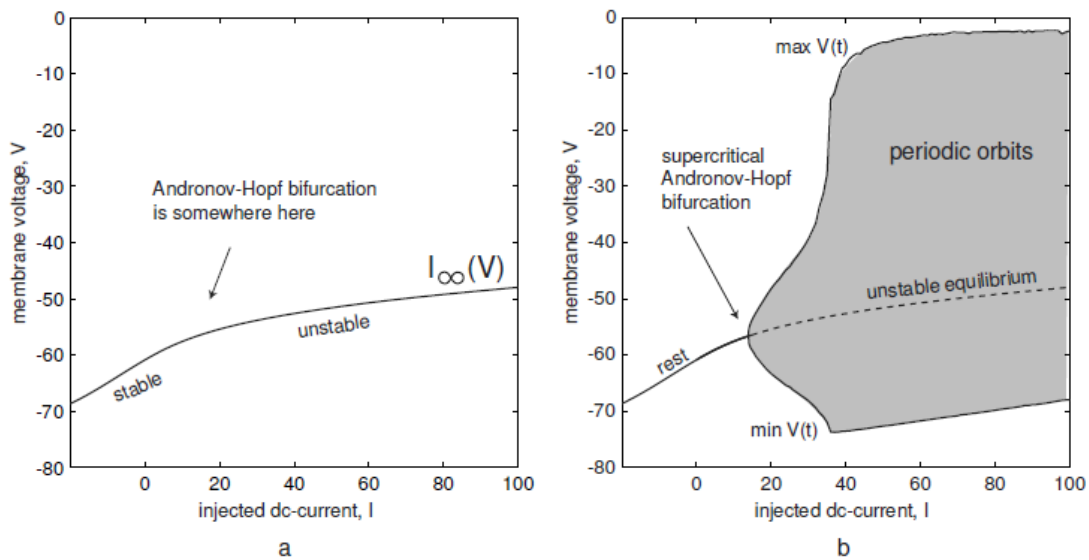
^۳ Subcritical Andronov-Hopf bifurcations



شکل ۲۳.۲: دوشاخگی فرابحرانی هوپف در مدل $I_{Na,p} + I_K$ با جریان پتاسیم-با آستانه پایین به ازای جریان خارجی $I = 12$.

هنگامی که I کوچک است، نقطه تعادل یک کانون پایدار متناظر با حالت استراحت است. وقتی I زیاد شده و از مقدار $I = 12$ فراتر رود، کانون پایداری خود را از دست می‌دهد و یک کران چرخه‌ی جاذب با دامنه‌ی کوچک به وجود می‌آید. دامنه‌ی کران چرخه با افزایش I بزرگتر می‌شود. مشاهده می‌کنیم که با گذر I از مقدار $I = 12$ یک گذار از حالت استراحت به حالت تولید پتانسیل کنش دوره‌ای روی می‌دهد.

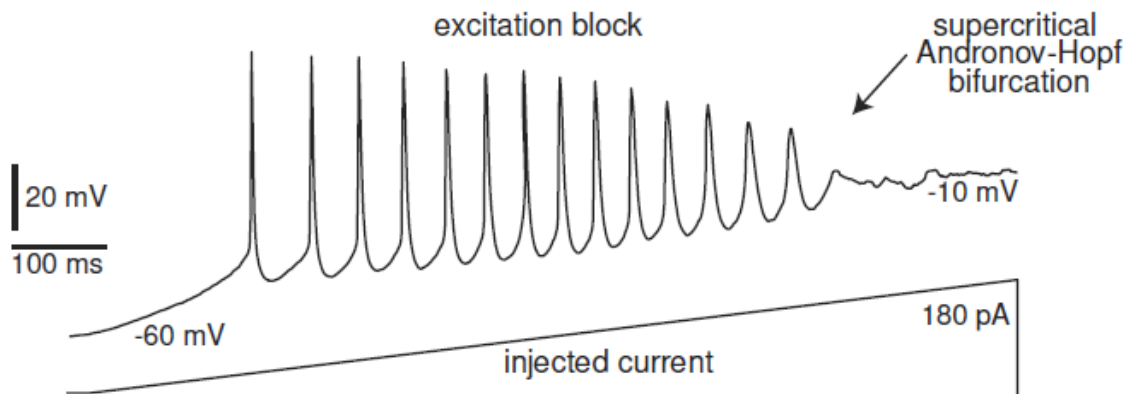
کانون پایدار یک جفت ویژه مقدار مختلط با قسمت حقیقی منفی دارد. هنگامی که I زیاد می‌شود، قسمت حقیقی مثبت‌تر می‌شود تا جایی که در $I = 12$ صفر می‌گردد و سپس برای $I > 12$ مثبت می‌شود. یعنی کانون پایداریش را از دست می‌دهد. این گذار از حالت کانون پایدار به کانون ناپایدار،



شکل ۲۴.۲: دیاگرام دوشاخگی فرابحرانی هوفب در مدل $I_{Na,p} + I_K$ با جریان پتاسیم-با آستانه پایین. (a) تعادل‌های مدل (جواب معادله ۸.۲)، (b) تعادل‌ها و کران‌چرخه‌ها در مدل [۲].

دوشاخگی هوفب نامیده می‌شود. این دو شاخگی بدین دلیل روی می‌دهد که در $I = 12$ ویژه‌مقادیر موهومی محض می‌شوند. دوشاخگی هوفب می‌تواند فرابحرانی یا فروبحرانی باشد که در اولی یک کران‌چرخه‌ی جاذب با دامنه‌ی کوچک پدیدار می‌شود (شکل ۲۳.۲) و در دومی یک کران‌چرخه‌ی ناپایدار از بین می‌رود.

در شکل ۲۴.۲a جواب معادله ۸.۲ برای نشان دادن منحنی دوشاخگی هوفب برای مدل $I_{Na,p} + I_K$ نشان داده شده است. اگرچه تعادل با افزایش I همچنان وجود دارد اما اطلاعی درباره چگونگی پایداری آن یا وجود یک کران‌چرخه‌ی جاذب وجود ندارد. در این حالت باید مدل با مقادیر مختلف پارامتر I بررسی شود و برای هر I با نادیده گرفتن تناوب گذرا، بیشینه و کمینه‌ی $V(t)$ در صفحه (I, V) رسم گردد (شکل ۲۴.۲b). هنگامی که I کوچک است جواب‌ها به تعادل پایدار همگرا می‌شوند و کمینه و بیشینه‌ی $V(t)$ در پتانسیل استراحت برابر می‌شوند. هنگامی که I از مقدار $I = 12$ بیشتر می‌شود، مقادیر کمینه و بیشینه‌ی $V(t)$ از یکدیگر فاصله می‌گیرند یعنی یک کران‌چرخه‌ی جاذب وجود دارد که دامنه آن با افزایش I بزرگتر می‌شود.



شکل ۲۵.۲: انسداد برانگیختگی در نورون هرمی در لایه پنجم کورتکس یک موش با اعمال جریان به صورت افزایشی [۲].

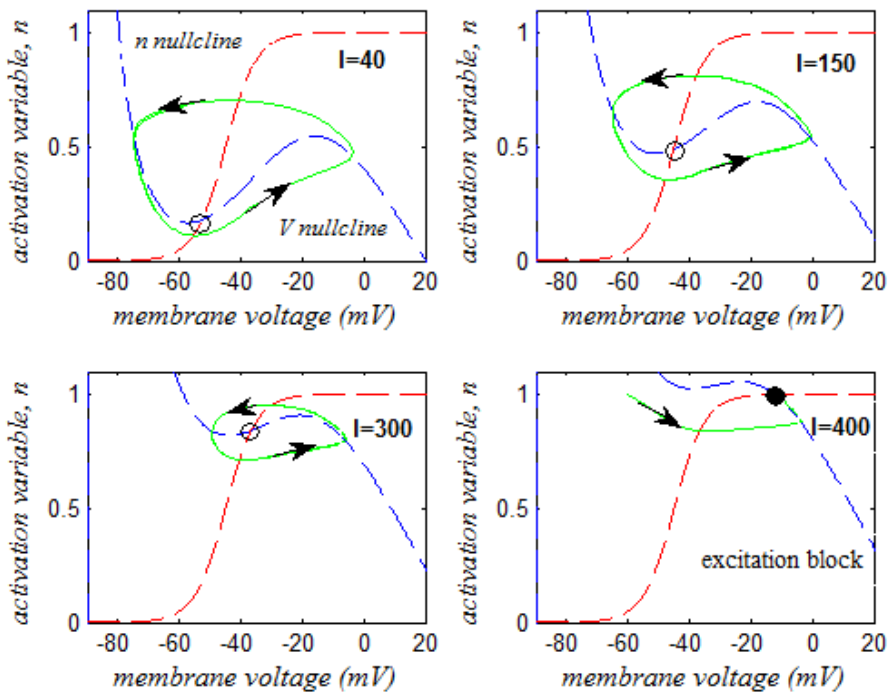
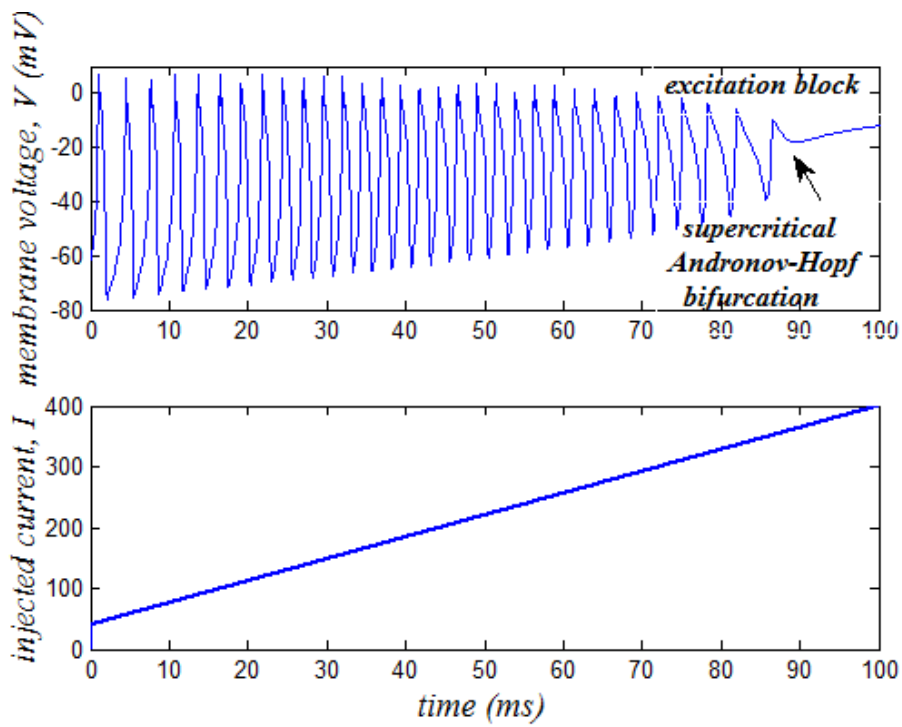
در شکل ۲۵.۲ یک پدیده جالب قابل مشاهده در بیشتر نورون‌های بیولوژیکی به نام انسداد برانگیختگی^۱ نشان داده شده است که در آن فعالیت تولید پتانسیل کنش نورون هرمی در لایه پنجم کورتکس یک موش با برانگیختگی شدید، متوقف شده است [۲].

هندسه دینامیکی چنین پدیده‌ای در شکل ۲۶.۲ پایین نشان داده شده است. چنانکه بزرگی جریان تزریقی افزایش می‌یابد، تعادل ناپایدار که محل برخورد نول کلاین‌هاست به شاخه‌ی راست نول کلاین V می‌رود و پایدار می‌شود. کران چرخه نیز کوچک می‌شود و با از بین رفتن آن حالت تولید پتانسیل کنش از طریق دوشاخگی فرابحرانی هوفپ متوقف می‌شود.

در نورون‌ها دوشاخگی فروبحرانی و فرابحرانی هوفپ نتیجه‌ی تفاوت جزئی در ویژگی‌های محاسباتی آن‌هاست اما دوشاخگی زین-گره و هوفپ نتیجه تفاوت اساسی این ویژگی‌هاست. بخصوص این که نورون‌ها در نزدیکی دوشاخگی زین-گره به عنوان جمع آورهای^۲ رفتار می‌کنند، یعنی آن‌ها فرکانس بالاتر را ترجیح می‌دهند و در پاسخ به ورودی با فرکانس بالاتر زودتر پتانسیل کنش تولید می‌کنند در حالی

^۱ excitation block

^۲ integrator



شکل ۲۶.۲: انسداد برانگیختگی در مدل $I_{Na,p} + I_K$. با افزایش جریان تزریقی، تولید پتانسیل کنش متوقف می‌شود.

که سیستم‌های نرونی در نزدیکی دوشاخگی هوپف پتانسیل نوسانی میرا دارند و به عنوان مشدد^۱ عمل می‌کنند، یعنی آن‌ها نوسان‌های ورودی با فرکانس مشابه با فرکانس نوسانی خود را ترجیح می‌دهند و ممکن است حتی افزایش فرکانس ورودی به تاخیر یا توقف پاسخ آن‌ها منجر شود.

^۱ resonator

فصل سوم

مدل‌های نرونی

در این فصل به تشریح برخی از مدل‌های نرونی یک‌بعدی و دوبعدی می‌پردازیم و آن‌ها را از لحاظ میزان تطابق با واقعیت‌های زیستی و انجام کارهای محاسباتی مقایسه می‌کنیم.

۱.۳ مدل رسانش-مبنا

ساده‌ترین مدل فیزیکی زیستی برای نشان دادن یک سلول تحریک‌پذیر^۱ مانند سلول عصبی، مدل رسانش-مبنا می‌باشد. در این مدل کانال‌های یونی را با مقاومت^۲ و غشا را با خازن^۳ نمایش می‌دهند. این مدل پایه‌ای برای بیان مدار معادل غشای سلول عصبی است که اولین بار آن را هاجکین و هاگسلی به کار بردند و در آن شارش جریان از غشا ناشی از جریان جابجایی I_c ، و حرکت یون‌ها از کانال‌ها (جریان‌های یونی) می‌باشد. کانال‌های یونی انواع خاصی از یون‌ها مانند سدیم یا پتاسیم را بطور گزینشی عبور

^۱ Conductance based model

^۲ Resistance

^۳ Capacitor

می‌دهند و این منجر به پیدایش جریان‌های سدیمی I_{Na} و پتاسیمی I_K می‌شود. بنابراین طبق قانون کیرشهف کل جریان غشا $I_m(t)$ برابر مجموع جریان‌های یونی و جریان خازنی است:

$$I_m(t) = I_c + I_{ionic},$$

که:

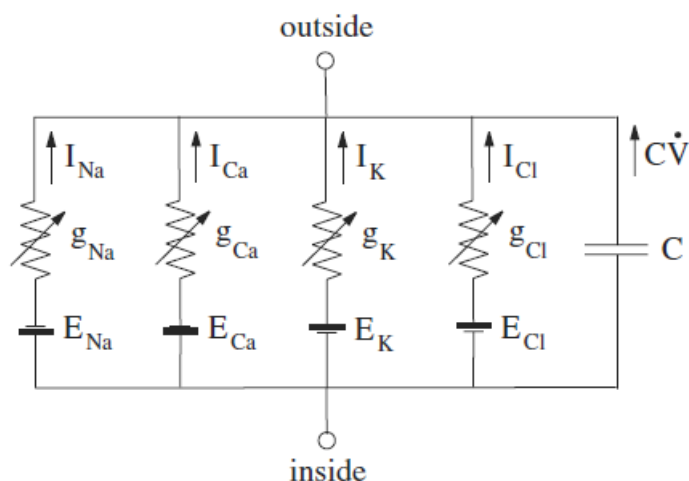
$$I_c = C_m(dV(t)/dt).$$

جریان‌های یونی در مدل هاجکین-هاکسلی عبارتند از:

$$I_{ionic} = I_{Na} + I_K + I_L,$$

هر جریان یونی شامل یک رسانایی (عکس مقاومت) و یک نیروی پیشران (باتری) می‌باشد:

$$I_{ionic} = g_{Na}(V - V_{Na}) + g_K(V - V_K) + g_L(V - V_L).$$



شکل ۱.۳: مدار معادل بیان کننده یک تکه از غشای سلول.

ماهیت وابسته به ولتاژ بودن رسانایی کانال‌های یونی ناشی از متغیرهای فعال کننده و غیر فعال کننده‌ی کانال‌های یونی در شکل ۱.۳ با پیکان عبور داده شده از مقاومت نشان داده شده است.

جریان ناشی از یون نوع s با متغیر فعال کننده a و متغیر غیرفعال کننده b که به ترتیب دارای توان‌های صحیح x و y می‌باشند برابر است با:

$$g_s = \bar{g}_s a^x b^y,$$

که \bar{g}_s بیشینه‌ی رسانایی برای یون خاص s می‌باشد. متغیرهای فعال کننده و غیرفعال کننده وابسته به ولتاژ و مستقل از یکدیگر می‌باشند. بر اساس نظریه بالا، فرمول‌بندی رایج برای مدل رسانش-مبنا اینگونه بیان می‌شود:

$$C(dV/dt) = -\sum_j g_j (V - V_j) + I_{ext}. \quad (1.3)$$

که:

$$g_j = \bar{g}_j a_j^x b_j^y,$$

و:

$$(da/dt) = (a_\infty - a)/\tau_a,$$

$$(db/dt) = (b_\infty - b)/\tau_b.$$

که برای هر جریان j ، V_j پتانسیل نرنست^۱، $(V - V_j)$ نیروی پیشران یون و I_{ext} جریان خارجی است. a_∞ و b_∞ تابع حالت پایدار متغیرهای a و b و τ ثابت زمانی می‌باشند که همگی به ولتاژ وابسته‌اند. پس می‌توان گفت مدل رسانش-مبنا مجموعه‌ای از معادلات دیفرانسیل معمولی است که بیان کننده‌ی شارش جریان‌های یونی می‌باشند و با مدار معادلی که از قانون کیرشهف پیروی می‌کند نمایش داده می‌شود.

^۱ Nernst Potential

۲.۳ مدل‌های یک‌بعدی؛ افراز-آتش و تشدید-آتش

مزیت استفاده از مدل‌های رسانش-مبنا مانند مدل I_{Na+I_K} که در فصل دوم به کار برده شد، این است که هر متغیری معنی فیزیکی زیستی مشخصی دارد. به ویژه اینکه می‌توان آن‌ها را به صورت تجربی اندازه‌گیری کرد. اما اشکال آن در این است که فرآیند اندازه‌گیری ممکن است دقیق نباشد. معمولاً اندازه‌گیری‌ها بطور میانگین‌گیری انجام می‌شود و ممکن است مدل همان رفتاری را که یک آزمایشگر می‌بیند نداشته باشد. اما گاهی نیازی بر این نداریم که یک مدل کامل از لحاظ زیستی داشته باشیم و به جای آن یک مدل ساده که همه‌ی ویژگی‌های محاسباتی علوم عصبی مورد نیاز را فراهم کند کافی است. در ادامه یک مدل ساده ارایه خواهیم کرد که رفتارهای ضروری و مهم نوروهای پوسته‌ای^۱، تالاموس^۲ و هیپوکمپال^۳ را فراهم سازد.

ابتدا ساده‌ترین مدل‌های ممکن یعنی افراز-آتش^۴ و تشدید-آتش^۵ را معرفی می‌کنیم. این دو مدل از برخی جنبه‌ها شبیه هم‌اند: هر دو با معادلات دیفرانسیل خطی بیان می‌شوند و از لحاظ تحلیلی مفید و سودمندند. هر دو یک آستانه، یک حالت استراحت و یک نقطه‌ی تعادل پایدار یکتا در حالت استراحت دارند و تنها تفاوت آن‌ها در این است که نقطه‌ی تعادل مدل افراز-آتش از جنس گره، ولی در مدل تشدید-آتش از جنس کانون است. اما نکته قابل توجه در این دو مدل در این است که آن‌ها فاقد یک مکانیسم تولید پتانسیل کنش بصورت زیستی می‌باشند، بطوریکه آن‌ها نمی‌توانند مرحله‌ی ناقطبی شدن منطبق با فرارفت تولید پتانسیل کنش را داشته باشند. بطور مثال پتانسیل کنش در شکل ۲.۳ با دست کشیده شده است! در اینجا تنها فرض می‌شود یک پتانسیل کنش تولید شده است. در واقع این دو

^۱ Cortical

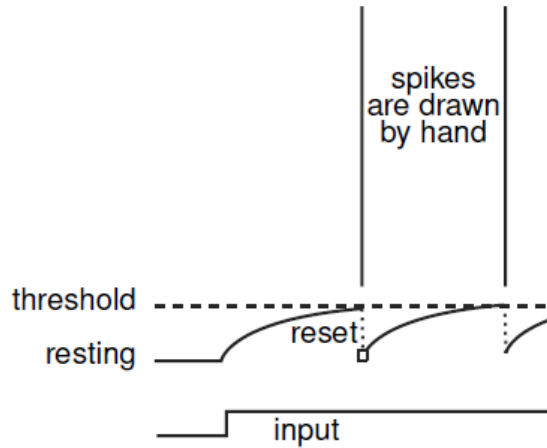
^۲ Thalamic

^۳ Hippocampal

^۴ Integrate and Fire

^۵ Resonate and Fire

integrate-and-fire model



شکل ۲.۳: مدل افراز-آتش. هنگامی که پتانسیل به مقدار آستانه می‌رسد، یک پتانسیل کنش فرضی تولید می‌شود که در شکل با دست کشیده شده است.

مدل تنها کاریکاتوری البته سودمند از نورون‌های زیستی می‌باشند [۲].

مدل افراز-آتش

پتانسیل کنش در مدل هاجکین-هاکسلی مستقل از اینکه چگونه بوجود می‌آید، با تقریب خوبی شکل ثابتی دارد. مدل افراز-آتش بر این اساس ارایه می‌شود که رفتار سلول را تا رسیدن به ولتاژ آستانه توصیف می‌کند و پتانسیل، با رسیدن به آستانه، با حذف پتانسیل کنش به مقدار پتانسیل استراحت بازمی‌گردد. بنابراین، این مدل رفتار فروآستانه‌ی سلول را توصیف می‌کند و در آن هر بار افت یکباره‌ی پتانسیل به مقدار استراحت، نشان دهنده‌ی یک پتانسیل کنش است. رفتار فروآستانه‌ی چنین مدلی را می‌توان با معادله دیفرانسیل خطی زیر بیان کرد:

$$C\dot{V} = I - g_{leak}(V - E_{leak}), \quad (2.3)$$

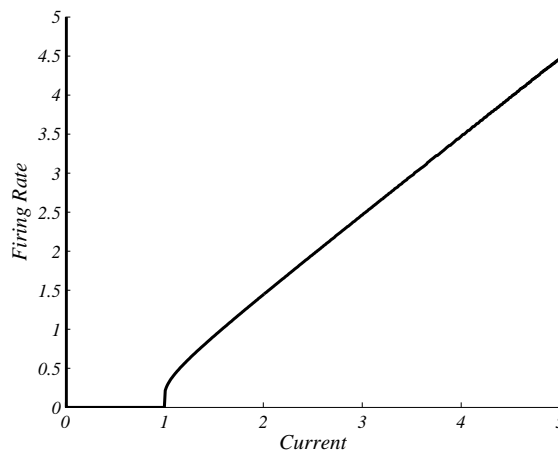
$$if \ V > E_{th} \longrightarrow V = E_{res}.$$

که عبارت $g_{leak}(V - E_{leak})$ جریان اهمی نشتی و E_{th} و E_{res} به ترتیب پتانسیل‌های آستانه و استراحت می‌باشند که می‌توان برای آن‌ها مقادیر یک و صفر در نظر گرفت:

$$\dot{V} = -V + I, \quad (3.3)$$

$$if \ V = 1 \longrightarrow V = 0.$$

واضح است که اگر $I < 1$ سلول عصبی تحریک‌پذیر است و اگر $I > 1$ تولید پتانسیل کنش دوراهی با دوره‌ی $T = -\ln(1 - (1/I))$ می‌نماید. منحنی مشخصه‌ی بسامد تولید پتانسیل کنش بر حسب جریان ورودی (منحنی $f - I$) برای این مدل در شکل ۳.۳ نشان داده شده است.



شکل ۳.۳: منحنی مشخصه‌ی بسامد تولید پتانسیل کنش بر حسب جریان ورودی (منحنی $f - I$) برای مدل افراز-آتش.

بطور خلاصه اگرچه این مدل برخی از ویژگی‌های زیستی سلول عصبی را بیان نمی‌کند اما به این دلیل که خطی است، یک مدل خوب و کارآمد برای مسایل تحلیلی و مسایل محاسباتی که نیاز به شبیه‌سازی شبکه‌های بزرگ مقیاس دارند می‌باشد.

مدل تشدید-آتش

در مدل افراز-آتش نقطه‌ی تعادل از نوع گره است و در آن نوسانات کم‌دامنه وجود ندارد. برای ایجاد نوسان حداقل دو متغیر دینامیکی لازم است تا نقطه‌ی تعادل از نوع کانون شود. ساده‌ترین مدل را می‌توان اینگونه بیان کرد [۶]:

$$\dot{x} = bx - \omega y + I,$$

$$\dot{y} = \omega x + by + I.$$

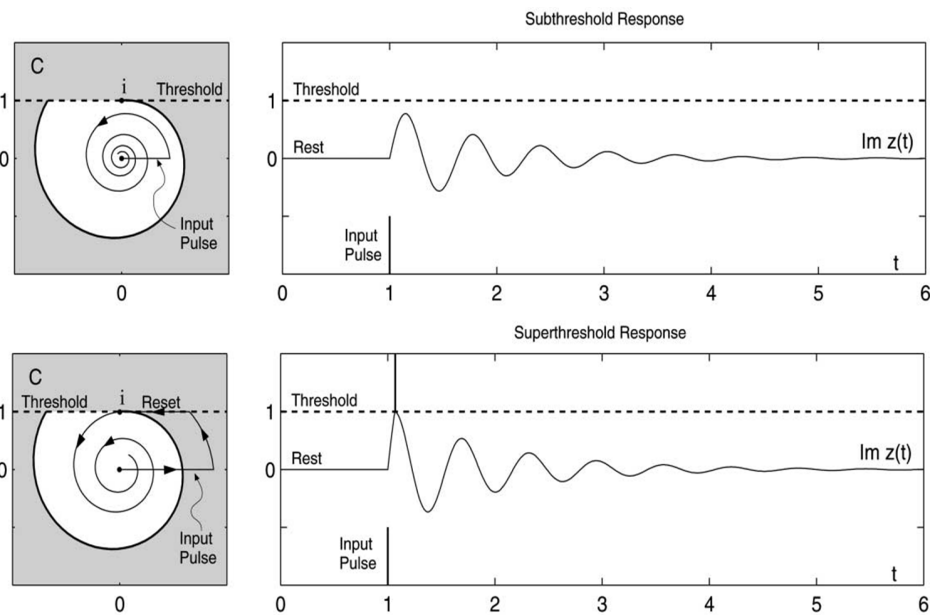
که اگر فرض کنیم $z = x + iy$ داریم:

$$\dot{z} = (b + i\omega)z + I, \quad (4.3)$$

$$\text{if } \text{Re}(z) > V_{th} \text{ then } z = z_{res}.$$

که x و y به ترتیب بیانگر دینامیک پتانسیل غشا و دریچه‌های یونی می‌باشند. در واقع x متغیر جریان مانند y متغیر ولتاژ مانند است.

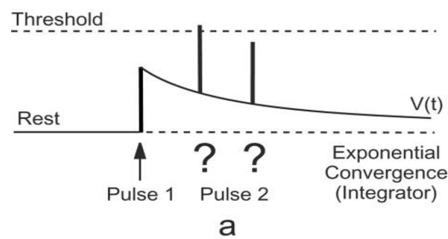
این معادلات در اصل یک نوسانگر فرومیرای واداشته را توصیف می‌کنند که $b > 0$ و ω به ترتیب میرایی و بسامد نوسان را نشان می‌دهند و متغیرهای دینامیکی آن در صورت لمس مقادیر آستانه‌ی تولید پتانسیل کنش به مقدار معینی بازنشین می‌شوند. برای تولید پتانسیل کنش باید متغیر ولتاژ یعنی $y = \text{Im}(z)$ از مقدار آستانه‌ی خود $y = 1$ عبور کند. بطور مثال در شکل ۴.۳ اختلال خارجی باید متغیر z را به خارج منحنی که ناحیه‌ی سفیدرنگ را احاطه کرده است انتقال دهد. این منحنی یک تکه از جواب معادله است که از نقطه‌ی $i \in$ عبور می‌کند. هر جوابی که از ناحیه‌ی سفیدرنگ شروع شود، بدون عبور از آستانه به حالت استراحت باز می‌گردد و هر جوابی که از خارج ناحیه‌ی سفیدرنگ شروع شود، از آستانه عبور خواهد کرد و منجر به تولید پتانسیل کنش می‌شود.



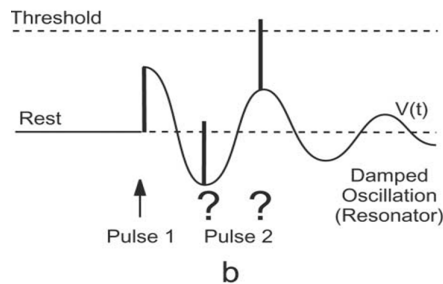
شکل ۴.۳: هنگامی مدل افراز-آتش پتانسیل کنش تولید می کند که جواب از آستانه $y = 1$ عبور کند. برای تولید پتانسیل کنش متغیرهای دینامیکی باید در ناحیه سایه زده شده قرار گیرند [۶].

گردآورها و مشددها

می توان مدل های گوناگونی برای فرآیند تولید پتانسیل کنش در نورون ها بیان کرد و آن ها را با استفاده از نظریه ی سیستم های دینامیکی بررسی نمود. برای مثال حالت استراحت (عدم تولید پتانسیل کنش) را متناظر با یک تعادل جاذب و یا تولید پتانسیل کنش دوراهی را متناظر با یک کران چرخه ی جاذب در نظر گرفت. گفته می شود نورون ها تحریک پذیراند، یعنی حالت استراحت آن ها نزدیک به یک دوشاخگی از نقطه ی تعادل به یک کران چرخه ی جاذب می باشد. با وجود سازوکارهای متنوع زیستی، از دیدگاه دینامیکی تنها دو نوع دوشاخگی مهم برای فرآیند تحریک پذیری وجود دارد: دوشاخگی زین-گره و یا دوشاخگی هوپف. در حالت دوشاخگی زین-گره یک همگرایی نمایی و در دوشاخگی هوپف یک همگرایی نوسانی به حالت استراحت وجود دارد. شکل ۵.۳a را در نظر بگیرید. در این شکل متغیر پتانسیل بعد از رسیدن اولین پالس تزریق شده به غشای نورون، یک همگرایی نمایی به حالت استراحت دارد و اگر دومین پالس بلافاصله بعد از اولین پالس تزریق شود، پتانسیل غشا به مقدار آستانه می رسد



a



b

شکل ۵.۳: پالس اول به پتانسیل غشای نورون وارد می‌شود. (a) سیستم یک همگرایی نمایی به حالت استراحت دارد. اگر پالس دوم بلافاصله بعد از پالس اول وارد شود می‌تواند باعث تولید پتانسیل کنش شود. (b) سیستم یک همگرایی نوسانی میرا به حالت استراحت دارد. اگر پالس دوم در فاصله‌ای نزدیک به دوره تناوب نوسان فروآستانه وارد شود می‌تواند باعث تولید پتانسیل کنش شود [۶].

و پتانسیل کنش تولید می‌شود. این چنین نورون‌هایی یک گردآوری زمانی از قطار پالس‌های ورودی انجام می‌دهند و به همین دلیل گردآور^۱ نامیده می‌شوند. گردآورها بسامدهای بالاتری از ورودی را ترجیح می‌دهند، یعنی فرکانس بیشتر ورودی زودتر منجر به تولید پتانسیل کنش می‌شود. ممکن است تاخیر یا کاهش فرکانس ورودی منجر به توقف پتانسیل کنش شود. بسیاری از نورون‌های پوسته‌ای مغز گردآور می‌باشند.

اما پتانسیل غشای نورون‌ها در نزدیکی دوشاخگی هوپف، یک نوسان میرا از خود نشان می‌دهد. بطوری که در طول نوسان فاصله بین پتانسیل غشا و آستانه در حال تغییر می‌باشد (شکل ۵.۳b). در این حالت یک تحریک خارجی بسته به زمان ورود آن به فاز نوسان، ممکن است بتواند منجر به تولید پتانسیل کنش شود. اگر فاصله‌ی زمانی بین دو پالس ورودی نزدیک به نصف تناوب نوسان باشد، پالس‌ها اثر یکدیگر را خنثی می‌کنند و اگر این زمان نزدیک به یک دوره‌ی تناوب باشد، اثر پالس‌ها با هم جمع می‌شوند. این

^۱ Integrator

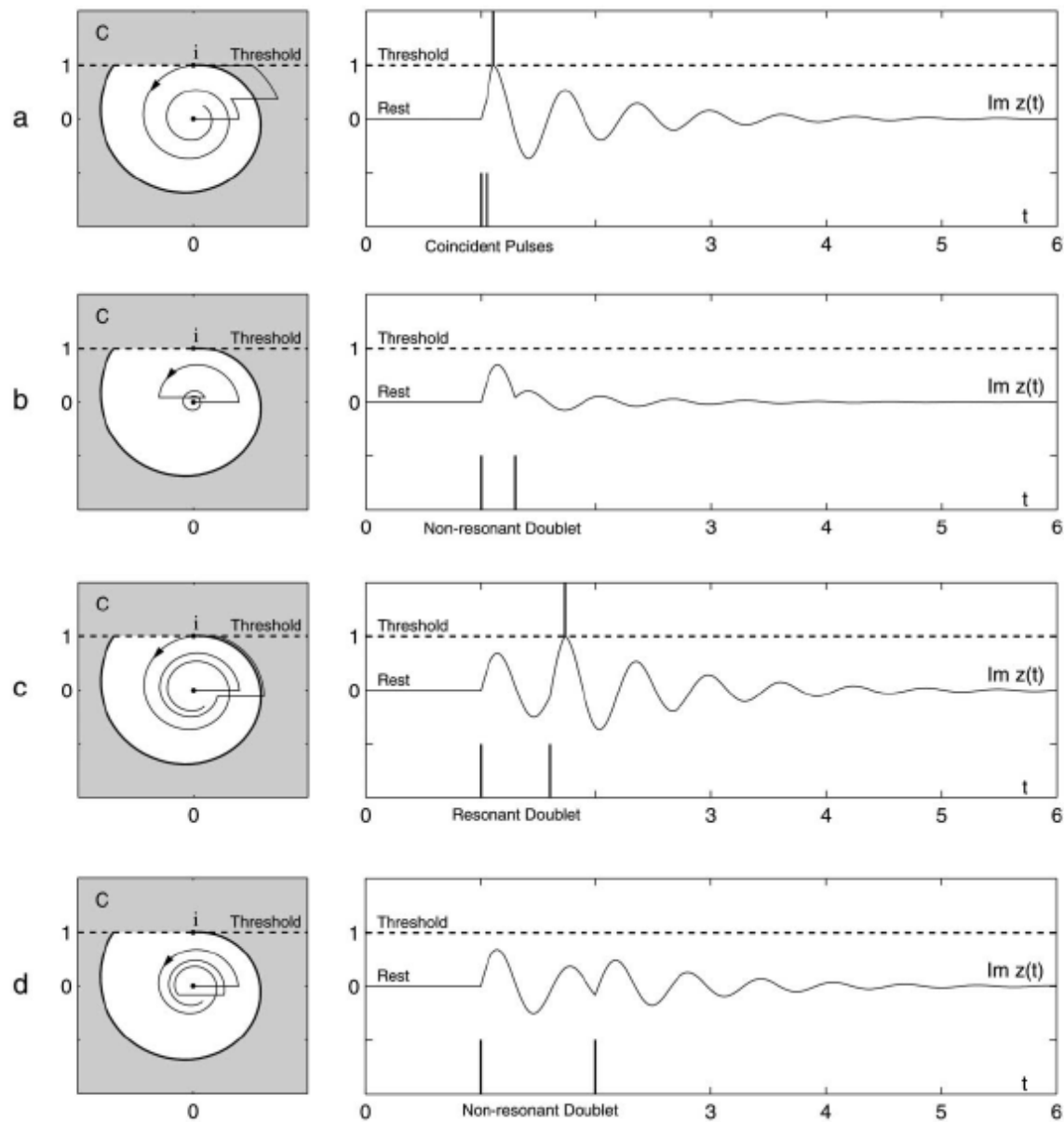
چنین نوروتهایی ورودی با یک بسامد تشدیدي خاص برابر بسامد نوسان فروآستانه را ترجیح می دهند. بطوریکه باید تحریک چنین نرونی به منظور ایجاد یک پاسخ در حدود بسامد تشدیدي باشد.

برای مثال فرض کنید یک نرون یک جفت پالس (پالس دوگانه) دریافت می کند. اثر چنین ورودی را در شکل ۶.۳ نشان داده شده است. اولین پالس یک نوسان میرا به وجود می آورد، در حالی که پالس دوم بسته به زمان ورودش نسبت به فاز نوسان، می تواند پتانسیل غشا را به بالاتر از آستانه ببرد یا از آن دور نماید. اگر دوره تناوب نوسان فروآستانه T و فاصله بین پالس ها بسیار کوچک (شکل ۶.۳a) یا نزدیک دوره تناوب T (شکل ۶.۳b) باشد، پالس دوم منجر به تولید پتانسیل کنش می شود. در این حالت اثر پالس دوم بر اثر پالس اول افزوده می شود. اما اگر فاصله بین پالس ها بسیار کمتر یا بیشتر از دوره تناوب T باشد، ممکن است پتانسیل کنش تولید نشود (شکل ۶.۳c و d). در این حالت اثر پالس اول بوسیله ی پالس دوم از بین می رود. این چنین نوروتهایی مشدد^۱ نامیده می شوند و در بخش تالاموس و پوسته ای مغز دیده می شوند. برعکس گردآورها، افزایش بسامد تحریک در نوروتهای مشدد ممکن است منجر به تاخیر یا حتی توقف تولید پتانسیل کنش گردد.

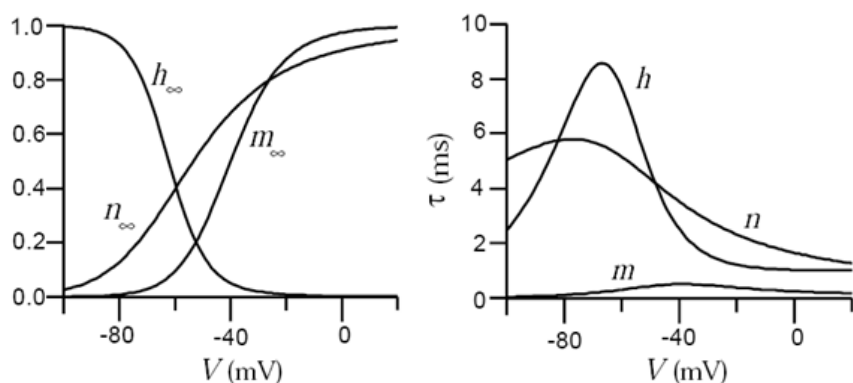
۳.۳ مدل های دوبعدی

مدل هاجکین-هاکسلی را در نظر بگیرید:

$$\begin{aligned}
 C\dot{V} &= \overline{g_{Na}}m^3h(V_{Na} - V) + \overline{g_K}n^4(V_k - V) + g_L(V_L - V) + I_{ext}, \\
 \tau_m(dm/dt) &= -m + m_\infty, \\
 \tau_n(dn/dt) &= -n + n_\infty, \\
 \tau_h(dh/dt) &= -h + h_\infty.
 \end{aligned}
 \tag{۵.۳}$$



شکل ۶.۳: یک پالس دوگانه بسته به فاصله‌ی آن‌ها می‌تواند باعث تولید پتانسیل کنش شود. (a) فاصله‌ی بین دو پالس بسیار نزدیک می‌باشد. (b) فاصله‌ی بین دو پالس نصف دوره تناوب نوسان فروآستانه می‌باشد. (c) فاصله‌ی بین دو پالس تقریباً برابر دوره تناوب نوسان فروآستانه می‌باشد. (d) فاصله‌ی بین دو پالس از هم دور می‌باشد [۶].



شکل ۷.۳: مقایسه بستگی پارامترهای دینامیکی کانال‌های سدیمی و پتاسیمی به پتانسیل غشا.

به دلیل اینکه ثابت زمانی متغیر m نسبت به n و h بسیار کوچکتر است (شکل ۷.۳)، می‌توان گفت که m بسیار سریع‌تر از متغیرهای دیگر است بطوریکه می‌توان نوشت:

$$m \approx m_\infty.$$

با این تقریب مدل هاجکین-هاکسلی به معادلات زیر تقلیل می‌یابد:

$$C\dot{V} = \bar{g}_{Na}m_\infty^3h(V_{Na} - V) + \bar{g}_Kn^4(V_k - V) + g_L(V_L - V) + I_{ext},$$

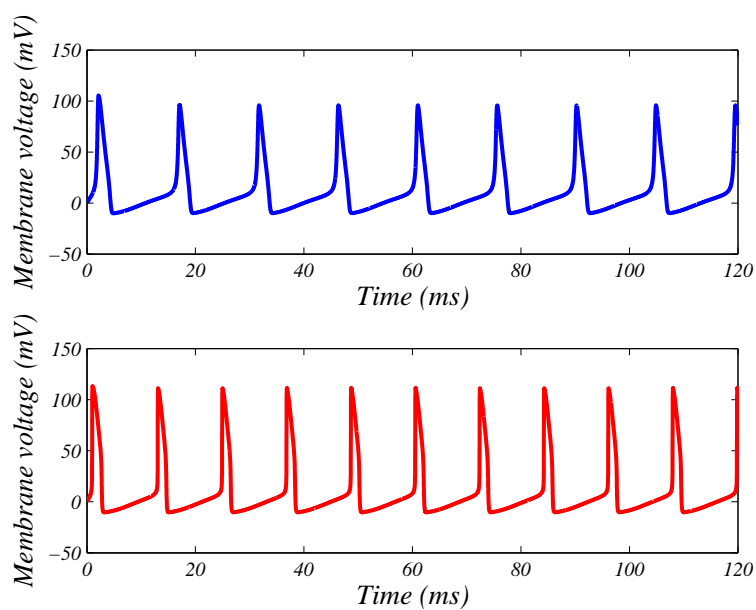
$$\tau_n(dn/dt) = -n + n_\infty, \quad (6.3)$$

$$\tau_h(dh/dt) = -h + h_\infty.$$

از سوی دیگر با رسم تابع $h + n$ بر حسب زمان (شکل ۹.۳) می‌توان دید که:

$$h(t) \approx 0.84 - n(t).$$

که با این ساده سازی‌ها مدل چهار بعدی هاجکین-هاکسلی به مدل دوبعدی زیر کاهش می‌یابد:

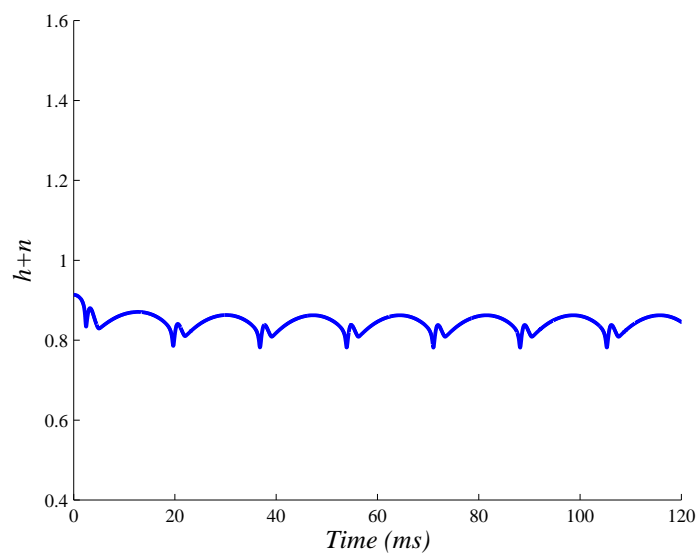


شکل ۸.۳: مقایسه تولید پتانسیل کنش در مدل کامل هاجکین-هاکسلی (بالا) با مدل کاهش یافته آن (پایین) با تقریب $m \approx m_{\infty}$.

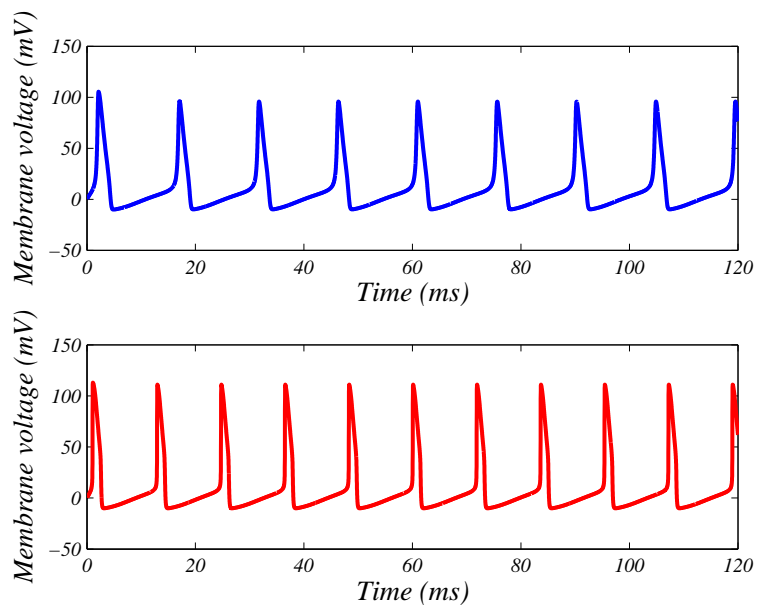
$$C\dot{V} = \overline{g_{Na}}m_{\infty}^3(0.84 - n)(V_{Na} - V) + \overline{g_K}n^4(V_K - V) + g_L(V_L - V) + I_{ext}, \quad (۷.۳)$$

$$\tau_n \left(\frac{dn}{dt} \right) = -n + n_{\infty}.$$

این ساده سازی این امکان را فراهم می سازد که بتوان فضای فاز را برای مدل هاجکین-هاکسلی ترسیم نمود. با این دیدگاه می توان مدل های دوبعدی فیتزهیو-ناگومو و موریس-لکار را که در ادامه توضیح داده خواهند شد بیشتر درک کرد.



شکل ۹.۳: تابع $h + n$ بر حسب زمان. می‌توان دید که $h(t) \approx 0.84 - n(t)$.



شکل ۱۰.۳: مقایسه تولید پتانسیل کنش در مدل کامل هاجکین-هاکسلی (بالا) با مدل کاهش یافته آن (پایین) با تقریب $m \approx m_\infty$ و $h(t) \approx 0.84 - n(t)$.

مدل فیتزهیو-ناگومو

کلاس ۲:

این مدل توسط فیتزهیو^۱ در سال ۱۹۶۱ به صورت کاملاً نظری ارایه و مدار معادل آن در یک سال بعد توسط ناگومو^۲ ساخته شد. این مدل یک مدل ساده شده‌ی دوبعدی از مدل هاجکین-هاکسلی می‌باشد که بدینصورت بیان می‌شود [۸،۷]:

$$\dot{V} = V - V^3/3 - W + I, \quad (۸.۳)$$

$$\dot{W} = \phi(a + V - bW).$$

که در آن $\phi = 0.08$ ، $a = 0.7$ ، $b = 0.8$ ، V پتانسیل غشا، W متغیر بازیافت و I جریان محرک خارجی است.

اگرچه مدل هاجکین-هاکسلی از لحاظ زیستی واقعی‌تر و دقیق‌تر می‌باشد اما سادگی مدل فیتزهیو-ناگومو این امکان را فراهم می‌سازد که همه‌ی جواب‌های آن را بتوان در فضای فاز ترسیم نمود.

در این مدل، نول کلاین V یک منحنی N شکل و نول کلاین W یک خط مستقیم می‌باشد که به ترتیب از معادلات $\dot{V} = 0$ و $\dot{W} = 0$ بدست می‌آیند. محل تقاطع نول کلاین‌ها نقطه‌ی تعادل می‌باشد که در آن $\dot{V} = \dot{W} = 0$.

اگر $b > 1$ تقاطع نول کلاین‌های V و W فقط و فقط یک نقطه می‌باشد. اگر این نقطه در بازوی میانی نول کلاین V باشد، ناپایدار است و در این حالت به دلیل وجود کران چرخه‌ی پایدار، پتانسیل غشا رفتار نوسانی دوره‌ای از خود نشان می‌دهد و اگر نقطه‌ی تعادل در بازوی چپ یا راست نول کلاین V باشد، نقطه‌ی تعادل پایدار است و پتانسیل غشا رفتار نوسانی میرا از خود نشان خواهد داد.

^۱ Fitzhugh

^۲ Nagumo

برای مشخص کردن نقطه‌ی تعادل معادلات فیتزهیو-ناگومو معادله‌ی ۸.۳ را در نظر بگیرید. ماتریس ژاکوبین برای این دسته معادلات برابر است با:

$$L = \begin{pmatrix} (1 - V^2) & -1 \\ \phi & b\phi \end{pmatrix},$$

و ویژه‌مقادیر ماتریس ژاکوبین L از معادله‌ی زیر بدست می‌آیند:

$$\lambda^2 + (V^2 - 1 + b\phi)\lambda + (V^2 - 1)b\phi + \phi = 0.$$

برای $I = 0$ نقطه‌ی تعادل عبارت است از:

$$\begin{pmatrix} V = -1.20 \\ W = -0.625 \end{pmatrix}$$

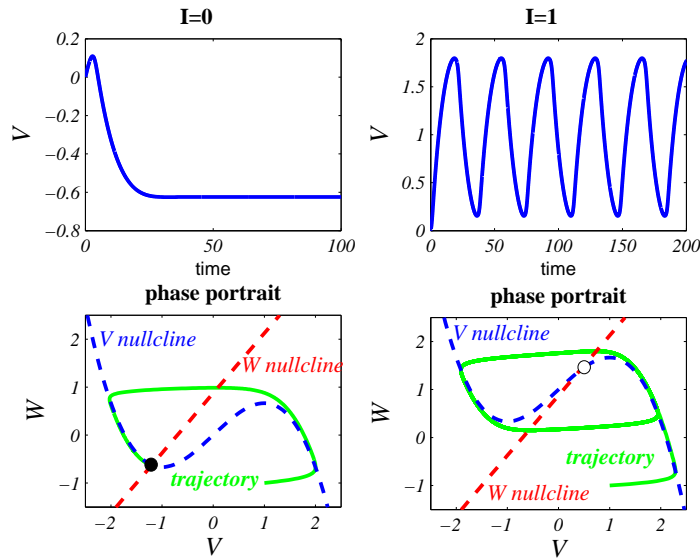
که در این نقطه، ماتریس ژاکوبین L و ویژه‌مقادیر آن عبارتند از:

$$L = \begin{pmatrix} -0.04 & -1 \\ 0.08 & -0.064 \end{pmatrix},$$

$$\lambda_{1,2} = -0.25 \pm 0.21i.$$

بنابراین نقطه‌ی تعادل از نوع کانون پایدار می‌باشد. در این حالت نقطه‌ی تعادل در بازوی چپ نول کلاین V قرار می‌گیرد.

هنگامی که $I < 0.33$ باشد، پاسخ پتانسیل غشا در فضای فاز یک مسیر با دامنه کوچک متناظر با یک پاسخ فروآستانه می‌باشد (شکل ۱۱.۳ چپ). با افزایش مقدار I نول کلاین V به سمت بالا انتقال می‌یابد و باعث می‌شود نقطه‌ی تعادل در بازوی میانی نول کلاین V قرار بگیرد و در این حالت به دلیل وجود کران چرخه‌ی پایدار، پتانسیل غشا رفتار نوسانی دوره‌ای از خود نشان می‌دهد (شکل ۱۱.۳ راست و ۱۲.۳ چپ).



شکل ۱۱.۳: رفتار مدل فیتزهیو-ناگوموی کلاس ۲ به ازای جریان‌های $I = 0$ و $I = 1$. به ازای جریان $I < 0.33$ نقطه‌ی تقاطع نول کلاین‌ها در بازوی چپ نول کلاین V قرار می‌گیرد و پتانسیل کنش رفتار نوسانی میرا خواهد داشت (شکل سمت چپ) و به ازای جریان $0.32 < I < 1.43$ نقطه‌ی تقاطع نول کلاین‌ها در بازوی میانی نول کلاین V قرار می‌گیرد و به دلیل وجود کران چرخه پتانسیل کنش رفتار نوسانی دوره‌ای نشان خواهد داد (شکل سمت راست).

برای $I = 1$ نقطه‌ی تعادل عبارت است از:

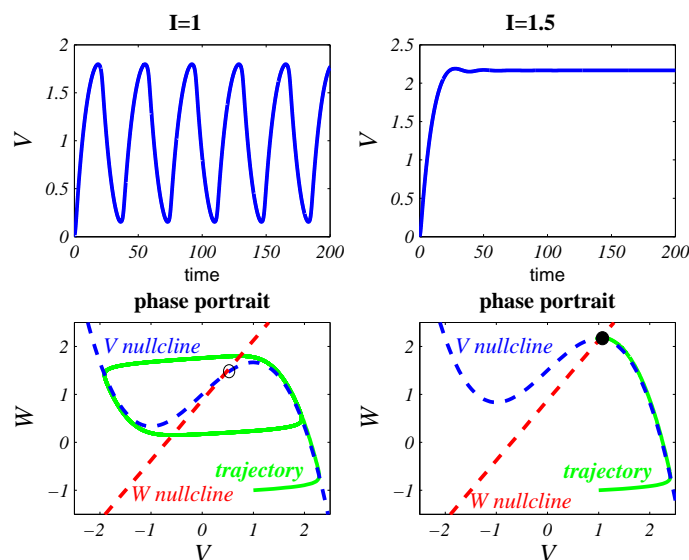
$$\begin{pmatrix} V = -0.8 \\ W = -0.13 \end{pmatrix}$$

که در این نقطه، ماتریس ژاکوبین L و ویژه‌مقادیر آن عبارتند از:

$$L = \begin{pmatrix} 0.36 & -1 \\ 0.08 & -0.064 \end{pmatrix},$$

$$\lambda_{1,2} = 0.14 \pm 0.19i.$$

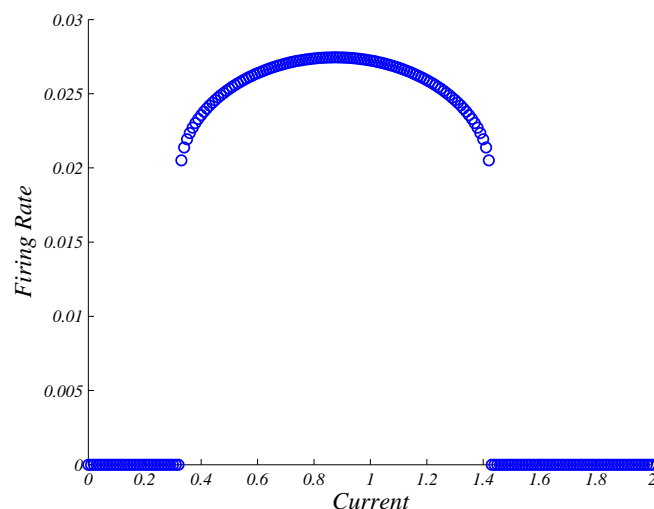
یعنی این نقطه‌ی تعادل، یک کانون ناپایدار است و با ترسیم فضای فاز می‌توان یک کران چرخه‌ی پایدار در اطراف آن مشاهده کرد. وجود این کران چرخه باعث می‌شود که پتانسیل غشا در این حالت فعالیت نوسانی دوره‌ای از خود نشان دهد.



شکل ۱۲.۳: رفتار مدل فیتزهيو-ناگومو کلاس ۲ به ازای جریان‌های $I = 1$ و $I = 1.5$. به ازای جریان $0.32 < I < 1.43$ نقطه‌ی تقاطع نول کلاین‌ها در بازوی میانی نول کلاین V قرار می‌گیرد و به دلیل وجود کران‌چرخه پتانسیل کنش رفتار نوسانی دوره‌ای نشان خواهد داد (شکل سمت چپ) و به ازای جریان $I > 1.42$ نقطه‌ی تقاطع نول کلاین‌ها در بازوی راست نول کلاین V قرار می‌گیرد و پتانسیل کنش رفتار نوسانی میرا خواهد داشت (شکل سمت راست).

هنگامی که $I > 1.42$ باشد، نقطه‌ی تعادل در بازوی راست نول کلاین V قرار می‌گیرد و به علت اینکه در این بازو نقطه‌ی تعادل، کانون پایدار می‌باشد نوسان پتانسیل غشا متوقف می‌شود (شکل ۱۲.۳ راست).

همانطور که نشان داده شد، به ازای $I = 0$ نقطه‌ی تعادل از نوع کانون پایدار می‌باشد و یعنی ویژه‌مقدار آن دارای قسمت موهومی و قسمت حقیقی آن منفی می‌باشد. با افزایش مقدار جریان ($I > 0.32$) قسمت موهومی ویژه مقدار از بین نمی‌رود اما قسمت حقیقی آن مثبت می‌شود. به عبارت دیگر، نقطه‌ی تعادل پایداری خود را از دست داده و یک کران‌چرخه‌ی پایدار به وجود آمده است. این بدین معنی است که در اینجا دوشاخگی فرابحرانی هوف پف رخ داده است. در این حالت بسامد نوسان متناسب با بزرگی قسمت موهومی ویژه مقدار می‌باشد و با افزایش پارامتر دوشاخگی (جریان خارجی I)، یک نوسان با بسامد غیر صفر به وجود می‌آید که این نشان می‌دهد منحنی مشخصه‌ی جریان-بسامد ($I - f$) از نوع



شکل ۱۳.۳: منحنی مشخصه‌ی جریان-بسامد ($I - f$) برای مدل فیتزهیو-ناگومو (کلاس ۲).

کلاس ۲ می‌باشد (شکل ۱۳.۳).

هنگامی که $I > 1.42$ باشد، نقطه‌ی تعادل ناپایدار به پایدار تبدیل می‌شود و کران چرخه نیز از بین می‌رود.

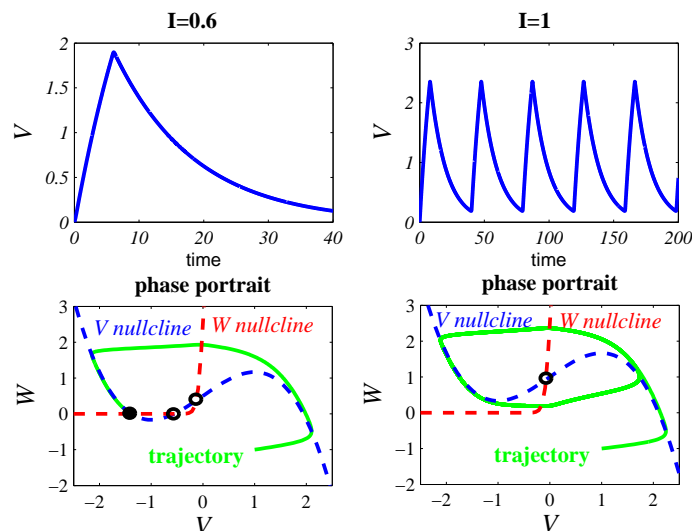
کلاس ۱:

در مدل فیتزهیو-ناگومو می‌توان نول کلاین W را بگونه‌ای نوشت که مدل به صورت کلاس ۱ رفتار کند:

$$\dot{V} = V - V^3/3 - W + I, \quad (9.3)$$

$$\dot{W} = \phi[a + b \tanh(\eta V) - W].$$

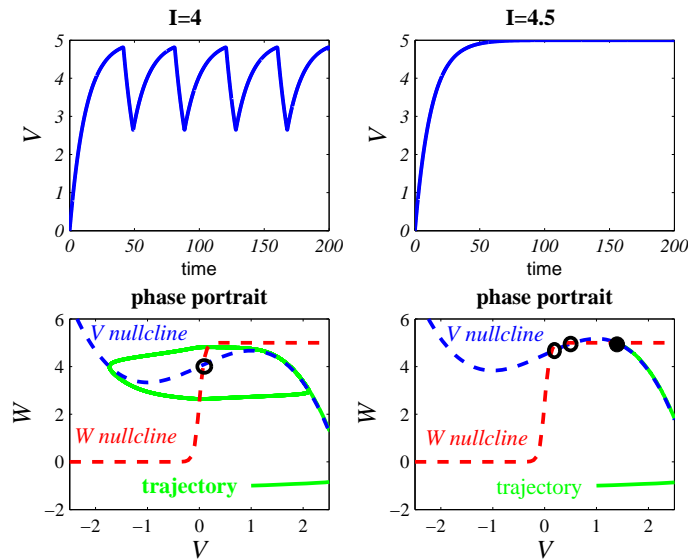
که در آن $\phi = 0.08$ ، $a = b = 2.5$ ، $\eta \gg 1$ ، V پتانسیل غشا، W متغیر بازیافت و I جریان محرک خارجی است.



شکل ۱۴.۳: رفتار مدل فیتزهیو-ناگوموی کلاس ۱ به ازای جریان‌های $I = 0.6$ و $I = 1$. به ازای جریان $2/3 < I < 13/3$ نقطه‌ی تقاطع نول کلاین‌ها در بازوی میانی نول کلاین V قرار می‌گیرد و به دلیل وجود کران چرخه پتانسیل کنش رفتار نوسانی دوره‌ای نشان خواهد داد (شکل سمت راست) و به ازای جریان $I = 0.6$ تقاطع نول کلاین‌ها در سه نقطه متناظر با گره پایدار، زینی و کانون ناپایدار خواهد بود که در این حالت پتانسیل کنش رفتار نوسانی میرا خواهد داشت (شکل سمت چپ).

در این مدل اگر تقاطع نول کلاین‌های V و W فقط و فقط یک نقطه و در بازوی چپ یا راست نول کلاین V باشد، نقطه تعادل گره پایدار خواهد بود و پتانسیل غشا رفتار نوسانی میرا از خود نشان خواهد داد. به ازای جریان خارجی $2/3 < I < 13/3$ نقطه تعادل در بازوی میانی نول کلاین V قرار می‌گیرد و نقطه تعادل از نوع کانون ناپایدار خواهد شد و در این حالت به دلیل وجود کران چرخه‌ی پایدار، پتانسیل غشا رفتار نوسانی دوره‌ای از خود نشان می‌دهد.

هنگامی که $I < 2/3$ باشد، پاسخ پتانسیل غشا در فضای فاز یک مسیر با دامنه کوچک متناظر با یک پاسخ فروآستانه می‌باشد (شکل ۱۴.۳ چپ). با افزایش مقدار I نول کلاین V به سمت بالا انتقال می‌یابد و باعث می‌شود نقطه‌ی تعادل در بازوی میانی نول کلاین V قرار بگیرد و در این حالت به دلیل وجود کران چرخه‌ی پایدار، پتانسیل غشا رفتار نوسانی دوره‌ای از خود نشان می‌دهد (شکل ۱۴.۳ راست و ۱۵.۳ چپ).



شکل ۱۵.۳: رفتار مدل فیتزهیو-ناگوموی کلاس ۱ به ازای جریان‌های $I = 4$ و $I = 4.5$. به ازای جریان $2/3 < I < 13/3$ نقطه‌ی تقاطع نول‌کلاین‌ها در بازوی میانی نول‌کلاین V قرار می‌گیرد و به دلیل وجود کران‌چرخه پتانسیل‌کنش رفتار نوسانی دوره‌ای نشان خواهد داد (شکل سمت چپ) و به ازای جریان $I = 4.5$ تقاطع نول‌کلاین‌ها در سه نقطه متناظر با گره پایدار، زینی و کانون ناپایدار خواهد بود که در این حالت پتانسیل‌کنش رفتار نوسانی میرا خواهد داشت (شکل سمت راست).

در این مدل برای $I = 0$ نقطه‌ی تعادل عبارت است از:

$$\begin{pmatrix} V = -1.73 \\ W = 0 \end{pmatrix}$$

که در این نقطه، ماتریس ژاکوبین L و ویژه‌مقادیر آن عبارتند از:

$$L = \begin{pmatrix} -2 & -1 \\ 0 & -0.08 \end{pmatrix},$$

$$\lambda_1 = -2, \lambda_2 = -0.08,$$

بنابراین نقطه‌ی تعادل از نوع گره پایدار می‌باشد. در این حالت نقطه‌ی تعادل در بازوی چپ نول‌کلاین V قرار می‌گیرد. با افزایش جریان خارجی نول‌کلاین V به سمت بالا انتقال می‌یابد. مثلاً برای $I = 0.6$ ، نول‌کلاین V و W در سه نقطه یکدیگر را قطع می‌کنند که عبارتند از:

$$\begin{pmatrix} V_1 = -1.38 \\ W_1 = 0 \end{pmatrix}, \quad \begin{pmatrix} V_2 = -0.55 \\ W_2 = 0 \end{pmatrix}, \quad \begin{pmatrix} V_3 = -0.12 \\ W_3 = 0.37 \end{pmatrix},$$

که در این نقاط، ماتریس ژاکوبین L و ویژه مقادیر آن عبارتند از:

$$L_1 = \begin{pmatrix} -0.91 & -1 \\ 0 & -0.08 \end{pmatrix}, \quad L_2 = \begin{pmatrix} 0.68 & -1 \\ 0 & -0.08 \end{pmatrix}, \quad L_3 = \begin{pmatrix} 0.98 & -1 \\ 0.55 & -0.08 \end{pmatrix},$$

$$\lambda_1 = -0.91, \lambda_2 = -0.08$$

$$\lambda_1 = 0.68, \lambda_2 = -0.08$$

$$\lambda_{1,2} = 0.45 \pm 0.52i.$$

بنابراین نقاط تعادل به ترتیب از چپ به راست از نوع کانون پایدار، زینی و کانون ناپایدارند.

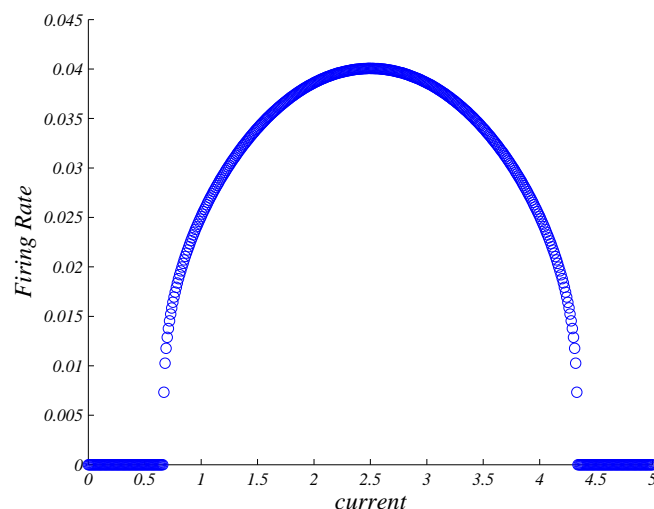
$$\begin{pmatrix} V = -0.01 \\ W = 0.6 \end{pmatrix} \text{ برای } I = 0.7 \text{ نقطه‌ی تعادل عبارت است از:}$$

که در این نقطه، ماتریس ژاکوبین L و ویژه مقادیر آن عبارتند از:

$$L = \begin{pmatrix} 0.99 & -1 \\ 0.84 & -0.08 \end{pmatrix},$$

$$\lambda_{1,2} = 0.45 \pm 0.74i.$$

بنابراین نقطه‌ی تعادل کانون از نوع ناپایدار می‌باشد. در این حالت نقطه‌ی تعادل در بازوی میانی نول کلاسیک V قرار می‌گیرد. پس می‌توان دید که با افزایش بیشتر جریان خارجی نقاط تعادل زینی و گره به یکدیگر نزدیک می‌شوند و به ازای جریان $I = 2/3$ دوشاخگی زین-گره بر روی چرخه ناوردا رخ می‌دهد. این نشان می‌دهد که منحنی مشخصه‌ی جریان-بسامد ($I - f$) از نوع کلاس اول می‌باشد (شکل ۱۶.۳).



شکل ۱۶.۳: منحنی مشخصه‌ی جریان-بسامد ($I - f$) برای مدل فیتزهیو-ناگومو (کلاس ۲).

مدل موریس-لکار

این مدل در سال ۱۹۸۱ توسط کتی موریس^۱ و هارولد لکار^۲ بر اساس مطالعات آزمایشگاهی بر روی بافت ماهیچه غول پیکر صدف بارناکل ارائه شد [۴]. این مدل به دلیل اینکه یک مدل دوبعدی و بر مبنای مشاهدات آزمایشگاهی است، یکی از مطلوبترین مدل‌ها در علوم عصبی محاسباتی به شمار می‌آید. این مدل از سه جریان یونی Ca^{2+} برای برانگیختگی اولیه، K^+ برای بازیابی و جریان نشتی برای حفظ پتانسیل استراحت تشکیل شده است. معادلات این مدل به این صورت می‌باشند:

$$C\dot{V} = -g_{Ca}M_{ss}(V)(V - V_{Ca}) - g_KW(V)(V - V_K) - g_L(V - V_L) + I_{app}, \quad (۱۰.۳)$$

$$\dot{W} = (W_{ss}(V) - W)/\tau_W(V).$$

که در آن V پتانسیل غشا، W متغیر بازیابی و I_{app} جریان تحریک خارجی است و توابع رسانایی $M_{ss}(V)$ و $W_{ss}(V)$ نیز به این صورت می‌باشند:

^۱ Cathy Morris

^۲ Harold Lecar

$$M_{ss}(V) = (1 + \tanh(V - V_1)/V_2)/2,$$

$$W_{ss}(V) = (1 + \tanh(V - V_3)/V_4)/2.$$

که تابع $(1 + \tanh x)/2$ را می‌توان به شکل $(1 + \exp(-2x))^{-1}$ نیز نوشت. ثابت زمانی برای بازیابی کانال‌های پتاسیمی در پاسخ به تغییر پتانسیل، وابسته به پتانسیل است و بدینگونه می‌باشد:

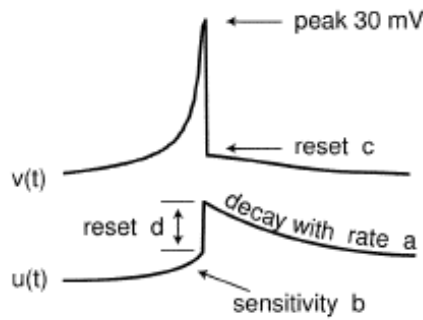
$$\tau_W(V) = T_0 \operatorname{sech}((V - V_3)/2V_4),$$

که پارامترهای T_0, V_1, V_2, V_3, V_4 و مقادیر ثابتی هستند که از آزمایش بدست می‌آیند.

مدل ایژیکویچ

برای اینکه بدانیم مغز چگونه کار می‌کند باید نتایج آزمایشگاهی انجام شده بر دستگاه عصبی انسان یا حیوان را با شبیه سازی‌های شبکه‌های بزرگ مقیاسی چون مغز را ترکیب و تحلیل نماییم. برای توسعه این چنین شبکه‌ی بزرگ مقیاسی، باید همسازي بین دو ابزار مهم را پیدا کنیم: ساده سازی محاسبات و توانایی تولید الگوهای متنوع برای نشان دادن رفتارهای شناخته شده‌ی سلول‌های عصبی واقعی.

استفاده از مدل هاجکین-هاکسلی دارای ممانعت‌های محاسباتی است و در مقابل، استفاده از مدل افراز-آتش دارای کارآمدی محاسباتی است. اما مدل افراز-آتش بطور غیرواقعی ساده است و قادر به تولید اغلب الگوهای نوروهای پوسته‌ای مغز نیست. بنابراین باید از مدلی استفاده کرد که هم معقولیت زیستی مدل هاجکین-هاکسلی و هم کارآمدی محاسباتی مدل افراز-آتش را به همراه داشته باشد.



شکل ۱۷.۳: مدل ایژیکویچ و پارامترهای آن.

مدل ایژیکویچ^۱ انواع رفتارهای شناخته شده‌ی تولید پتانسیل کنش^۲ و تولید قطاری از پتانسیل کنش^۳ سلول‌های عصبی پوسته‌ای مغز را نشان می‌دهد و ترکیبی از معقولیت زیستی مدل هاجکین-هاکسلی و کارآمدی محاسباتی مدل افراز-آتش را ارائه می‌دهد. با استفاده از این مدل می‌توان با یک رایانه‌ی شخصی ده‌ها هزار نورون تولید کننده‌ی پتانسیل کنش را در زمان بسیار اندکی شبیه سازی نمود [۹].

این مدل متشکل از دو معادله دیفرانسیل جفت شده می‌باشد:

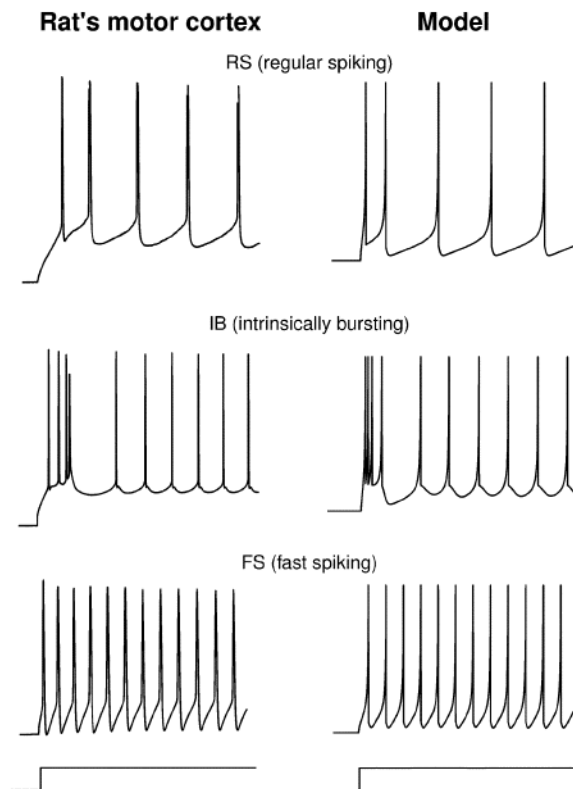
$$\begin{aligned} \dot{v} &= 0.04v^2 + 5v + 140 - u + I, \\ \dot{u} &= a(bv - u), \\ \text{if } v &\geq 30_{mv} \text{ then } v \leftarrow c \text{ and } u \leftarrow u + d. \end{aligned} \quad (11.3)$$

که در آن متغیرهای v و u متغیرهای بدون بعدی هستند که v پتانسیل غشا و u متغیر بازیافت می‌باشند. در اینجا هنگامی که پتانسیل غشا به مقدار قله (مثلاً 30_{mv}) رسید مقادیر پتانسیل غشا و متغیر بازیافتی به مقادیر متناظر با معادله ۸.۳ باز نشان می‌شوند. a, b, c, d نیز چهار پارامتر مستقل بی‌بعد هستند که با تغییر آن‌ها می‌توان الگوهای متنوع شناخته از نورون‌های واقعی را مشاهده کرد. پارامتر a ثابت زمانی

^۱ Izhikevich Model

^۲ spiking

^۳ bursting

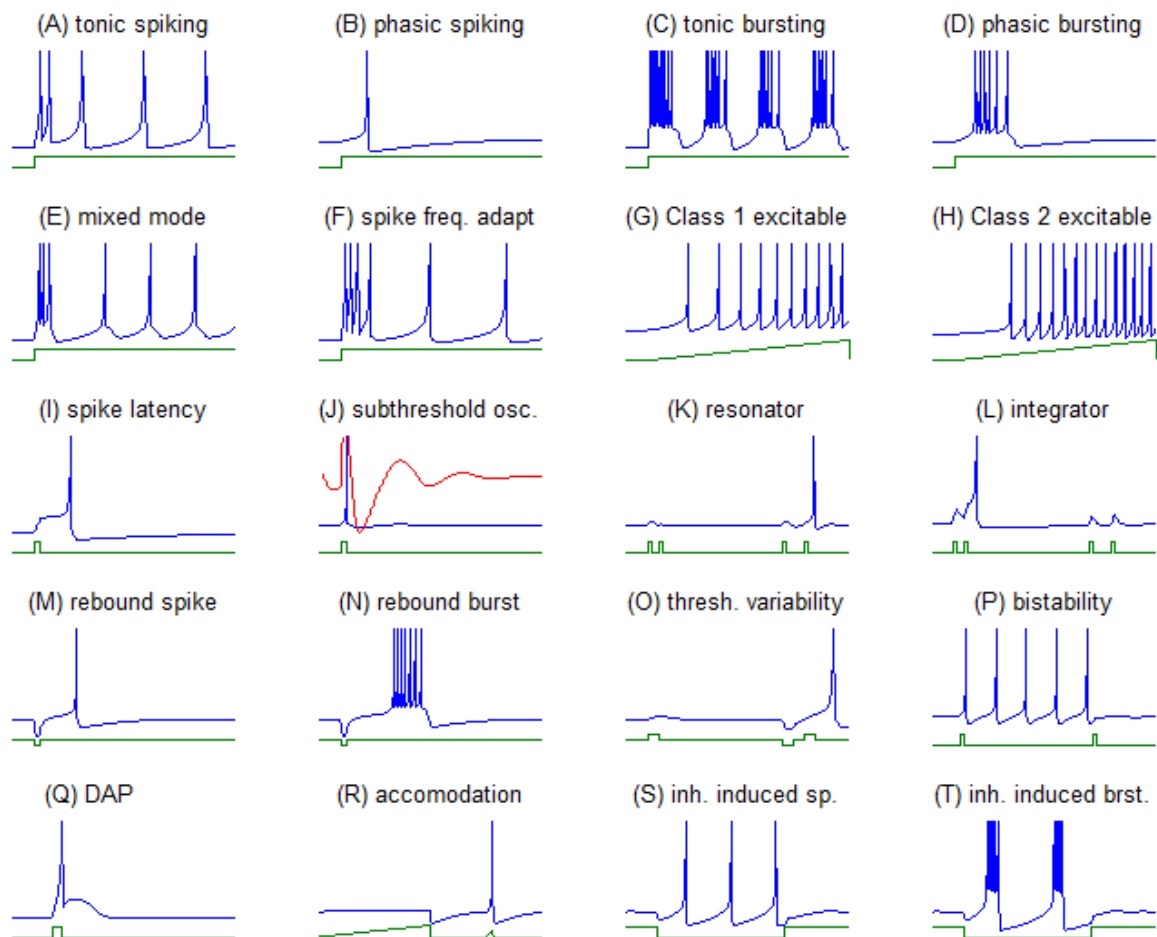


شکل ۱۸.۳: مقایسه سه نمونه از الگوی تولید شده توسط مدل ایژیکویچ (سمت راست) با الگوهای ثبت شده از نورون‌های موتور کورتکس موش (سمت چپ) [۹].

متغیر بازیافت، b حساسیت متغیر بازیافت به نوسانات فروآستانه‌ی پتانسیل غشا، c مقدار بازنشانی پتانسیل غشا بعد از پتانسیل کنش و d مقدار بازنشانی متغیر بازیافت بعد از پتانسیل کنش می‌باشد (شکل ۱۷.۳). یک مقدار نوعی از این پارامترها عبارتند از: $a = 0.02$ ، $b = 0.2$ ، $c = -65$ و $d = 2$.

در شکل ۱۸.۳ برای نشان دادن معقولیت زیستی این مدل، سه نمونه از الگوی تولید شده توسط مدل ایژیکویچ با الگوهای ثبت شده از نورون‌های موتور کورتکس موش^۱ مقایسه شده است. همچنین در شکل ۱۹.۳ بیست نمونه از مهمترین و رایج‌ترین الگوهای تولید شده نورونی نشان داده شده است. هدف از این ارایه، معرفی غنی بودن تولید الگوهای مختلف در این مدل، و پیچیده بودن رفتار نورون‌های منفرد در پاسخ به یک پالس ساده جریان مستقیم می‌باشد.

^۱ Rat's motor cortex



شکل ۱۹.۳: بیست نمونه از از مهمترین و رایج‌ترین الگوهای تولید شده نرونی با مدل ایژیکویچ در پاسخ به پالس جریان مستقیم. هر کدام از الگوها با تغییر پارامترهای معرفی شده در معادله ۱۱.۲ شبیه سازی شده اند. برنامه‌ی تولیدکننده این الگوها با استفاده از نرم‌افزار *Matlab* و پارامترهای مربوط به آن‌ها در تارنمای www.izhikevich.com در دسترس می‌باشد.

در اینجا بطور خلاصه برخی از این الگوها را شرح می‌دهیم [۱۰]:

- (A) پتانسیل کنش آهنگین^۱: در این الگو هنگامی که جریان تزریقی به نورون وارد می‌شود، پتانسیل کنش تولید می‌شود و تا زمانی که جریان تزریقی برقرار باشد، تولید پتانسیل کنش ادامه خواهد داشت.
- (B) پتانسیل کنش فازی^۲: یک نورون ممکن است در پاسخ به جریان ورودی تنها یک تک پتانسیل کنش تولید کند و بعد از آن خاموش بماند.
- (C) قطاری از پتانسیل کنش آهنگین^۳: برخی نورون‌های CH در کورتکس موش، هنگامی که تحریک می‌شوند قطاری از پتانسیل‌های کنش آهنگین تولید می‌کنند. بسامد میان این قطارها در حدود $50Hz$ می‌باشد و این نشان می‌دهد که چنین نورون‌هایی در نوسان بسامدی گاما^۴ در مغز سهیم می‌باشند.
- (D) قطاری از پتانسیل کنش فازی^۵: مشابه پتانسیل کنش فازی، یک نورون ممکن است در پاسخ به جریان ورودی تنها یک قطار از پتانسیل کنش تولید کند.
- (E) مدل آمیخته^۶: نورون‌های کورتکس پستانداران می‌توانند فعالیتی آمیخته از پتانسیل کنش آهنگین و قطاری از پتانسیل کنش داشته باشند.
- (F) سازگاری بسامد پتانسیل کنش^۷: بیشتر نورون‌های کورتکس پستانداران مانند سلول‌های

^۱ Tonic Spiking

^۲ Phasic Spiking

^۳ Tonic Bursting

^۴ gama-frequency oscillation

^۵ Phasic Bursting

^۶ Mixed Model

^۷ Spike Frequency Adaptation

RS ، یک پتانسیل کنش آهنگین با بسامد بالا تولید می‌کنند و بعد از آن بسامد تولید پتانسیل کنش کاهش می‌یابد.

● G کلاس ۱ تحریک پذیری^۱: بسامد تولید کنش نورون‌های تحریک پذیر کلاس ۱ وابسته به شدت ورودی و در گستره‌ی 20_{Hz} تا 200_{Hz} یا حتی بیشتر می‌باشد. ویژگی نورون‌های این کلاس در این است که برای ورودی‌های ضعیف-اما فراآستانه- توانایی تولید پتانسیل کنش در بسامدهای پایین را دارند.

● H کلاس ۲ تحریک پذیری^۲: برخی از نورون‌ها نمی‌توانند در بسامدهای پایین تولید پتانسیل کنش نمایند. این نورون‌ها در پاسخ به جریان ورودی یا خاموش می‌مانند یا با یک بسامد بالا، مثلاً 40_{Hz} تولید پتانسیل کنش می‌کنند.

● I تاخیر در تولید پتانسیل کنش^۳: برخی از نورون‌های کورتیکال، تاخیری وابسته به شدت جریان ورودی، قبل از تولید پتانسیل کنش دارند. در برخی از پستانداران این تاخیر می‌تواند تا ده‌ها میلی‌ثانیه نیز باشد.

● J نوسان فروآستانه^۴: بطور عملی ساختار هر مغز، نورون‌هایی دارد که قادر به تولید پتانسیل کنش با نوسان فروآستانه می‌باشند. بسامد این چنین نوساناتی نقش بسیار مهمی در رفتار نورون به عنوان یک فیلتر میان‌گذر ایفا می‌کند.

● K مشددها^۵: نورون‌هایی که پتانسیل نوسانی دارند می‌توانند به ورودی که بسامد مشابه با بسامد نوسان خود دارند بصورت انتخابی پاسخ دهند. اگر چنین نورونی با یک پالس دوگانه که

^۱ Class1 Excitability

^۲ Class2 Excitability

^۳ Spike Latency

^۴ Subthreshold Oscillation

^۵ Resonator

بسامد بین آنها متفاوت است تحریک شود، نورون تنها با پالسی که بسامدش با بسامد فرکانس نوسان فروآستانه‌ی پتانسیل کنش تشدید کند پاسخ فراآستانه می‌دهد.

● (L) گردآورها^۱: نورون‌هایی که پتانسیل نوسانی ندارند مانند گردآورها رفتار می‌کنند. یعنی آن‌ها ورودی با بسامد بالا را ترجیح می‌دهند. هرچه بسامد ورودی بیشتر باشد، احتمال تولید پتانسیل کنش بیشتر است.

● (M) پتانسیل کنش برگشتی^۲: برخی از نورون‌ها هنگامی که یک ورودی بازدارنده دریافت می‌کنند و سپس ورودی قطع می‌شود، یک پتانسیل کنش (پتانسیل کنش بازگشتی) تولید می‌کنند.

● (N) قطاری از پتانسیل کنش بازگشتی^۳: برخی از نورون‌ها مشابه پتانسیل بازگشتی، هنگامی که یک ورودی بازدارنده دریافت می‌کنند و سپس از آن آزاد می‌شوند، قطاری از پتانسیل کنش تولید می‌کنند.

● (O) تغییرپذیری آستانه^۴: یک اشتباه معمول در شبکه‌های عصبی مصنوعی این است که تصور می‌شود نورون‌های تولید کننده پتانسیل کنش یک آستانه‌ی ثابت دارند. اما نورون‌های زیستی یک آستانه متغیر دارند که به فعالیت قبلی نورون بستگی دارد. بطور مثال اگر یک نورون با یک تحریک برانگیزنده ضعیف که تنها بتواند یک مرحله ناقطبیده 10_{mv} تولید کند، نورون پتانسیل کنش تولید نمی‌کند و از اینرو این ورودی یک تحریک فروآستانه است. حالا اگر یک ورودی بازدارنده ضعیف اعمال شود و بعد از آن دقیقا همان ورودی برانگیزنده فروآستانه وارد شود، نورون تولید پتانسیل کنش می‌کند. نورون در بار دوم به این دلیل تولید پتانسیل کنش می‌کند که آستانه‌ی آن به وسیله ورودی بازدارنده پایین آورده شده است. از این رو یک تحریک مشابه،

^۱ Integrator

^۲ Rebound Spike

^۳ Rebound Burst

^۴ Threshold Variability

بسته به فعالیت قبلی نورون می‌تواند فروآستانه یا فراآستانه باشد.

● (P) پایداری دوگانه^۱: برخی از نورون‌ها به علت همزیستی یک نقطه تعادل پایدار با یک کران چرخه، می‌تواند دو رفتار از خود نشان دهد؛ حالت استراحت و یا تولید پتانسیل کنش. در این چنین حالتی برای گذار میان این دو حالت، شرایط اولیه و زمان ورود تحریک خارجی در فضای فاز مهم می‌باشد.

● (Q) ناقطبی‌دگی بعد از پتانسیل کنش^۲: بطور معمول بعد از تولید پتانسیل کنش یک مرحله‌ی فراقطبی‌دگی وجود دارد، اما برخی از نورون‌ها می‌توانند بعد از تولید پتانسیل کنش یک مرحله‌ی ناقطبی‌دگی نیز داشته باشند. این چنین نورون‌هایی دوره بازیابی کوتاهی دارند و بسیار تحریک‌پذیراند.

● (R) سازگاری^۳: نورون‌ها ممکن است در پاسخ به یک ورودی قوی اما به آرامی زیاد شونده تولید پتانسیل کنش نکنند در حالی که یک جریان کوچکتر اما ناگهانی می‌تواند باعث تولید پتانسیل کنش شود.

● (S) تولید پتانسیل کنش واداشته از بازدارنده^۴: یک رفتار عجیب برخی از نورون‌های تالامو-کورتیکال این است که هنگامی که جریان ورودی وجود ندارد خاموش‌اند اما هنگامی که با یک ورودی بازدارنده تحریک می‌شوند، تولید پتانسیل کنش می‌کنند.

● (T) تولید قطار پتانسیل کنش واداشته از بازدارنده^۵: مشابه با تولید پتانسیل کنش واداشته از بازدارنده، یک نورون در پاسخ به یک ورودی بازدارنده می‌تواند قطاری از پتانسیل کنش تولید کند.

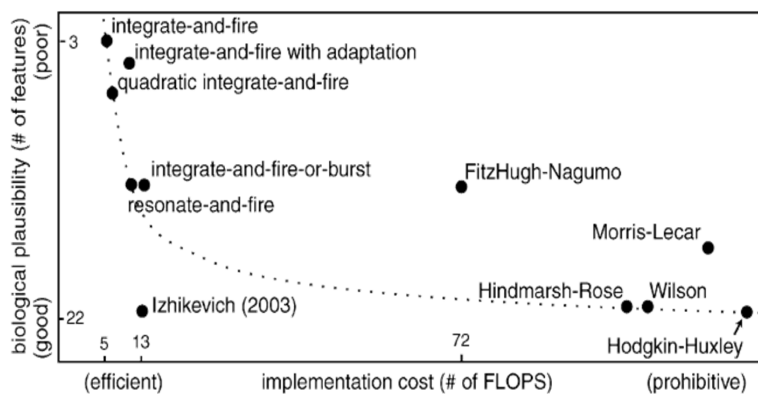
^۱ Bistability

^۲ Depolarizing After-Potentials

^۳ Accommodation

^۴ Inhibition-Induced Spiking

^۵ Inhibition-Induced Bursting



شکل ۲۰.۳: مقایسه معقولیت زیستی و کارآمدی محاسباتی مدل‌های مختلف. $FLOPS$ تقریبی از تعداد عملگرهای ممیز شناور لازم برای شبیه‌سازی 1_{ms} از مدل می‌باشد [۱۰].

در آخر، بطور خلاصه در شکل ۲۰.۳ مقایسه‌ای از معقولیت زیستی و کارآمدی محاسباتی، مدل‌های مختلف نشان داده شده است. در شکل ۲۱.۳ نیز توانایی‌های تولید الگوهای نشان داده شده در شکل ۱۹.۳ برای مدل‌های مختلف نشان داده شده است.

Models	biophysically meaningful	tonic spiking	phasic spiking	tonic bursting	phasic bursting	mixed mode	spike frequency adaptation	class 1 excitable	class 2 excitable	spike latency	subthreshold oscillations	resonator	integrator	rebound spike	rebound burst	threshold variability	bistability	DAP	accommodation	inhibition-induced spiking	inhibition-induced bursting	chaos	# of FLOPS
integrate-and-fire	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5
integrate-and-fire with adapt.	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	10
integrate-and-fire-or-burst	-	+	+		+	-	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-		13
resonate-and-fire	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+	10
quadratic integrate-and-fire	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	7
Izhikevich (2003)	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	13
FitzHugh-Nagumo	-	+	+	-		-	-	+	-	+	+	+	-	+	-	+	+	-	+	+	-	-	72
Hindmarsh-Rose	-	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	120
Morris-Lecar	+	+	+	-		-	-	+	+	+	+	+	+		+	+	-	+	+	-	-		600
Wilson	-	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+					180
Hodgkin-Huxley	+	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	1200

شکل ۲۱.۳: توانایی تولید الگوهای نورونی مختلف در مدل‌های گوناگون. مربع‌های خالی نشان دهنده این است که مدل به لحاظ نظری می‌تواند این الگو را تولید کند اما پارامترهای منطقی برای تولید این الگو در دسترس نیست [۱۰].

فصل چهارم

اثر ثابت زمانی فعالیت سیناپسی بر یک حلقه نورونی با بازخورد تاخیردار

در این فصل وابستگی پاسخ یک حلقه نورونی با بازخورد تاخیردار را به فعالیت زمانی سیناپسی بررسی کرده و نشان می‌دهیم که رفتار سیستم به فعالیت زمانی سیناپسی وابسته است. برای سیناپس‌های شیمیایی کند^۱ که ثابت زمانی فعالیت آنها با دوره تناوب تولید پتانسیل کنش سیستم قابل مقایسه است با تغییر مقدار تاخیر، نرخ تولید پتانسیل کنش همواره افزایش می‌یابد، در حالی که برای سیناپس‌های شیمیایی تند^۲ که ثابت زمانی فعالیت آنها از دوره تناوب تولید پتانسیل کنش سیستم کوچکتر است بسته به مقدار تاخیر، نرخ تولید پتانسیل کنش می‌تواند بزرگتر یا کوچکتر از نرخ تولید پتانسیل کنش ذاتی سیستم باشد.

^۱ slow synapse

^۲ fast synapse

۱.۴ مقدمه

گمان می‌رود بسیاری از کارکردهای پردازش و ذخیره‌ی داده‌ها در مغز، حاصل فعالیت‌های جمعی سلول‌هاست و از اینرو، یکی از روش‌های مطالعه سیستم‌های عصبی، صرف‌نظرکردن از پیچیدگی‌های یاخته‌ها و بررسی اثر ساختار شبکه و پیچیدگی‌های حاصل از شمار بسیار زیاد اجزا می‌باشد. در عین حال به نظر می‌رسد که جزییات رفتار تک سلول‌ها نیز در شکل دهی فرآیندهای پیچیده مغزی مهم هستند. در این میان بررسی اثرات متقابل این سلول‌ها در سیستم‌های متشکل از شمار کم سلولهای جفت شده، هم در شناخت رفتار تک سلول‌ها و هم در بررسی شبکه‌های بزرگتر کارگشااست. در یاخته‌های عصبی بطور معمول برانگیختگی‌های الکتریکی غشا، پتانسیل کنش، در طول اکسون‌ها منتشر شده و به یاخته‌های دیگر منتقل می‌شوند. از آنجاییکه سرعت این انتقال در اکسون محدود است (از مرتبه‌ی سانتیمتر بر ثانیه تا متر بر ثانیه)، برهمکنش سلول‌ها ناگزیر با تاخیر انجام می‌شود که این تاخیر نسبت به مرتبه‌ی زمانی وقوع پتانسیل کنش (از مرتبه‌ی میلی ثانیه) قابل ملاحظه است [۱۱، ۱۲]. با وجود پیچیدگی‌هایی که در نظر گرفتن تاخیر در بررسی مدل‌های ریاضی وارد می‌کند، نادیده گرفتن تاخیر در بسیاری از موارد نتایج مطالعه را کاملاً دگرگون می‌کند و برخی رفتارهای شبکه‌های عصبی نیز تنها با در نظر گرفتن تاخیر در برهمکنش‌ها قابل توضیح هستند.

یک مرحله ضروری در مطالعه پدیده‌های جمعی پیچیده^۱ در شبکه‌های بزرگ، بررسی رفتار مولفه‌های کوچکتر تشکیل دهنده آن‌ها می‌باشد [۱۳]. به عنوان مثال در شبکه‌های بازخوردی می‌توان حلقه‌ها و زنجیرهای نورونی را به عنوان مولفه‌های سازنده شبکه نام برد [۱۴، ۱۵]. شبکه‌های بازخوردی، خود عناصر پایه‌ای برای ایجاد و شکل‌گیری حافظه کوتاه و بلند مدت شناخته شده‌اند [۱۶].

یک مدل ابتدایی برای مطالعه حلقه‌های نورونی، شبیه‌سازی آن‌ها با یک نورون با بازخورد تاخیردار

^۱ complex collective phenomena

می‌باشد. این مدل ساده می‌تواند رفتار یک نورون با یک مسیر خودارتباطی^۱ (خودسیناپس^۲) [۱۷] را توضیح دهد و برای درک حلقه‌های پیچیده‌تر شامل چندین نورون (زنجیرهای نورونی) که به وفور در سیستم عصبی یافت می‌شوند [۱۸] مفید واقع شود. خودارتباط‌های تاخیردار به علت نقش تنظیم‌کنندگی‌شان^۳ یکی از پدیده‌های مورد توجه در طبیعت و تکنولوژی می‌باشند [۱۹]. به عنوان مثال آن‌ها را می‌توان در سیستم‌های ژنی تحریک‌پذیر^۴ [۲۰]، حرکت چشم^۵ [۲۱]، تعادل انسان^۶ [۲۲] و لیزرهای نیمه‌رسانای اپتیکی [۲۳] مشاهده کرد.

وجود بازخورد تاخیری در دینامیک نوسانگرهای غیرخطی منجر به اثرات جالبی می‌شود. پایداری چنگانه^۷ و آشوب^۸ از جمله اثرهای مشاهده شده ناشی از بازخورد تاخیری می‌باشند [۲۴]. در مقابل مشاهده شده است که یک خودارتباط با تاخیر ثابت می‌تواند باعث فرونشاندن آشوب در دینامیک نوسانگرهای غیر خطی شود [۲۵]. در شبکه‌های عصبی، بازخورد تاخیری به عنوان عامل تولید پتانسیل کنش سلول‌های سبیدی^۹ در هیپوکمپ با ریتم‌های گاما و تتا^{۱۰} گزارش شده است. همچنین نشان داده شده است که بازخوردهای تاخیری قادر به تنظیم ساختار بازه‌های بین تولید پتانسیل کنش^{۱۱} (*ISIs*)

self connection^۱

autapse^۲

regulatory role^۳

excitable gene regulatory systems^۴

eye movement^۵

human balance^۶

multistability^۷

chaos^۸

Basket cells^۹

Teta and Gamma rhythms^{۱۰}

Inter-Spike Intervals^{۱۱}

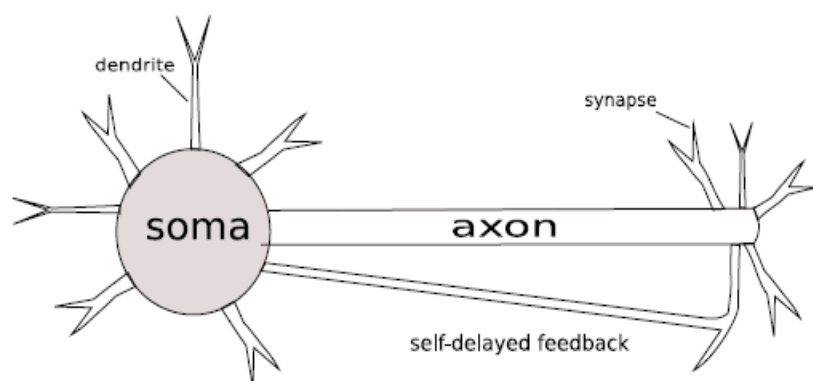
در حضور نوفه می‌باشد [۱۷]. در مطالعه بر سلول‌های پیس‌میکر^۱ ماهی کرایفیش، مشاهده شده است که خود ارتباط‌های تاخیری به همراه سازگاری نورونی^۲ منجر به تولید قطاری از پتانسیل کنش در این سلول‌ها شده است [۲۶]. اثر خودارتباطی تاخیری به عنوان افزایش دهنده یا کاهش دهنده نرخ تولید پتانسیل کنش^۳ قابل بحث می‌باشد. برای خودجفت‌شدگی‌های با قدرت کم، هم افزایش و هم کاهش فعالیت نورونی امکان پذیر است و وجود نقطه تعادل ناپایدار در فضای فاز سیستم به عنوان دلیل کاهش فعالیت یک نوسانگر با خودجفت‌شدگی گزارش شده است [۲۷].

بطور کلی در این فصل سعی بر آن داریم که دینامیک یک تک نورون را هنگامی که با یک خودجفت‌شدگی تاخیری همراه است بررسی کنیم و سپس نتایج آن را برای حلقه‌های با چند نورون تعمیم دهیم. خودسیناپس‌ها در مغز اغلب بصورت الکتریکی دیده می‌شوند و بسیاری از مطالعات در این زمینه برای یک سلول عصبی با حلقه بازخوردی تاخیری، بر روی این نوع از سیناپس‌ها انجام شده است [۲۴]. با این وجود می‌توان به عنوان مدلی برای حلقه‌های چند نورونی، یک حلقه بازخوردی تاخیری با سیناپس شیمیایی نیز در نظر گرفت. تفاوت عمده در این دو مدل این است که اثر سیناپس الکتریکی بصورت آنی است در حالی که فعال شدن و غیرفعال شدن سیناپس‌های شیمیایی گستره‌ی قابل توجهی از ثابت‌زمانی‌ها را در بر می‌گیرد. در این مطالعه ما یک حلقه شامل یک سلول عصبی با یک بازخورد از طریق سیناپس شیمیایی در نظر می‌گیریم و توجه خود را معطوف به رفتار سیستم ناشی از ثابت‌زمانی‌های سیناپس‌های شیمیایی و مقایسه آن‌ها با سیناپس‌های الکتریکی می‌کنیم. نشان خواهیم داد با تغییر زمان تاخیر، سیناپس‌های تند و کند اثر کیفی متفاوتی بر سیستم خواهند داشت و از آنجاییکه فرض می‌شود اثر سیناپس‌های الکتریکی آنی است، انتظار داریم رفتار سیناپس‌های تند شباهت بیشتری به آن‌ها داشته باشد.

^۱ Pacemaker

^۲ neuronal adaptation

^۳ Firing Rate



شکل ۱.۴: شمایی از یک خودسیناپس که مکانیسم بازخوردی تاخیردار را نشان می‌دهد.

۲.۴ حلقه‌های بازخوردی نوروئی تاخیردار

۱.۲.۴ مدل هاجکین-هاکسلی

این مطالعه بر مبنای مدل نوروئی هاجکین-هاکسلی [۳] با یک بازخورد انجام می‌شود که پتانسیل غشا را اینگونه توصیف می‌کند:

$$C\dot{V} + I_{Na} + I_K + I_L + I_{syn} = I_{ext}.$$

که I_{ext} جریان خارجی و C ظرفیت غشا در واحد سطح است که برابر $1\mu F/cm^2$ در نظر گرفته می‌شود. ترتیب جریان سدیمی و پتاسیمی می‌باشند. $I_L = g_L(V - E_L)$ جریان نشتی، $I_{Na} = g_{Na}m^3h(V - E_{Na})$ و $I_K = g_Km^4(V - E_K)$ به ترتیب جریان سدیمی و پتاسیمی می‌باشند. $g_L = 0.3mS/cm^2$ بیشینه رسانایی برای جریان نشتی و $g_{Na} = 120mS/cm^2$ و $g_K = 36mS/cm^2$ بیشینه رسانایی برای جریان‌های سدیمی و پتاسیمی می‌باشند. $E_L = 10.6mv$ ، $E_{Na} = 120mv$ و $E_K = -12mv$ پتانسیل بازگشتی به ترتیب برای جریان‌های نشتی، سدیمی و پتاسیمی می‌باشند.

m متغیر فعال کننده، h متغیر غیرفعال کننده برای سدیم و n متغیر فعال کننده برای پتاسیم‌اند که از

رابطه‌ی زیر پیروی می‌کند:

$$dn_i/dt = \alpha_i(1 - n_i) - \beta_i n_i.$$

α_i و β_i تابع پتانسیل غشائند که روابط مربوط به آن‌ها در فصل اول (معادله ۱۵.۱) آورده شده است. در سیناپس‌های الکتریکی، جریان سیناپسی متناسب با تفاوت میان پتانسیل پیش و پس سیناپسی است. برای سیناپس‌های الکتریکی جریان سیناپسی با رابطه‌ی $I_{syn} = g_{el}V(t - \tau)$ داده می‌شود که g_{el} رسانایی سیناپس و τ زمان تاخیر در حلقه می‌باشند. برای سیناپس‌های شیمیایی، جریان بازخوردی با رابطه‌ی $I_{syn} = g_{syn}S(t - \tau)(V - E_{syn})$ داده می‌شود که g_{syn} بیشینه رسانایی سیناپسی، E_{syn} پتانسیل بازگشتی سیناپسی و τ زمان تاخیر در حلقه می‌باشند. $S(t)$ تابع فعالیت سیناپسی است که با رابطه‌ی $dS/dt = \alpha_s f(V - V_{th})(1 - S) - \beta_s S$ بیان می‌شود. α_s و β_s ثابت زمانی فعال‌سازی و غیرفعال‌سازی سیناپسی، $V_{th} = 20mv$ پتانسیل آستانه برای فعال‌سازی سیناپس و f یک تابع آستانه است که بصورت $f(x) = 1/2(1 + \tanh \mu x)$ در نظر گرفته شده است. پارامترها به گونه‌ای انتخاب شده‌اند که پتانسیل استراحت نورون برابر صفر باشد. ازاینرو $E_{syn} = 80mv$ برای نورون برانگیزنده و $E_{syn} = 0mv$ برای نورون بازدارنده انتخاب شده‌اند.

رسانایی سیناپسی g_{syn} را می‌توان به صورت $g_{syn} = \bar{g}_s P$ نوشت که \bar{g}_s بیشینه رسانایی سیناپسی است. P احتمال باز بودن کانال می‌باشد که برابر حاصلضرب احتمال باز بودن کانال پس سیناپسی در احتمال آزاد شدن پیام‌رسان عصبی می‌باشد: $P = P_s P_{rel}$.

اگر نرخ بسته شدن کانال‌ها را با β_s و نرخ باز شدن کانال‌ها را با α_s نشان دهیم خواهیم داشت:

$$P_s \xrightleftharpoons[\alpha_s]{\beta_s} 1 - P_s \quad dP_s/dt = \alpha_s(1 - P_s) - \beta_s P_s.$$

با صرف نظر از β_s در طی فرآیند باز شدن ($\alpha_s > \beta_s$) این معادله را می‌توان به شکل زیر ساده کرد:

$$dP_s/\alpha_s dt = 1 - P_s.$$

یک جواب عمومی برای این معادله عبارت است از: $P_s(t) = c_1 \exp(-\alpha t) + c_2$ که با در نظر گرفتن شرایط اولیه

$$P_s(0) = 0,$$

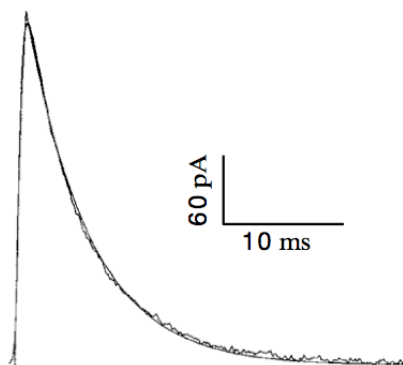
$$P_{max} = P_s(T) = 1 - \exp(-\alpha T),$$

بدست می‌آید:

$$P_s(t) = 1 + (P_s(0) - 1)\exp(-\alpha_s t) \quad 0 \leq t \leq T,$$

$$P_s(t) = P_s(T)\exp(-\beta_s)(t - T) \quad t \geq T.$$

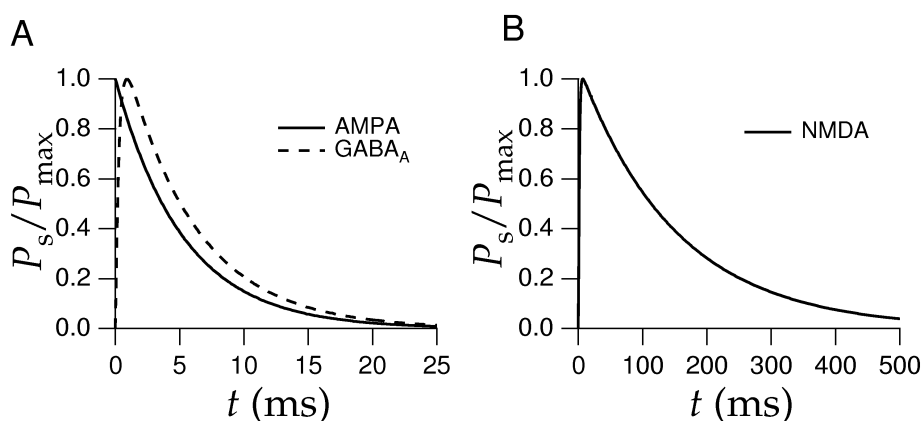
در شکل ۲.۴ یک برازش از این مدل با میانگین جریان‌های پس‌سیناپسی برانگیزنده ثبت شده از سلول‌های هرمی بخش CA_3 در هیپوکمپ، نشان داده شده است. منحنی هموار از این مدل و منحنی موج‌دار از میانگین تعداد زیادی آزمایش بدست آمده است.



شکل ۲.۴: برازش میانگین جریان‌های پس‌سیناپسی برانگیزنده از آزمایش با نتیجه نظری [۲۸].

گلوتامین^۱ دو نوع گیرنده را فعال می‌سازد: *AMPA* و *NMDA*، که هر دو منجر به برانگیختگی پتانسیل غشا می‌شود. *AMPA* یک برانگیزنده تند و *NMDA* برانگیزنده کند می‌باشد. *GABA* مهمترین پیام‌رسان بازدارنده است که برای آن دو نوع گیرنده وجود دارد: *GABA_A* و *GABA_B* که *GABA_A* یک بازدارنده تند می‌باشد.

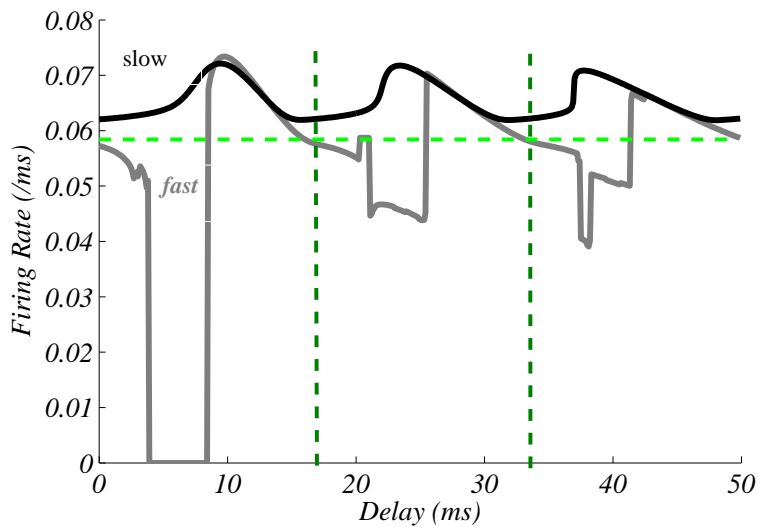
برای سیناپسی برانگیزنده، گیرنده‌های *AMPA* یک فعالیت سریع برای آزادسازی گلوتامین نشان می‌دهند بطوری که فعال‌سازی این نوع سیناپس‌ها از مرتبه ده‌ها میکروثانیه و غیرفعال‌شدن آن‌ها از مرتبه چند میلی‌ثانیه است. اما زمان غیرفعال‌سازی برای گیرنده‌های *NMDA* در گستره‌ای از ده‌ها تا صدها میلی‌ثانیه می‌باشد. با توجه به این ثابت زمانی‌ها (شکل ۳.۴) برای گیرنده‌های *AMPA* و *NMDA* مقدار $\alpha_s = 1$ را به عنوان ثابت زمانی فعال‌سازی و $\beta_s = 0.5$ را به عنوان ثابت زمانی غیرفعال‌سازی سیناپس‌های تند و $\beta_s = 0.05$ را برای سیناپس کند در نظر می‌گیریم.



شکل ۳.۴: فعالیت زمانی فعال شدن و غیرفعال شدن برای سیناپس‌های تند و کند [۲۸].

بدنه اصلی نتایج این فصل متمرکز بر تاثیر بازخورد بر نرخ تولید پتانسیل کنش نورون می‌باشد. نرخ تولید پتانسیل کنش به عنوان ابزاری برای انتقال اطلاعات در ارتباط‌های نورونی شناخته شده است. همچنین بررسی خواهیم کرد که چگونه بازه‌های بین پتانسیل کنش‌ها تحت تاثیر بازخورد قرار می‌گیرند.

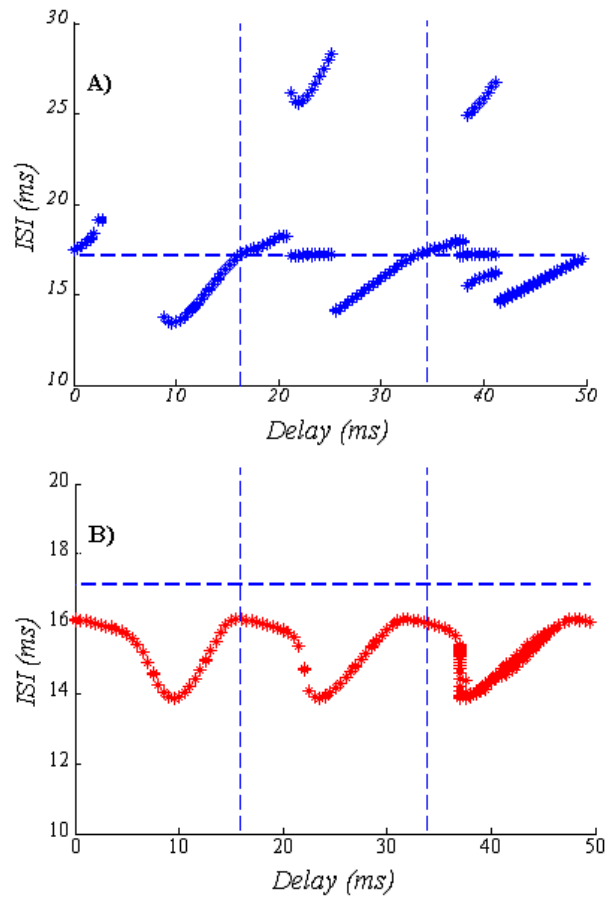
^۱ Glutamine



شکل ۴.۴: میانگین نرخ تولید پتانسیل کنش بر حسب زمان تاخیر در مدل هاجکین-هاکسلی با خودسیناپس برانگیزنده‌ی تند (منحنی کم‌رنگ) و کند (منحنی پررنگ). خط‌چین افقی و عمودی نرخ تولید پتانسیل کنش ذاتی (بدون بازخورد) و مضارب دوره تناوب ذاتی نورون را نشان می‌دهد. مقدار قدرت بازخورد برابر $g_{syn} = 0.05$ ، ثابت زمانی فعالسازی $\alpha_s = 1$ و غیرفعالسازی $\beta_s = 0.5$ برای سیناپس تند و $\beta_s = 0.05$ برای سیناپس کند می‌باشد و جریان خارجی برابر $I_{ext} = 7\mu A/cm^2$ است.

در شکل ۴.۴ میانگین نرخ تولید پتانسیل کنش در مدل هاجکین-هاکسلی بر حسب زمان تاخیر τ برای سیناپس برانگیزنده‌ی تند و کند نشان داده شده است. در این شکل می‌توان مشاهده کرد که برای سیناپس کند، حلقه بازخوردی نرخ تولید پتانسیل کنش را همواره افزایش می‌دهد در حالیکه برای سیناپس تند اثر حلقه بازخوردی شدیداً به زمان تاخیر وابسته است. هنگامی که جریان سیناپسی حلقه در حدود مضارب فردی از نصف تناوب ذاتی سیستم، یعنی $\tau \sim (2j+1)T/2$ به نورون برسد، حلقه بازخوردی برانگیزنده با سیناپس تند نرخ تولید پتانسیل کنش را شدیداً کاهش می‌دهد. (T تناوب ذاتی سیستم یعنی دوره‌ی تناوب تولید پتانسیل کنش برای حلقه بدون بازخورد است).

برای سیناپس تند اثر تاخیرهای بزرگتر، ضعیفتر از تاخیرهایی است که کوچکتر از دوره تناوب ذاتی سیستم‌اند. یعنی تغییر نرخ تولید پتانسیل کنش برای تاخیرهای بزرگتر کمتر است. در حالیکه برای سیناپس کند، بستگی نرخ تولید پتانسیل کنش به زمان تاخیر تقریباً دوره‌ای است اما تناوب آن کوچکتر از دوره تناوب ذاتی نورون می‌باشد.



شکل ۵.۴: بازه‌های بین تولید پتانسیل کنش‌ها ($ISIs$) بر حسب زمان تاخیر در مدل هاجکین-هاکسلی با خودسیناپس برانگیزنده‌ی تند (A) و کند (B). خط‌چین افقی و عمودی نرخ تولید پتانسیل کنش ذاتی (بدون بازخورد) و مضارب دوره تناوب ذاتی نورون را نشان می‌دهد. مقدار قدرت بازخورد برابر $g_{syn} = 0.05$ ، ثابت زمانی فعالسازی $\alpha_s = 1$ و غیرفعالسازی $\beta_s = 0.5$ برای سیناپس تند و $\beta_s = 0.05$ برای سیناپس کند می‌باشد و جریان خارجی برابر $I_{ext} = 7 \mu A/cm^2$ است.

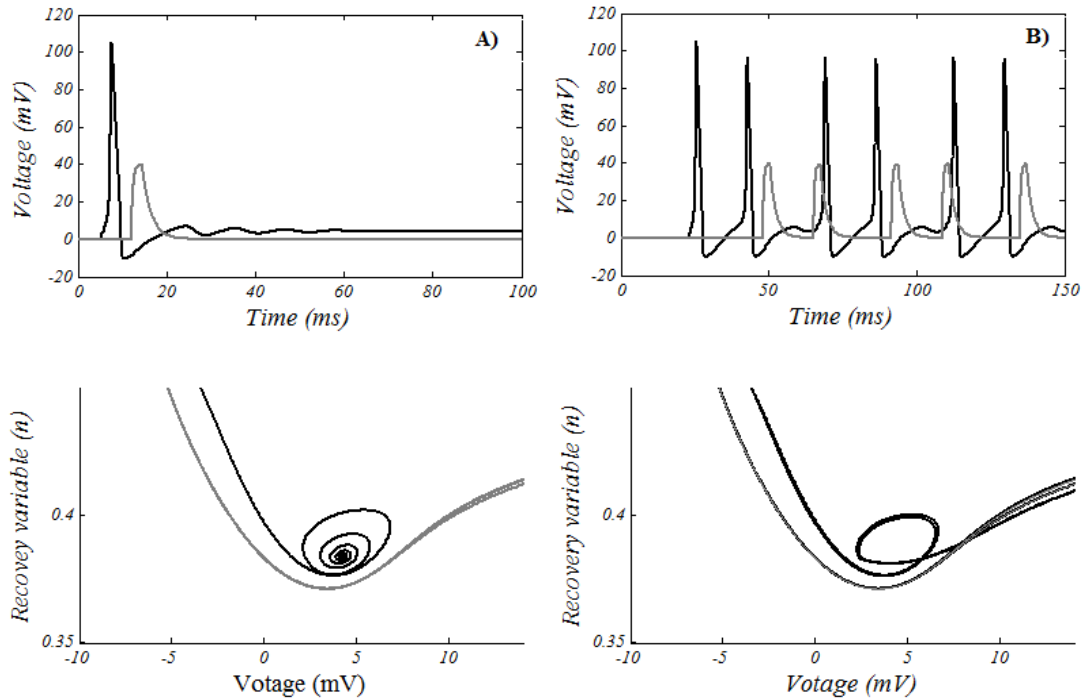
در شکل ۵.۴ بازه‌های بین پتانسیل کنش‌ها ($ISIs$) بر حسب تاخیر برای سیناپس تند ($5.4A$) و کند ($5.4B$) نشان داده شده است. برای سیناپس کند، مدل تنها یک ISI برای همه مقادیر زمان تاخیر نشان می‌دهد اما برای سیناپس تند سه رفتار قابل مشاهده است: برای تاخیرهای نزدیک و بزرگتر از مضارب دوره تناوب ذاتی، ISI ها با دوره تناوب ذاتی نورون تفاوتی ندارند. یعنی در این تاخیرها، از آنجاییکه جریان بازخوردی در دوره بازیابی به نورون می‌رسد، بازخورد حلقه اثر کمی بر رفتار نورون دارد. برای

تاخیرهای نزدیک و کوچکتر از مضارب دوره تناوب ذاتی نورون، اثر جریان بازخوردی کاهش تناوب تولید پتانسیل کنش می‌باشد. رفتار جالب توجه هنگامی است که زمان تاخیر حدود مضارب فردی از نصف تناوب ذاتی می‌باشد. در این حالت نرخ تولید پتانسیل کنش کاهش و حتی به صفر نیز می‌رسد. همچنین مشاهده می‌شود که برای سیناپس تند در برخی مقادیر تاخیر، دو یا چند مقدار برای $ISIs$ وجود دارد که این رفتار یک تغییر ناگهانی در نرخ تولید پتانسیل کنش را نشان می‌دهد.

در شکل ۶.۴ تحول زمانی پتانسیل غشای نورون و فعالیت سیناپسی برای سیستم بازخوردی با خودسیناپس تند و با دو مقدار مختلف تاخیر نشان داده شده است. همچنین در زیر هر کدام، فضای فاز کاهش یافته مدل هاجکین-هاکسلی، پتانسیل غشا، V برحسب متغیر بازیابی، n نمایش داده شده است.

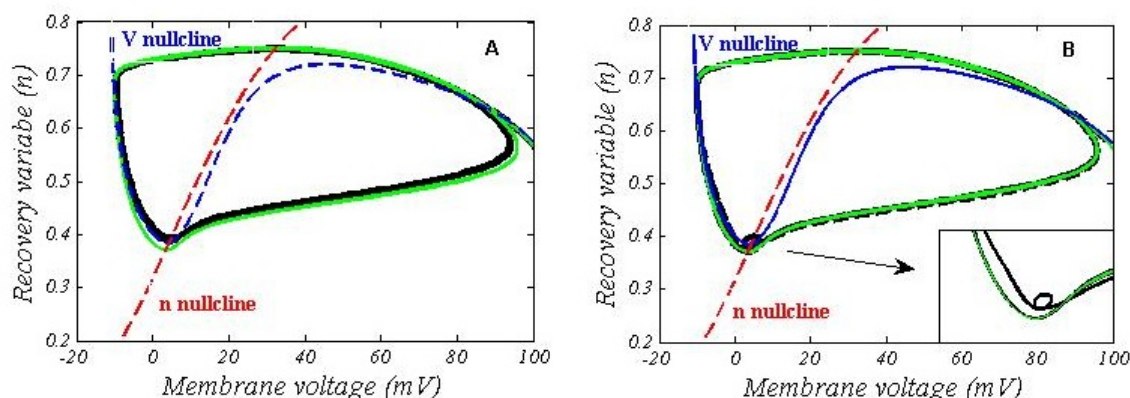
در شکل ۴.۴ مشاهده شد که در برخی مقادیر تاخیر کوچکتر از دوره تناوب ذاتی سیستم، نرخ پتانسیل کنش صفر می‌شود. دلیل این رفتار این است که مدل هاجکین-هاکسلی برای جریان خارجی $I_{ext} = 7\mu A/cm^2$ به علت همزیستی کران چرخه و تعادل کانون پایدار، پایداری دوگانه دارد (شکل ۱۳.۴). در این مقادیر تاخیر، همانگونه که در شکل ۶.۴A مشاهده می‌شود، پالس بازخوردی تاخیری مسیر فاز سیستم را به حوزه جذب کانون پایدار می‌برد و تولید پتانسیل کنش را متوقف می‌کند. برای تاخیرهای بزرگتر از دوره تناوب ذاتی سیستم (۶.۴B)، قبل از آنکه پالس بازخورد تاخیری به نورون برسد، نورون یک پتانسیل کنش دیگر تولید می‌کند بطوریکه بازخورد تاخیری متشکل از یک پالس دوگانه می‌شود که بازه بین آن‌ها برابر دوره تناوب ذاتی می‌باشد. هنگامی که پالس اول می‌خواهد تولید پتانسیل کنش را متوقف کند پالس بعدی سیستم را از حوزه جذب کانون پایدار دور می‌کند و به حوزه جذب کران چرخه می‌برد و منجر به تولید پتانسیل کنش می‌شود. اما نوسانات کم دامنه در اطراف کانون، تولید پتانسیل کنش بعدی را به تاخیر می‌اندازد و این باعث کاهش نرخ تولید پتانسیل کنش می‌شود.

اثر پالس‌های ورودی از سیناپس‌های تند و کند را می‌توان با ترسیم فضای فاز سیستم برای مدل کاهش یافته هاجکین-هاکسلی (معادله ۷.۳) و ترسیم نول کلاین‌های V و n توضیح داد. برای سیناپس‌های کند با رسیدن پالس، نول کلاین V به تندی به سمت بالا حرکت می‌کند و پتانسیل غشا تا جایی که



شکل ۶.۴: تحول زمانی پتانسیل غشای نورون (منحنی پررنگ) و فعالیت سیناپسی (منحنی کم‌رنگ) برای سیستم بازخوردی با خودسیناپس تند و با تاخیر $\tau = 5$ (A) و $\tau = 5 + T$ (B). دوره تناوب ذاتی است و تابع فعالیت سیناپسی، برای تشخیص بزرگتر نشان داده شده است. در زیر هر شکل، فضای فاز کاهش یافته در اطراف نقطه‌ی تعادل سیستم نمایش داده شده است.

نقطه کار سیستم به شاخه چپ نول کلاین V برسد بالا می‌رود. اگر ثابت‌زمانی کاهش جریان ورودی نسبت به ثابت‌زمانی حرکت نقطه کار در فضای فاز کم باشد (مانند سیناپس کند)، ادامه تحول سیستم بگونه‌ای خواهد بود که نقطه کار سیستم همواره در سمت چپ شاخه نول کلاین V قرار خواهد گرفت و همچنین پیش از بازگشت نول کلاین به موضع نخست (در غیاب پالس ورودی)، نقطه کار به زانوی پایینی می‌رسد و جهش ولتاژ انجام می‌شود. اثر چنین فرآیندی همواره سرعت دادن به تولید پتانسیل کنش و در صورت تکرار پالس ورودی، افزایش بسامد می‌باشد (شکل ۷.۴A).

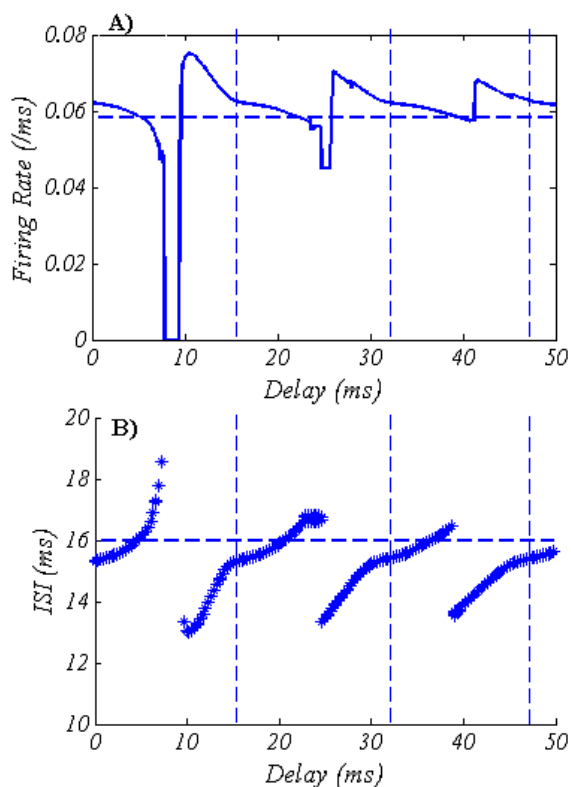


شکل ۷.۴: نمایش فضای فاز کاهش یافته‌ی مدل هاجکین-هاکسلی برای سیناپس کند (A) و تند (B). در شکل نول کلاین‌های V و n برای سیستم بدون بازخورد (خط چین)، کران چرخه سیستم بدون بازخورد (منحنی کم‌رنگ) و کران چرخه سیستم با بازخورد (منحنی پررنگ) نشان داده شده است. مقدار قدرت بازخورد برابر $g_{syn} = 0.05$ و تاخیر $\tau = 20ms$ می‌باشد.

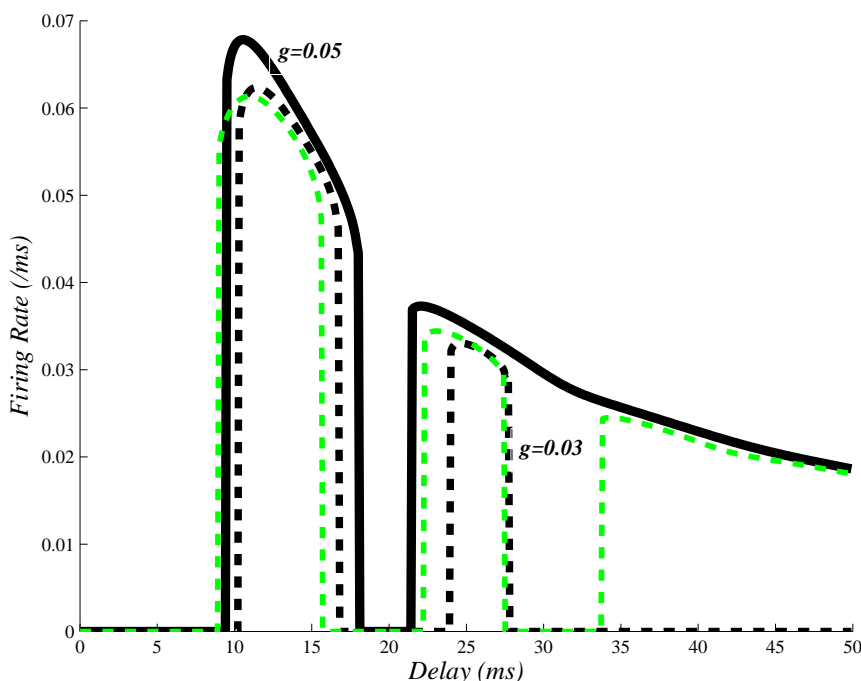
برای سیناپس تند، پس از حرکت سریع نول کلاین V به سمت بالا و در نتیجه افزایش ولتاژ (ناقطبی شدن غشا) و حرکت سیستم به سمت راست، نول کلاین V به سرعت به موضع نخست خود بر می‌گردد و حرکت به سمت راست کران چرخه سیستم را به شاخه میانی (شاخه ناپایدار) V و نول کلاین n نزدیک می‌کند. از آنجاییکه در این ناحیه به هر دو نول کلاین نزدیک هستیم، و در این ناحیه تحول هر دو متغیر کند است، به دلیل وجود انحراف از کران چرخه (نشان داده شده در پنجره پایینی شکل ۷.۴B) زمان بیشتری لازم است تا سیستم از این ناحیه بیرون رفته و به مسیر کران چرخه بازگردد و این باعث عقب افتادن نقطه کار در این فرایند می‌شود. انحراف مسیر از کران چرخه سبب تاخیر در تولید پتانسیل کنش می‌شود. با تکرار پالس ورودی، چنین فرآیندی منجر به کاهش نرخ تولید پتانسیل کنش می‌گردد.

نوع دیگر مقایسه سیناپس‌های تند و کند اینگونه است که برای سیناپس‌های تند، فضای فاز سیستم تنها در زمان‌های کوتاهی با فضای فاز سیستم بدون تحریک متفاوت است و کران چرخه‌ی سیستم را می‌توان ناوردا فرض کرد (شکل ۷.۴B). اما برای سیناپس‌های کند تغییر کران چرخه به گونه‌ای است که ارتفاع کران چرخه کم می‌شود که این منجر به افزایش بسامد می‌گردد (شکل ۷.۴A).

برای سیناپس الکتریکی، از آنجاییکه فعال‌سازی و غیرفعال‌سازی سیناپس آنی است، انتظار داریم که نتایج بیشتر مشابه سیناپس شیمیایی تند باشد. چنانچه در شکل ۸.۴ دیده می‌شود، بستگی نرخ تولید پتانسیل کنش به تاخیر حلقه بازخوردی شبیه سیناپس شیمیایی تند می‌باشد.



شکل ۸.۴: میانگین نرخ تولید پتانسیل کنش (A) و بازه‌های بین تولید پتانسیل کنش‌ها (B) بر حسب زمان تاخیر در مدل هاجکین-هاکسلی با خودسیناپس الکتریکی. خط‌چین افقی و عمودی نرخ تولید پتانسیل کنش ذاتی (بدون بازخورد) و مضارب دوره تناوب ذاتی نورون را نشان می‌دهد. مقدار قدرت بازخورد برابر $g_{syn} = 0.05$ و جریان خارجی برابر $I_{ext} = 7\mu A/cm^2$ است.



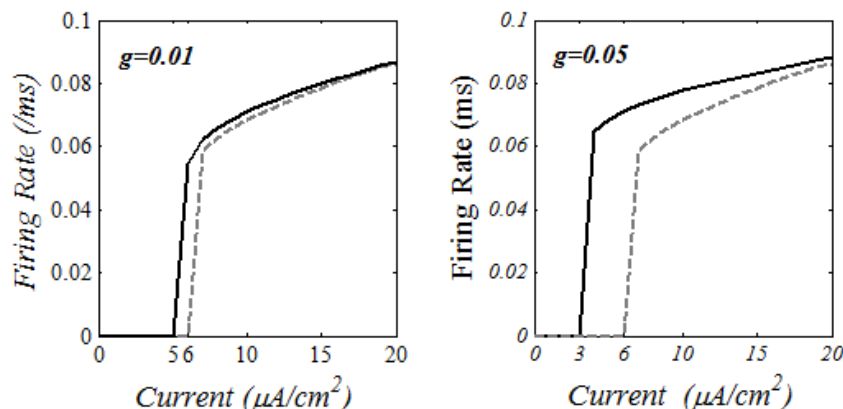
شکل ۹.۴: میانگین نرخ تولید پتانسیل کنش بر حسب زمان تاخیر در مدل هاجکین-هاکسلی با خودسیناپس برانگیزنده‌ی تند (منحنی پررنگ) و کند (منحنی کم‌رنگ) هنگامی که نورون با جریان فروآستانه‌ی $I_{ext} = 5$ تحریک شده است. مقدار قدرت بازخورد برابر $g_{syn} = 0.03$ ، ثابت زمانی فعالسازی $\alpha_s = 1$ و غیرفعالسازی $\beta_s = 0.5$ برای سیناپس تند و $\beta_s = 0.05$ برای سیناپس کند می‌باشد. منحنی پررنگ بالاتر برای قدرت بازخورد بیشتر، $g_{syn} = 0.05$ می‌باشد.

در پایان این بخش، رفتار سیستم هنگامی که حلقه بازخوردی تحریک‌پذیر است را بررسی خواهیم نمود. در اینجا منظور از تحریک‌پذیری حلقه این است که نورون با جریان فروآستانه تحریک شده است و پتانسیل غشا رفتار نوسانی دارد و کمی زیر آستانه تولید پتانسیل کنش دوره‌ای می‌باشد.

همانگونه که در شکل ۹.۴ نشان داده شده است، رفتار سیستم در این حالت برای سیناپس تند و کند شدیداً به تاخیر وابسته می‌باشد. قابل انتظار است که نورون برای تاخیرهای کوچک غیرفعال بماند و نسبت به ورودی‌های اعمال شده حساسیت کمتری نشان دهد، به این دلیل که در این حالت جریان بازخوردی در دوره بازیابی به نورون می‌رسد و اگر بازخورد در این زمان به سلول برسد، به تولید پتانسیل کنش منجر نمی‌شود. برای تاخیرهای بزرگتر، نواحی وجود دارد که در آن‌ها نورون غیرفعال می‌باشد اما

با افزایش تاخیر نرخ تولید پتانسیل کنش کاهش می‌یابد. این نواحی غیرفعال ناشی از نوسان فروآستانه برای پتانسیل غشای نورون می‌باشد. اگر پتانسیل غشای نورون در کمینه‌ی این نوسان باشد، جریان حلقه بازخوردی برای رسیدن به آستانه ولتاژ تولید پتانسیل کنش کافی نیست و نورون غیرفعال می‌ماند. اما اگر پتانسیل غشای نورون در بیشینه‌ی نوسان خود باشد، جریان حلقه بازخوردی باعث رسیدن ولتاژ به آستانه تولید پتانسیل کنش می‌گردد و نورون فعال خواهد شد. با افزایش قدرت سیناپس آستانه زمان تاخیر برای تولید پتانسیل کنش متوالی و همچنین بازه‌های تاخیری که در آن‌ها نورون غیر فعال است، کاهش می‌یابد. سلول هاجکین-هاکسلی در صورتی که با جریانی کمتر از جریان بحرانی تحریک شود، پس از وقوع پتانسیل کنش به پتانسیل استراحت برمی‌گردد و از آنجاییکه نقطه تعادل در فضای فاز است کانون است نقطه‌ی کار سیستم در فضای فاز قبل از رسیدن به آن، حول آن نوسانات کم دامنه‌ی میرا انجام می‌دهد که بصورت نوسانات ولتاژ دیده می‌شود. در خلال این دوره‌ی نوسان، سلول در کمینه‌های نوسان حساسیت کمتری به پالس ورودی نشان می‌دهد. واضح است که پالس‌های با دامنه بزرگتر می‌توانند به این کاهش ولتاژ غلبه کرده و پتانسیل کنش تولید کنند. به همین علت با اضافه کردن قدرت برهمکنش که منجر به بزرگتر شدن پالس بازخوردی می‌شود، توقف فعالیت سلول به ازای برخی مقادیر تاخیر دیده نمی‌شود و سلول حساسیت کمتری نسبت به تغییر مقدار تاخیر از خود نشان می‌دهد (شکل ۹.۴).

در شکل ۱۰.۴ منحنی مشخصه بسامد-جریان را برای دو مقدار مختلف قدرت سیناپس نمایش داده‌ایم. در هر شکل منحنی مشخصه سیستم بدون بازخورد نیز برای مقایسه نمایش داده شده است. همانگونه که مشاهده می‌شود، برای قدرت سیناپس بیشتر، جریان بحرانی شروع فعالیت کاهش می‌یابد و اثر بازخورد برای مقادیر بزرگتر قدرت سیناپس بگونه‌ای است که می‌تواند با افزایش پتانسیل غشا برای لمس مقدار آستانه بر اثر فراقطبیدگی سلول در دوره بازیابی غلبه کرده و منجر به تولید پتانسیل کنش شود.



شکل ۱۰.۴: منحنی مشخصه بسامد-جریان برای دو مقدار مختلف قدرت سیناپس. سیناپس‌ها از نوع تند هستند و در هر شکل منحنی مشخصه بسامد-جریان برای سلول بدون بازخورد (منحنی خط‌چین) نیز نشان داده شده است. مقدار تاخیر برابر $\tau = 10_{ms}$ انتخاب شده است.

۲.۲.۴ مدل فیتزهیو-ناگومو

در این بخش، برای توصیف دینامیک حلقه‌های بازخوردی نورونی تاخیردار از مدل فیتزهو-ناگومو استفاده می‌کنیم. همانگونه که در فصل سوم اشاره شد، مدل فیتزهیو-ناگومو را می‌توان به دو شکل کلاس ۱ (معادله ۱۰.۳) و کلاس ۲ (معادله ۸.۳) بیان کرد.

- مدل فیتزهیو-ناگوموی کلاس ۲، همراه با بازخورد سیناپسی:

$$\dot{V} = V - V^3/3 - W - I_{syn} + I,$$

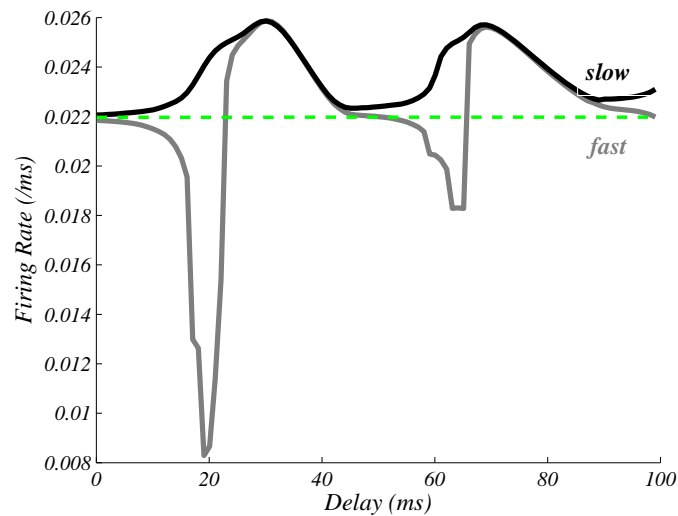
$$\dot{W} = \phi(a + V - bW).$$

- مدل فیتزهیو-ناگوموی کلاس ۱، همراه با بازخورد سیناپسی:

$$\dot{V} = V - V^3/3 - W - I_{syn} + I,$$

$$\dot{W} = \phi[a + b \tanh(\eta V) - W].$$

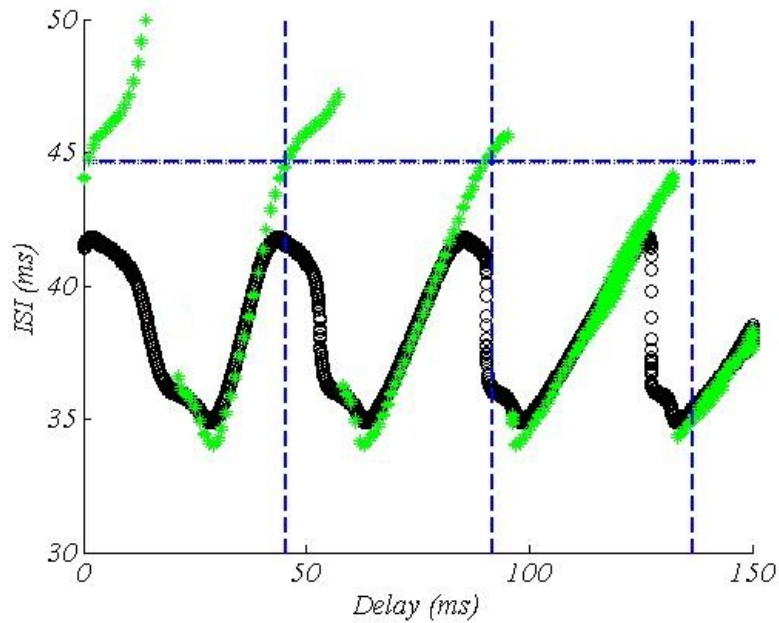
که V و W به ترتیب متغیرهای پتانسیل غشا (تند) و متغیر بازیابی (کند) می‌باشند. در این مدل برای سیناپس برانگیزنده $E_{syn} = 1.2mv$ و برای بازدارنده $E_{syn} = -1.2mv$ در نظر گرفته شده است.



شکل ۱۱.۴: میانگین نرخ تولید پتانسیل کنش بر حسب زمان تاخیر در مدل فیتزهيو-ناگوموی کلاس ۲ با خودسیناپس برانگیزندهی تند (منحنی کم رنگ) و کند (منحنی پررنگ). خط چین افقی نرخ تولید پتانسیل کنش ذاتی (بدون بازخورد را نشان می دهد). مقدار قدرت بازخورد برابر $g_{syn} = 0.05$ ، ثابت زمانی فعالسازی $\alpha_s = 1$ و غیرفعالسازی $\beta_s = 0.5$ برای سیناپس تند و $\beta_s = 0.05$ برای سیناپس کند می باشد. جریان خارجی برابر $I_{ext} = 0.4$ است.

به این دلیل که اثر بازخورد سیناپس بر نرخ تولید پتانسیل کنش به رفتار سیستم در نزدیکی کران چرخه و کلاس تحریک پذیری بستگی دارد، انتظار داریم برای مدل های ساده تر که خواص مهم فضای فاز مدل هاجکین-هاکسلی را حفظ می کنند، رفتار سیستم مشابه مدل هاجکین-هاکسلی باشد. یک مدل ساده تر کلاس ۲ که توپولوژی نول کلاین ها در فضای فاز و ویژگی های مدل هاجکین-هاکسلی را حفظ می کند مدل فیتزهيو-ناگومو می باشد. ما مطالعات خود را با این مدل تکرار کرده ایم و برای مدل فیتزهيو کلاس ۲ نتایج مشابهی مشاهده کردیم.

در شکل ۱۱.۴ نرخ تولید پتانسیل کنش و در شکل ۱۲.۴ بازه های بین تولید پتانسیل کنش ها ($ISIs$) بر حسب تاخیر برای سیناپس تند و کند، و برای مدل فیتزهيو-ناگوموی کلاس ۲ نشان داده شده است. یک تفاوت در تولید نرخ پتانسیل کنش بر حسب تاخیر در مدل هاجکین-هاکسلی با مدل فیتزهيو مشاهده می شود (شکل ۴.۴ و ۱۱.۴ را در نظر بگیرید). در مدل هاجکین-هاکسلی برای برخی مقادیر تاخیر کوچکتر از دوره تناوب ذاتی سیستم، نرخ تولید پتانسیل کنش صفر شده است در حالی که برای



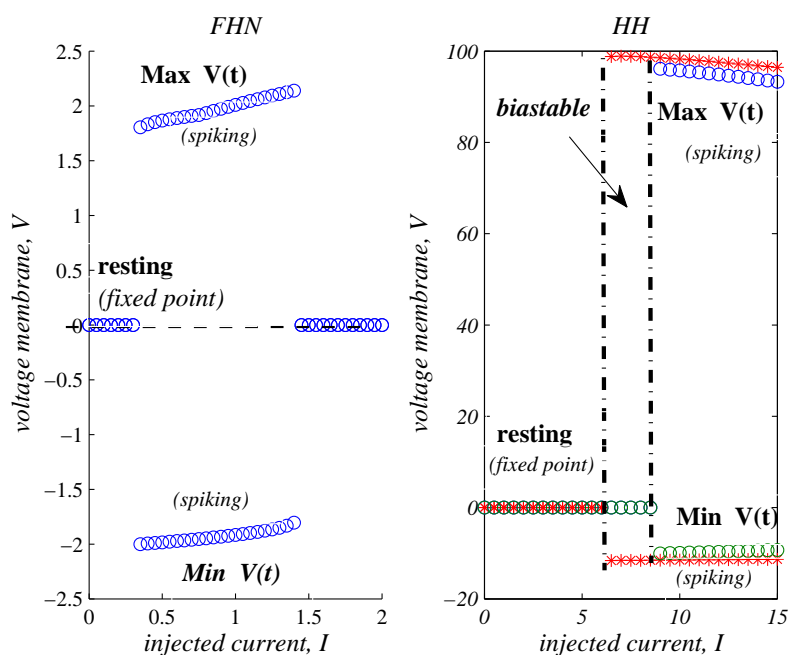
شکل ۱۲.۴: بازه‌های بین تولید پتانسیل کنش‌ها ($ISIs$) بر حسب زمان تاخیر در مدل فیتزهیو-ناگومو کلاس ۲ با خودسیناپس برانگیزنده‌ی تند (منحنی کم‌رنگ) و کند (منحنی پررنگ). خط چین افقی نرخ تولید پتانسیل کنش ذاتی (بدون بازخورد را نشان می‌دهد). مقدار قدرت بازخورد برابر $g_{syn} = 0.05$ ، ثابت زمانی فعالسازی $\alpha_s = 1$ و غیرفعالسازی $\beta_s = 0.5$ برای سیناپس تند و $\beta_s = 0.05$ برای سیناپس کند می‌باشد. جریان خارجی برابر $I_{ext} = 0.4$ است.

مدل فیتزهیو این رفتار مشاهده نمی‌شود. دلیل این رفتار این است که مدل هاجکین-هاکسلی پایداری دوگانه^۱ (همزیستی تعادل پایدار و کران چرخه) دارد و در این حالت به ازای برخی مقادیر تاخیر، نقطه کار سیستم از حوزه جذب کران چرخه دور می‌شود و به حوزه جذب کانون پایدار برده می‌شود و این باعث توقف تولید پتانسیل کنش می‌شود. اما مدل فیتزهیو پایداری یگانه^۲ دارد و به ازای این مقادیر تاخیر تنها کاهش نرخ تولید پتانسیل کنش رخ می‌دهد.

در شکل ۱۳.۴ پایداری یگانه برای مدل فیتزهیو-ناگومو و پایداری دوگانه برای مدل هاجکین-هاکسلی نشان داده شده است. همانگونه که مشاهده می‌شود، برای مدل هاجکین هاکسلی، به ازای برخی مقادیر جریان خارجی (ناحیه نشان داده شده با خط-نقطه چین)، پتانسیل غشا بسته به شرایط اولیه می‌تواند هم رفتار تولید پتانسیل کنش دوره‌ای متناظر با وجود کران چرخه در فضای فاز داشته باشد و یا در حالت

^۱ bistable

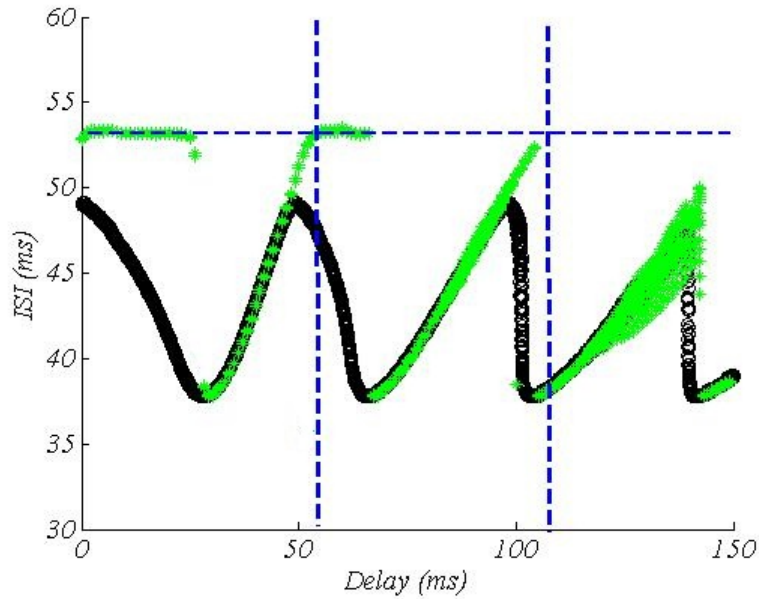
^۲ monostable



شکل ۱۳.۴: پایداری یگانه برای مدل فیتزهیو (چپ) و پایداری دوگانه برای مدل هاجکین-هاکسلی (راست).

استراحت (عدم تولید پتانسیل کنش) متناظر با وجود نقطه تعادل پایدار در فضای فاز باشد. در این شکل بیشینه و کمینه پتانسیل غشا بر حسب مقدار جریان خارجی و با تغییر شرایط اولیه رسم شده است.

در شکل ۱۴.۴ بازه‌های بین تولید پتانسیل کنش‌ها ($ISIs$) بر حسب تاخیر برای سیناپس تند و کند، و برای مدل فیتزهیو-ناگوموی کلاس ۱ نشان داده شده است. یک تفاوت مهم در نرخ تولید پتانسیل کنش برای مدل فیتزهیوی کلاس ۱ و ۲ در این است که برای کلاس ۱ بازخورد تاخیردار برای سیناپس تند و برانگیزنده، همواره بازه‌های بین تولید پتانسیل کنش را کاهش می‌دهد (نرخ تولید پتانسیل کنش همواره افزایش می‌یابد). اما باز هم نرخ تولید پتانسیل کنش به مقادیر تاخیر بستگی دارد. دلیل این رفتار مربوط به ویژگی منحنی پاسخ فاز است که برای مدل‌های کلاس ۱ همواره مثبت می‌باشد در حالی که برای مدل‌های کلاس ۲ دارای مقادیر مثبت و منفی است. این ویژگی در بخش بعد بیشتر توضیح داده شده است.



شکل ۱۴.۴: بازه‌های بین تولید پتانسیل کنش‌ها (ISI s) بر حسب زمان تاخیر در مدل فیتزهیو-ناگوموی کلاس ۱ با خودسیناپس برانگیزنده‌ی تند (منحنی کم‌رنگ) و کند (منحنی پررنگ). خط چین افقی نرخ تولید پتانسیل کنش ذاتی (بدون بازخورد را نشان می‌دهد). مقدار قدرت بازخورد برابر $\beta = 0.05$ ، ثابت زمانی فعالسازی $\alpha = 1$ و غیرفعالسازی $\beta = 0.5$ برای سیناپس تند و $\beta = 0.05$ برای سیناپس کند می‌باشد. جریان خارجی برابر $I_{ext} = 0.8$ است.

برای توضیح اثر بازخورد بر بسامد نوسان، یک مدل ساده متشکل از یک نوسانگر کران‌چرخه در نظر می‌گیریم. مطالعات بسیاری بر اثر بازخورد تاخیردار خطی و غیرخطی بر یک نوسانگر کران‌چرخه صورت گرفته است [۳۲]. در اینجا ما اثر بازخورد تاخیردار خطی را بسته به علامت بازخورد و زمان تاخیر بر بسامد کران‌چرخه نشان می‌دهیم که با اثر بازخورد تاخیردار بر یک حلقه نرونی با سیناپس الکتریکی قابل مقایسه است. معادله یک نوسانگر کران‌چرخه بدینگونه می‌باشد:

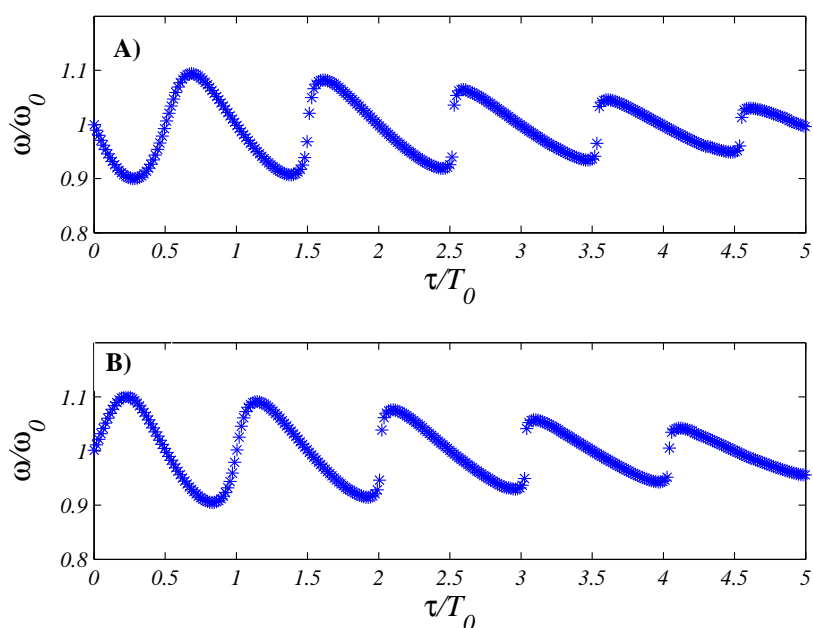
$$\dot{z} = (z + i\omega - |z|^2)z + \eta z(t - \tau),$$

که z یک متغیر مختلط و η قدرت بازخورد و τ زمان تاخیر می‌باشد.

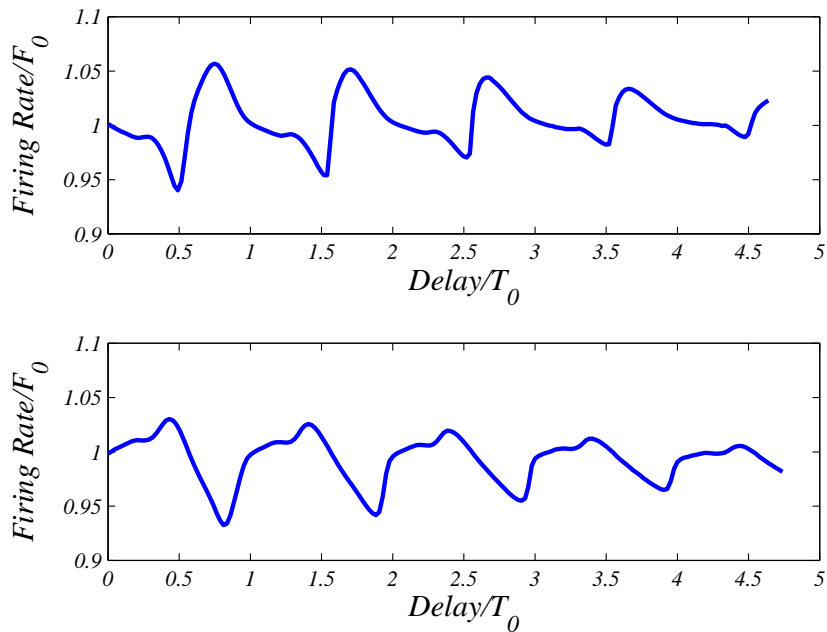
در غیاب بازخورد، دامنه کران‌چرخه A_0 و فرکانس آن ω_0 می‌باشد (تناوب ذاتی نوسان برابر T_0 است). همانگونه که در شکل ۱۵.۴ مشاهده می‌شود، در حضور بازخورد بسامد نسبت به تاخیر تغییر می‌کند.

برای $\eta > 0$ (بازخورد مثبت) بسامد در $\tau = (n + 1/2)T_0$ با $n = 0, 1, 2, \dots$ کمینه و در $\tau = nT_0$ بیشینه است (شکل ۱۵.۴A). برای $\eta < 0$ (بازخورد منفی) بسامد در $\tau = (n + 1/2)T_0$ بیشینه و در $\tau = nT_0$ کمینه می‌باشد (شکل ۱۵.۴B).

در شکل ۱۶.۴ تغییرات نسبت میانگین نرخ تولید پتانسیل کنش به نرخ تولید پتانسیل کنش ذاتی بر حسب تاخیر به دوره تناوب ذاتی سیستم، برای مدل فیتزهیو-ناگوموی کلاس ۲ نشان داده شده است. در این شکل نوریون تحت تاثیر یک بازخورد خطی مطابق با سیناپس الکتریکی می‌باشد و پتانسیل کنش-بدون تاخیر- رفتار دوره‌ای دارد. همانگونه که مشاهده می‌شود برای بازخورد مثبت، نرخ تولید پتانسیل کنش در زمان‌های $\tau = (n + 1/2)T_0$ بیشینه و در $\tau = nT_0$ کمینه است که این در تناظر با مدل کران‌چرخه می‌باشد. برای بازخورد منفی نرخ تولید پتانسیل کنش در $\tau = (n + 1/2)T_0$ کمینه و در $\tau = nT_0$ بیشینه است که این نیز از نظر کیفی در تناظر با مدل کران‌چرخه می‌باشد.



شکل ۱۵.۴: تغییرات نسبت بسامد کران‌چرخه به بسامد ذاتی بر حسب تاخیر به تناوب ذاتی کران‌چرخه برای بازخورد مثبت (A) و منفی (B).



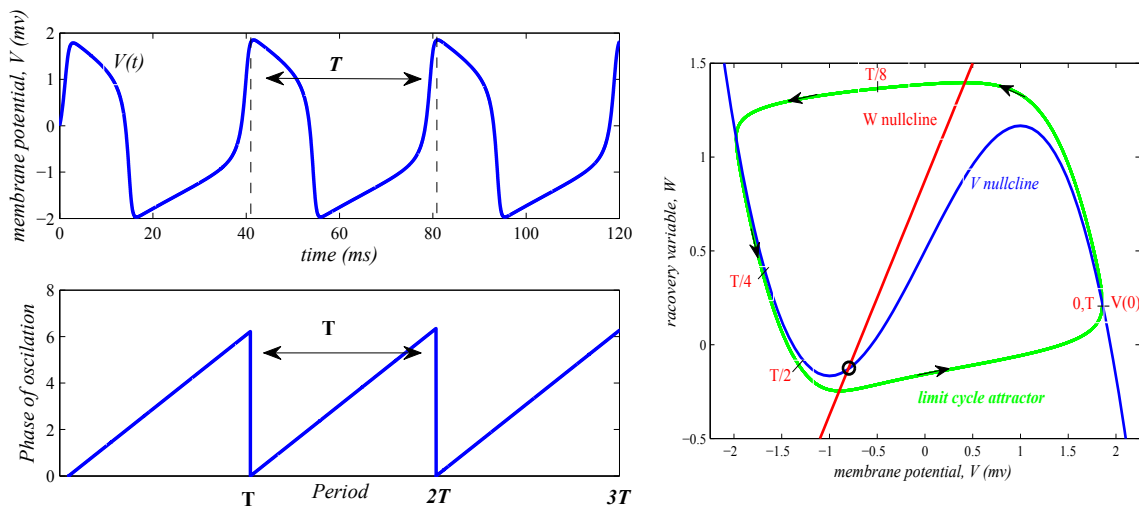
شکل ۱۶.۴: تغییرات نسبت بسامد کران چرخه به بسامد ذاتی بر حسب تاخیر به تناوب ذاتی کران چرخه در مدل فیتزهیو-ناگومو کلاس ۲ برای بازخورد مثبت (A) و منفی (B).

۳.۲.۴ فاز نوسان و منحنی پاسخ فاز

بیشتر نوسانگرهای فیزیکی، شیمیایی و زیستی، یک ویژگی مشترک و جالب دارند و آن این است که آن‌ها را می‌توان با تنها یک پارامتر مانند ϕ توصیف کرد. یک تابع مانند $V(t)$ را دوره‌ای می‌نامیم اگر یک ثابت مانند $T > 0$ وجود داشته باشد بطوریکه برای هر t :

$$V(t + T) = V(t).$$

کمترین مقدار ثابت T را دوره تناوب تابع $V(t)$ می‌گوییم. تابع‌های دوره‌ای در سیستم‌های دینامیکی که کران چرخه دارند پدیدار می‌شود. در شکل ۱۷.۴ پتانسیل غشا بر حسب زمان در مدل فیتزهیو-ناگومو و فاز هر نقطه‌ی آن در زیر آن نشان داده شده است. نقطه‌ی اولیه پتانسیل غشا $V(0) = V_0$ را متناظر با فاز صفر و در قله‌ی پتانسیل کنش انتخاب می‌کنیم بطوریکه نقطه‌ی صفر و T فاز منطبق با قله‌ی پتانسیل کنش (بیشینه پتانسیل غشا در هر دوره تناوب) می‌شود. فاصله بین دو قله‌ی پتانسیل کنش برابر با یک دوره تناوب و متناظر با یک دور چرخش بر کران چرخه می‌باشد.



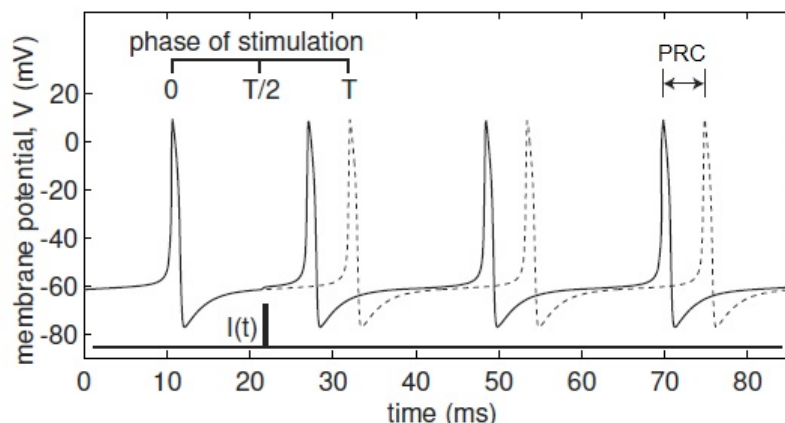
شکل ۱۷.۴: پتانسیل غشا بر حسب زمان در مدل فیتزهو-ناگومو و فاز هر نقطه‌ی آن در زیر آن نشان داده شده است. فاصله بین دو قله‌ی پتانسیل کنش برابر با یک دوره تناوب و متناظر با یک دور چرخش بر کران چرخه است.

فاز هر نقطه را در بازه $[0, T]$ بصورت زیر تعریف می‌کنیم:

$$\phi(t) = 2\pi/T(t - t_i),$$

که t_i زمان آخرین بیشینه پتانسیل کنش می‌باشد.

حال یک نورون با رفتار تولید پتانسیل کنش دوره‌ای در نظر بگیرید که یک پالس جریان کوتاه دریافت می‌کند. این پالس جریان، پتانسیل غشا را افزایش می‌دهد اما این اختلال به طور آنی منجر به تولید یک پتانسیل کنش نمی‌شود بلکه یک اختلاف زمانی متناظر با یک اختلاف فاز میان قله‌ی پتانسیل کنش مختل نشده و قله‌ی پتانسیل کنش غشا بعد از دریافت پالس جریان مشاهده می‌شود. برای مثال، همان گونه که در شکل ۱۸.۴ نشان داده شده است، متغیر غشا بعد از رسیدن پالس جریان، زودتر از متغیر غشای مختل نشده یک پتانسیل کنش تولید کرده است. به عبارت دیگر فاز قله پتانسیل کنش دریافت کننده پالس جریان ϕ_{new} بزرگتر از فاز قله پتانسیل کنش مختل نشده ϕ_{old} می‌باشد. این جابجایی فاز هم از نظر بزرگی و هم از نظر علامت (مثبت یا منفی بودن آن) به زمان رسیدن پالس جریان وابسته است.



شکل ۱۸.۴: اختلاف زمانی بین پتانسیل کنش دریافت کننده پالس جریان (خط چین) و قله پتانسیل کنش مختل نشده (منحنی تیره رنگ).

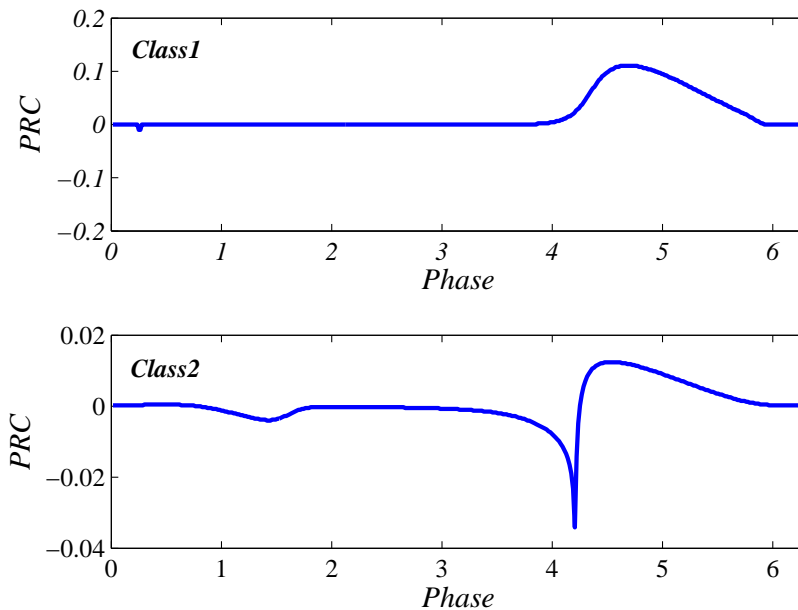
می‌توان با تحریک پتانسیل غشا در فازهای مختلف، منحنی پاسخ فاز^۱ (PRC) را اندازه‌گیری کرد. برای این کار یک جریان خارجی به مدت $1ms$ به متغیر پتانسیل غشا اعمال می‌کنیم و با اندازه‌گیری اختلاف زمانی بین قله‌های پتانسیل کنش در قبل و بعد از اعمال پالس جریان مقدار منحنی پاسخ فاز در آن نقطه بدست می‌آوریم. اگر یک پالس جریان بعد از i امین قله پتانسیل کنش اعمال شود، منحنی پاسخ فاز را برابر

$$PRC(t) = 1 - ((t_{i+1} - t_i)/T),$$

تعریف می‌کنیم که t_{i+1} زمان قله پتانسیل کنش بعد از اعمال پالس جریان می‌باشد. با اعمال جریان خارجی در نقاط مختلف بین دو قله پتانسیل کنش و اندازه‌گیری منحنی پاسخ فاز در هر نقطه، منحنی پاسخ فاز بر حسب فاز نقطه‌ای که پالس خارجی اعمال شده است بدست می‌آید.

یک رفتار کلی که در منحنی‌های پاسخ فاز دیده می‌شود این است که برای نوروهای کلاس ۱، همواره منحنی پاسخ فاز مثبت خواهد بود و این معنی جلوافتادن قله پتانسیل کنش دریافت کننده پالس جریان می‌باشد (شکل ۱۹.۴ بالا) در حالی که منحنی پاسخ فاز برای نوروهای کلاس ۲، می‌تواند هم مثبت

^۱ Phase Response Curve

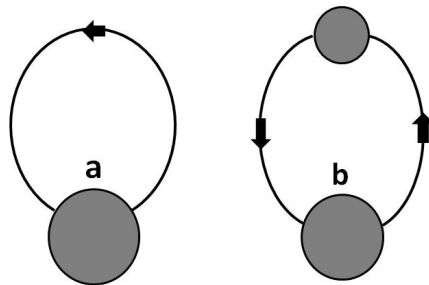


شکل ۱۹.۴: منحنی پاسخ فاز برای مدل فیتزهیو-ناگوموی کلاس ۱ (شکل بالا) و کلاس ۲ (شکل پایین).

و هم منفی باشد (شکل ۱۹.۴). مثبت یا منفی بودن منحنی پاسخ فاز به معنی جلوافتادن و یا عقب افتادن قله پتانسیل کنش دریافت کننده پالس جریان می باشد.

۳.۴ حلقه‌های چند نورونی با بازخورد تاخیردار

در این بخش نشان خواهیم داد که ویژگی‌های مهم و پایه‌ای برای یک حلقه نورونی تاخیردار که در بخش قبل بیان شد در حلقه‌های با چند نورون نیز حفظ می‌شود. در ساده‌ترین حالت، دو نورون مستقیماً به هم وصل می‌باشند (شکل ۲۰.۴a). هر کدام از نورون‌ها می‌توانند با سیناپس شیمیایی تند و یا کند همراه باشند. هنگامی که ارتباط در دو مسیر همانند (هر دو سیناپس تند یا هر دو کند) باشد انتظار داریم که رفتار سیستم مشابه حلقه با یک نورون و با همان سیناپس باشد. اما نتیجه مهم هنگامی است که سیناپس‌ها متفاوت باشند.

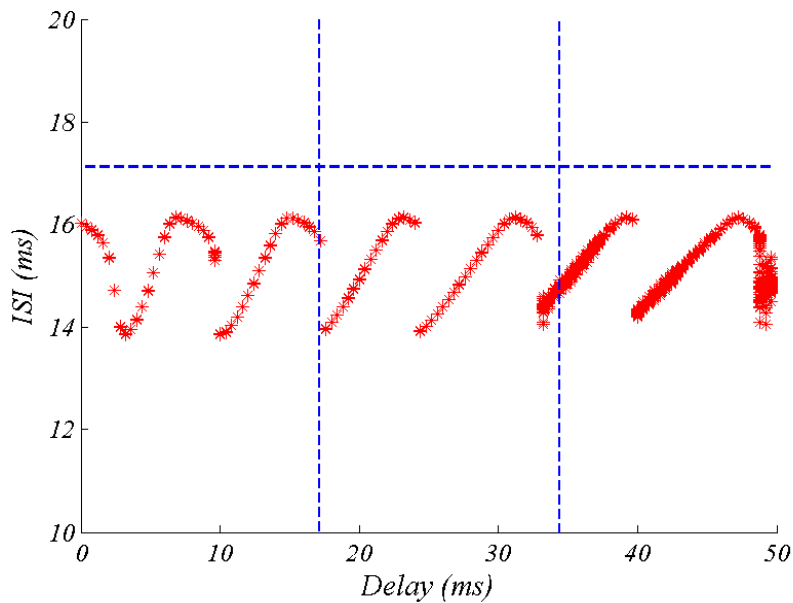


شکل ۲۰.۴: یک حلقه نورونی شامل a یک و b دو نورون.

در شکل ۲۱.۴ نرخ تولید پتانسیل کنش بر حسب تاخیر، هنگامی که حلقه دو نورونی یکی با سیناپس تند و دیگری با سیناپس کند همراه است را نشان داده‌ایم. همانگونه که مشاهده می‌شود نتیجه کاملاً مشابه حالتی است که حلقه نورونی با یک سیناپس کند همراه است. همین کار را برای حلقه‌های با تعداد نورون بیشتر تکرار نموده‌ایم و این رفتار را مشاهده کردیم که وجود یک سیناپس کند در حلقه کافی است تا رفتار کل سیستم مشابه یک حلقه‌ی بازخوردی با سیناپس کند باشد. در اینجا نورون با سیناپس کند سریعتر تولید پتانسیل کنش می‌کند و در واقع سیناپس کند در حلقه به عنوان تعیین کننده رفتار کل سیستم و عنصر غالب می‌باشد.

۴.۴ پله‌های تشدید ناشی از تاخیر

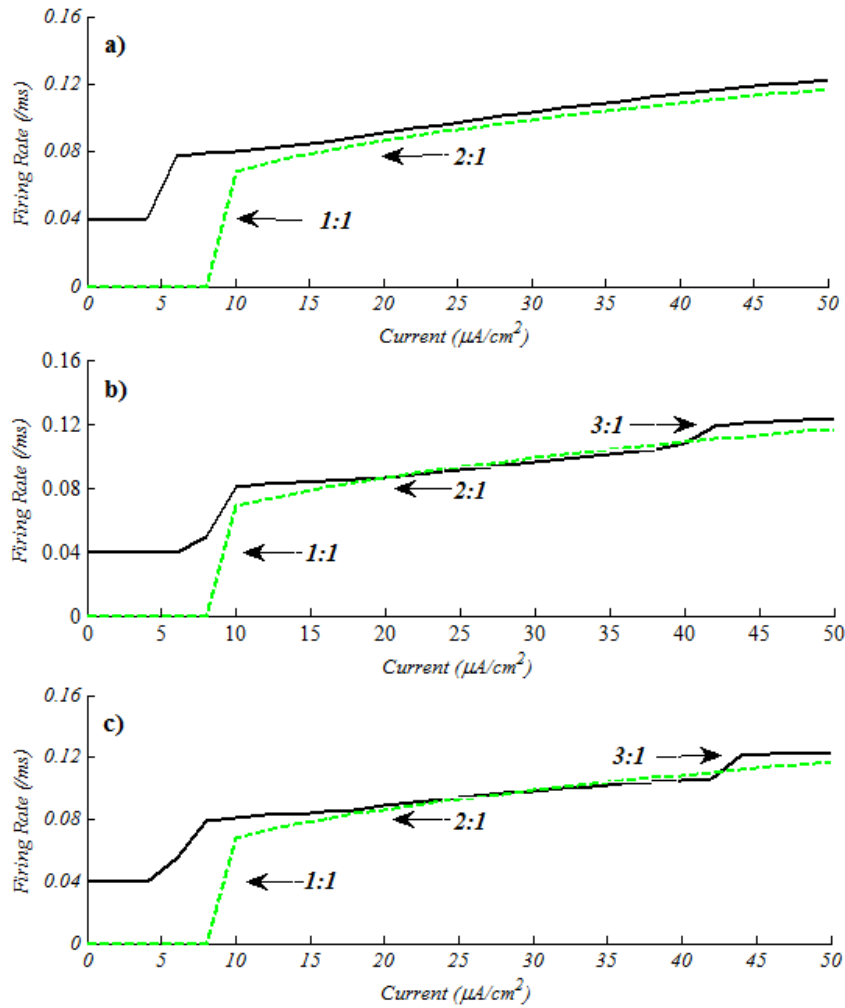
نیروی تناوبی خارجی می‌تواند در دینامیک نوسانگرهای غیرخطی وارد شود بطوریکه بسامد نوسانگر واداشته با مضارب صحیحی (یا کسری) از مضارب بسامد نیروی خارجی مشخص می‌شود [۳۰]. در اینجا یک پدیده مشابه را مشاهده می‌کنیم، بطوریکه بازخورد حلقه جایگزین نیروی خارجی شده است. نرخ تولید پتانسیل کنش و جریان خارجی را به تربیت به عنوان خروجی و ورودی در نظر می‌گیریم. در



شکل ۲۱.۴: بازه‌های بین تولید پتانسیل کنش‌ها ($ISIs$) بر حسب زمان تاخیر برای حلقه‌ی دو نرونی با سیناپس‌های شیمیایی مختلف: یک سیناپس برانگیزنده تند و یک سیناپس برانگیزنده کند. خط چین افقی و عمودی نرخ تولید پتانسیل کنش ذاتی (بدون بازخورد) و مضارب دوره تناوب ذاتی نورون را نشان می‌دهد. همه‌ی پارامترها مشابه پارامترهای شکل ۴.۴ می‌باشد.

یک منحنی مشخصه که رابطه ورودی و خروجی را نشان می‌دهد می‌توان ظاهر شدن مضاربی از عکس زمان تاخیر را مشاهده کرد. اگر زمان تاخیر ثابت نگه داشته شود، در نمودار نرخ تولید پتانسیل کنش بر حسب جریان ورودی، پله‌های تشدید ناشی از تاخیر^۱ دیده می‌شود. در شکل ۲۲.۴ چنین ویژگی برای حلقه بازخوردی نرونی تاخیردار با سیناپس الکتریکی و همچنین شیمیایی تند و کند نشان داده شده است. در همه‌ی سیناپس‌ها می‌توان پله‌های تشدید ناشی از تاخیر را دید، بطوریکه $f_d = 1/\tau$. مراتب بالاتر پله‌ها مضاربی از f_d می‌باشند. وجود یک پتانسیل کنش در بازه‌ی $[-\tau, 0]$ منجر به شکل‌گیری اولین پله می‌شود. اما حتی اگر شرایط اولیه به گونه‌ای باشد که نورون در حالت استراحت باشد پله‌های دیگر را می‌توان مشاهده کرد.

^۱ delay induced resonant step



شکل ۲۲.۴: میانگین نرخ تولید پتانسیل کنش نورون بر حسب جریان برای نورون بدون بازخورد (خط چین) و با بازخورد تاخیردار با (a) سیناپس شیمیایی برانگیزنده کند، (b) سیناپس شیمیایی برانگیزنده تند و (c) سیناپس الکتریکی. مقدار تاخیر برابر $\tau = 25ms$ و قدرت سیناپس‌ها برابر می‌باشد. $g_{el} = g_{syn} = 0.05$

۵.۴ نتیجه‌گیری

در این مطالعه دینامیک یک حلقه نرونی با بازخورد تاخیردار را بررسی کرده و مشاهده کردیم که حلقه‌های بازخوردی تاخیردار یک مقیاس زمانی جدید در دینامیک سیستم وارد می‌کنند که با زمان گردش حلقه مشخص می‌شوند. در این مطالعه نشان دادیم که سیناپس‌های تند و کند که با توجه به ثابت‌زمانی ذاتی نرون تعریف می‌شوند، تاثیر کیفی متفاوتی بر رفتار سیستم دارند. به خصوص اینکه همیشه اثر سیناپس کند برای سیناپس‌های برانگیزنده، افزایش نرخ تولید پتانسیل کنش است در حالیکه اثر سیناپس تند شدیداً به مقدار زمان تاخیر وابسته می‌باشد. همچنین از آنجائیکه سیناپس‌های الکتریکی بصورت آنی رفتار می‌کنند نشان داده شد که طبق انتظاری که داشتیم رفتار سیستم با سیناپس الکتریکی مشابه سیستم با سیناپس شیمیایی تند می‌باشد. ما در این مطالعه نشان دادیم که فعالیت زمانی سیناپسی در تعیین رفتار سیستم با اهمیت است. این رفتار برای مدل کلاسیک هاجکین-هاکسلی، ناشی از ویژگی خاص کران چرخه و توپولوژی نول‌کلاین‌ها در فضای فاز این مدل می‌باشد و تا زمانی که این ویژگی مهم مدل هاجکین-هاکسلی برای مدل‌های ساده‌تر مانند مدل فیتزهیو-ناگومو باقی است، نتایج مشابه خواهند بود. در یک مدل واقعی‌تر برای حلقه‌های متشکل از بیش از یک نرون، هنگامی که سیناپس‌ها همانند باشند رفتار سیستم مشابه حلقه با یک نرون و همان سیناپس خواهد بود. اما برای حلقه‌های با سیناپس‌های مختلف، وجود یک سیناپس کند در حلقه کافی است تا رفتار سیستم و وابستگی نرخ تولید پتانسیل کنش به تاخیر، مشابه حلقه نرونی با سیناپس کند باشد.

مراجع

- [1] D. Purves, G. J. Augustine, D. Fitzpatrick, W. C. Hall, A. Lamantia, J. D. McNamara, S. M. Williams, *Neuroscience, 3rd Ed.* (The Sinauer Associate, Inc 2004).
- [2] E. M. Izhikevich, *Dynamical Systems in Neuroscience* (The MIT Press 2007).
- [3] A. L. Hodgkin, A. F. Huxley, and B. Katz, *J. Physiol* **116**, 424 (1951); A. L. Hodgkin, A. F. Huxley, and B. Katz, *J. Physiol* **116**, 449 (1951); A. L. Hodgkin, A. F. Huxley, and B. Katz, *J. Physiol* **116**, 473 (1951); A. L. Hodgkin, A. F. Huxley, and B. Katz, *J. Physiol* **116**, 497 (1951); A. L. Hodgkin, A. F. Huxley, *J. Physiol* **117**, 500 (1952).
- [4] C. Morris, H. Lecar, *Biophys. J* **35**, 193 (1981); H. Lecar Morris-Lecar Model. Scholarpedia (2007).
- [5] M. K. Stephen Yeung and S. H. Strogatz, *Phys. Rev. Lett* **82**, 648 (1999); E. M. Izhikevich, *Phys. Rev. E* **58**, 905 (1998).
- [6] E. M. Izhikevich E. M., *Neural Networks* **14**, 883 (2001).

- [7] R. Fitzhugh, *Biophys. J* **1**, 445 (1961); J. S. Nagumo, S. Arimoto, and S. Yushizawa, *Proc. IRE* **50**, 2061 (1962); C. Roçoreanu, A. Georgescu, and N. Giurgițeanu, *The Fitzhugh-Nagumo Model* (Kluwer Academic Publishers 2000).
- [8] E. M. Izhikevich and R. FitzHugh R. FitzHugh-Nagumo model. *Scholarpedia* (2006).
- [9] E. M. Izhikevich, *IEEE Transactions on Neural Networks* **14**, 1569 (2003).
- [10] E. M. Izhikevich, *IEEE Transactions on Neural Networks* **15**, 1063 (2004).
- [11] W. Gerstner and J. L. Van Hemmen, *Phys. Rev. Lett* **71**, 312 (1993); P. C. Bresseloff, S. Coombes, and B. de Souza, *ibid.* **79**, 2791 (1997); Y. Nakamura, F. Tominaga, and T. Munakata, *Phys. Rev. E* **49**, 4849 (1994); C. van Vreeswijk, *ibid.* **54**, 5522 (1996); E. M. Izhikevich, *ibid.* **58**, 905 (1998).
- [12] W. Gerstner and W. M. Kistler, *Spiking Neuron Models* (Cambridge University Press 2002).
- [13] R. Milo, S. Shen-Orr, S. Itzkovitz, N. Kashtan, D. Chklovskii, and U. Alon, *Science* **298**, 824 (2002).
- [14] O. Dhuys, R. Vicente, T. Erneux, J. Danckaert, and I. Fisher, *Chaos* **18**, 037116 (2008).
- [15] G. Van der Sande, M. C. Soriano, I. Fischer, and C. R. Mirasso, *Phys. Rev. E* **77**, 055202(R) (2008).

- [16] D. Debanne, B. H. Gahwiler, and M. Thompson, *J. Physiol (London)* **507**, 237 (1998).
- [17] A. Bacci, J. R. Huguenard, and D. A. Prince, *J. Neurosci* **23**, 859 (2003); A. Bacci and J. R. Huguenard, *Neuron* **49**, 119 (2006).
- [18] D. Debanne, B. H. Gahwiler, and S. M. Thompson, *J. Physiol* **507**, 237 (1998); K. Nakazawa *et al.*, *Science* **297**, 211 (2002).
- [19] N. MacDonald, *Biological Delayed systems: Linear Stability Theory* (Cambridge University Press, Cambridge (1989)).
- [20] G. M. Suel, J. Garcia-Ojalvo, L. M. Liberman, and M. B. Elowitz, *Nature* **440**, 545 (2006).
- [21] K. Mergenthaler and R. Engbert, *Phys. Rev. Lett* **98**, 138104 (2007).
- [22] J. L. Cabrera, and J. G. Milton, *Phys. Rev. Lett* **89**, 158702 (2002).
- [23] S. Bauer, O. Brox, J. Kreissl, B. Sartorius, M. Radziunas, J. Sieber, H. J. Wünsche, and F. Henneberger, *Phys. Rev. E* **69**, 016206 (2004); Keiji Konishi, *Phys. Rev. E* **70**, 066201 (2004); Min-Young Kim, Rajarshi Roy, Joan L. Aron, tomas W. Carr, and Ira B. Schwartz, *Phys. Rev. Lett* **94**, 088101 (2005).
- [24] J. Foss, A. Longtin, B. Mensour, and J. Milton, *Phys. Rev. Lett* **76**, 708 (1996); J. Foss, and J. Milton, *Phys. Rev. E* **55**, 4536 (1997); J. Foss, and J. Milton, *NeuroPhysiol.* **84**, 975 (2000); J. Simonet, E. Brun, and R. Badii, *Phys. Rev. E* **52**, 2294 (1995).

- [25] G. Kociuba and N. R. Heckenberg, *Phys. Rev. E* **68**, 066212 (2003); Alexander Ahlborn and Ulrich Parlitz, *Phys. Rev. Lett* **93**, 264101 (2004).
- [26] O. Diez-Martinez and J. P. Segundo, *Biol. Cybern* **47**, 33 (1983).
- [27] L. Gomez, R. Budelli, and K. Pakdaman, *Phys. Rev. E* **64**, 061910 (2001).
- [28] P. Dayan and L. F. Abbott. *Theoretical Neuroscience* (MIT Press, 2001).
- [29] C. Masoller, M. C. Torrent, and J. Garca-Ojalvo, in J. Marques de Sa *et al*, (Eds.), pp. 963-972 (Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2007); C. Masoller, M. C. Torrent, and J. Garca-Ojalvo, *Phys. Rev. E* **78**, 041907 (2008); M. Sianz-Trapaga, C. Masoller, H. A. Braun, and M. T. Huber, *ibid.* **95**, 1259 (1997).
- [30] A. Pinkovskiy, M. Rosenblum, and J. Kurths, *Synchronization: A Universal Concept in Nonlinear Science* (Cambridge university Press 2003).
- [31] M. G. Rosenblum and A. S. Pikovsky, *Phys. Rev. Lett* **92**, 114102 (2004); D. Goldobin, M. G. Rosenblum and A. S. Pikovsky, *Phys. Rev. E* **67**, 061119 (2003); M. Dhamala, V. K. Jirsa, and M. Ding, *Phys. Rev. Lett* **92**, 074104 (2004).
- [32] G. C. Sethia and A. Sen, *Phys. Lett. A* **359**, 285 (2006); D. V. Ramana Reddy, A. Sen, and G. L. Johnston, *Physica D* **144** 335 (2000).

واژه‌نامه فارسی به انگلیسی

threshold.....	آستانه
recurrent.....	بازخوردی
permeability of membrane.....	عبوردهی از غشا
voltage gated channel.....	کانال حساس به پتانسیل
chaos.....	آشوب
axon.....	آکسون
giant squid axon.....	آکسون غول‌پیکر ماهی مرکب
Integrate-Fire.....	افراز-آتش
passive transport.....	انتقال غیرفعال
active transport.....	انتقال فعال
active transport.....	انتقال فعال
inhibition.....	بازدارندگی
refractory.....	بازیابی
excitation.....	برانگیزش
frequency.....	بسامد
biastability.....	پایداری دوگانه
Multistability.....	پایداری چندگانه
resting potential.....	پتانسیل استراحت
Nernst Potential.....	پتانسیل نرنست

action potential	پتانسیل کنش
rebound spike	پتانسیل کنش بازگشتی
diffusion	پخش
saltatory	پرشی
transmembrane protein	پروتئین در سطح غشا
postsynaptic	پس سیناپسی
ion Pump	پمپ یونی
cortical	پوسته‌ای
neurotransmitter	پیام‌رسان عصبی
presynaptic	پیش سیناپسی
complex	پیچیده
latancy	تاخیر
delay	تاخیر
phase portrait	ترسیم فضای فاز
Resonate-Fire	تشدید-آتش
equilibrium	تعادل
Spiking	تولید پتانسیل کنش
periodic spiking	تولید پتانسیل کنش دوره‌ای
attractor	جاذب
transient current	جریان آنی
persistent current	جریان دائمی
cell body	جسم سلولی

loop.....	حلقه
basin.....	حوزه
Capacitor.....	خازن
Neutral.....	خنثی
autapse.....	خودسیناپس
repeller.....	دافع
determinant.....	دترمینان
inactivation gate.....	دریچه غیرفعال کننده
activation gate.....	دریچه فعال کننده
dendrite.....	دندریت
bifurcation.....	دوشاخگی
saddle node on invariant circle bifurcation.....	دوشاخگی زین-گره بر روی چرخه ناورد
Hopf bifurcation.....	دوشاخگی هوف
trace.....	رد
Conductance.....	رسانایی
Pore.....	روزنه
chain.....	زنجیره
Saddle.....	زینی
adaptation.....	سازگاری
Electrical Synapse.....	سیناپس الکتریکی
Fast Synapse.....	سیناپس تند
Chemical Synapse.....	سیناپس شیمیایی

Slow Synapse	سیناپس کند
Synaptic Cleft	شکاف سیناپسی
Gap junction	شکاف پیوندگاه
phase plane	صفحه فاز
Neuroscience	علوم عصبی
Neurocomputational	علوم عصبی محاسباتی
upstroke	فرارفت
hyperpolarization	فراقطبی شدن
down stroke	فرونشست
phase space	فضای فاز
Ion gated channel	کانال حساس به لیگاند
Leakage channel	کانال نشتی
focus	کانون
Limit Cycle	کران چرخه
cortex	کورتکس
Synaptic Vesicle	کیسه‌های سیناپسی
Integrator	گردآور
Node	گره
Node of Ranvier	گره رانویه
bursting	ازپتانسیل کنش
state variable	متغیر حالت
asymptotically	مجانبی

orbit	مدار
Conductance based model	مدل رسانش مبنا
Fitzhugh-Nagumo model	مدل فیتزهیو-ناگومو
Morris-Lecar model	مدل موریس-لکار
Hodgkin-Huxley model	مدل هاجکین-هاکسلی
trajectory	مسیر
Resonator	مشدد
bifurcation diagram	منحنی دوشاخگی
repolarization	منفی‌تر شدن پتانسیل غشا
Monoclinic	مونوکلینیک
planar vector field	میدان برداری سطح
Myelin	میلین
Depolarization	ناقطبی شدن
Firing Rate	نرخ تولید پتانسیل کنش
Hartman-Grobman theorem	نظریه هارتمن-گروبمن
Neuron	نورون (یاخته عصبی)
Heteroclinic	هتروکلینیک
hyperbolic	هذلولوی
Pyramidal	هرمی
eigenvector	ویژه‌بردار
eigenvalue	ویژه‌مقدار

واژه‌نامه انگلیسی به فارسی

action potential	پتانسیل کنش
activation gate	دریچه فعال کننده
active transport	انتقال فعال
active transport	انتقال فعال
adaptation	سازگاری
asymptotically	مجانبی
attractor	جاذب
autapse	خودسیناپس
axon	آکسون
basin	حوزه
biastability	پایداری دوگانه
bifurcation	دوشاخگی
bifurcation diagram	منحنی دوشاخگی
bursting	قطاری از پتانسیل کنش
Capacitor	خازن
cell body	جسم سلولی
chain	زنجیره
Chaos	آشوب
Chemical Synapse	سیناپس شیمیایی

Conductance	رسانایی
Conductance based model	مدل رسانش مبنا
cortex	کورتکس
cortical	پوسته‌ای
diffusion	پخش
delay	تاخیر
Dendrite	دندریت
Depolarization	ناقطبی شدن
determinant	دترمینان
down stroke	فرونشست
eigenvalue	ویژه مقدار
eigenvector	ویژه بردار
Electrical Synapse	سیناپس الکتریکی
equilibrium	تعاذل
excitation	برانگیزش
Fast Synapse	سیناپس تند
Firing Rate	نرخ تولید پتانسیل کنش
Fitzhugh-Nagumo model	مدل فیتزهیو-ناگومو
focus	کانون
frequency	بسامد
Gap junction	شکاف پیوندگاه
giant squid axon	آکسون غول‌پیکر ماهی مرکب

Hartman-Grobman theorem	نظریه هارتمن-گروبن
Heteroclinic	هتروکلینیک
Hodgkin-Huxley model	مدل هاجکین-هاکسلی
Hopf bifurcation	دوشاخگی هوپف
hyperbolic	هذلولوی
hyperpolarization	فراقطبی شدن
Integrator	گردآور
inactivation gate	دریچه غیرفعال کننده
inhibition	بازدارنده
Integrate-Fire	افراز-آتش
Ion gated channel	کانال حساس به لیگاند
Ion Pump	پمپ یونی
latency	تاخیر
Leakage channel	کانال نشتی
Limit Cycle	کران چرخه
loop	حلقه
Monoclinic	مونوکلینیک
Morris-Lecar model	مدل موریس-لکار
Multistability	پایداری چندگانه
Myelin	میلین
Nernst Potential	پتانسیل نرنست
Neurocomputational	علوم عصبی محاسباتی

Neuron	نورون (یاخته عصبی)
Neuroscience	علوم عصبی
Neurotransmitter	پیام رسان عصبی
Neutral	خنثی
Node	گره
Node of Ranvier	گره رانویه
orbit	مدار
passive transport	انتقال غیرفعال
periodic spiking	تولید پتانسیل کنش دوره‌ای
permeability of membrane	عبوردهی از غشا
persistent current	جریان دائمی
phase plane	صفحه فاز
phase portrait	ترسیم فضای فاز
phase space	فضای فاز
planar vector field	میدان برداری مسطح
Pore	روزنه
postsynaptic	پس سیناپسی
presynaptic	پیش سیناپسی
Pyramidal	هرمی
rebound spike	پتانسیل کنش بازگشتی
recurrent	بازخوردی
refractory	بازیابی

repeller	دافع
repolarization	منفی تر شدن پتانسیل غشا
Resonator	مشدد
Resonate-Fire	تشدید-آتش
resting potential	پتانسیل استراحت
Saddle	زینی
Saddle node on invariant circle bifurcation	دو شاخگی زین-گره بر روی چرخه ناورد
saltatory	پرشی
Slow Synapse	سیناپس کند
Spiking	تولید پتانسیل کنش
state variable	متغیر حالت
Synaptic Cleft	شکاف سیناپسی
Synaptic Vesicle	کیسه‌های سیناپسی
threshold	آستانه
trace	رد
trajectory	مسیر
transient current	جریان آنی
transmembrane protein	پروتیین در سطح غشا
upstroke	فرارفت
Voltage gated channel	کانال حساس به پتانسیل

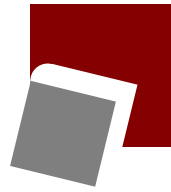
Abstract

Undoubtedly, the study of neuroscience only in point of view of biology cannot provide comprehensive description of its widely concepts. So, one of the useful tools in characterizing of neurons is methods of dynamical system. Indeed, dynamical system theory is a core of computational neuroscience research.

In this thesis, at first, we review some of fundamental of electrophysiology of neuron, Hodgkin-Huxley model and dynamical system in 2-dimension. Then, we present some of simple 1-dimension neuronal model such as Integrate-Fire and Resonate-Fire and 2-dimension model such as Fitzhugh-Nagumo and Izhikevich model, and we discuss the biological plausibility and computational efficiency of some the most useful models of spiking neurons.

Finally, we survey the neuronal loop with delayed feedback and we considered a recurrent loop consisting of single neuron which is influenced by a chemical and electrical synaptic delayed feedback and we generalize results for a chain consisting of a few neurons.

Keywords: *Neuron, dynamical system, Hodgkin-Huxley model, Fitzhugh-Nagumo model, delayed feedback*



**Institute for Advanced Studies
in Basic Sciences**
Gava Zang, Zanjan, Iran

Effect of the duration of the synaptic activity on a neuronal loop with delayed feedback

M.Sc. Thesis

Meysam Hashemi

Supervisor: Dr. Alireza Valizadeh

September 2011