

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SİNİRİLETİCİLERİN ETKİSİNİN MATEMATİKSEL
MODELLENMESİ: ORTABOY DİKENSİ HÜCRELERE
DOPAMİNİN ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Rahmi ELİBOL

Elektronik Haberleşme Mühendisliği Anabilim Dalı

Elektronik Mühendisliği Programı

MAYIS 2013

**SİNİRİLETİCİLERİN ETKİSİNİN MATEMATİKSEL
MODELLENMESİ: ORTABOY DİKENSİ HÜCRELERE
DOPAMİNİN ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Rahmi ELİBOL
(504101233)**

Elektronik Haberleşme Mühendisliği Anabilim Dalı

Elektronik Mühendisliği Programı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Neslihan Serap ŞENGÖR

MAYIS 2013

İTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 504101233 numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi **Rahmi ELİBOL**, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “**SİNİRİLETİCİLERİN ETKİSİNİN MATEMATİKSEL MODELLENMESİ: ORTABOY DİKENSİ HÜCRELERE DOPAMİNİN ETKİSİ**” başlıklı tezini aşağıdaki imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Doç. Dr. Neslihan Serap ŞENGÖR**
İstanbul Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Doç. Dr. Neslihan Serap ŞENGÖR**
İstanbul Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. İnci ÇİLESİZ
İstanbul Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Ertan YURDAKOŞ
İstanbul Üniversitesi

Teslim Tarihi : **03 Mayıs 2013**
Savunma Tarihi : **05 Haziran 2013**

Anneme ve Babama,

ÖNSÖZ

Bu tezin yazılmasında emeği olan danışmanım Neslihan Serap Şengör'e ve Sinirbilim Modelleme ve Araştırma Grubu'na teşekkür ederim.

Bu tez TÜBİTAK 111E264 ve İTÜ BAP 37059 projeleri ve ÖYP kaynakları ile desteklenmiştir.

Mayıs 2013

Rahmi ELİBOL
Elektrik Elektronik Mühendisi

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR.....	xi
ÇİZELGE LİSTESİ.....	xiii
ŞEKİL LİSTESİ.....	xv
ÖZET	xvii
SUMMARY	xix
1. GİRİŞ.....	1
2. STRİATUM HÜCRELERİ.....	5
2.1 Hodgkin Huxley Modeli	5
2.2 İyon Akımları	9
2.3 Ortaboy Dikensi Hücre Modeli	12
3. SİNİR İLETİCİLER	21
3.1 DA Modelleri.....	22
3.2 Ortaboy Dikensi Hücrenin Dopamin ile Uyarlanmasına İlişkin Dallanma Analizi	23
4. SONUÇ VE ÖNERİLER	29
KAYNAKLAR.....	31
EKLER	35
EK A.1	37
EK A.2	38
EK A.3.....	40
ÖZGEÇMİŞ	45

KISALTMALAR

HH	: Hodgkin Huxley sinir hücresi modeli
MSN	: Ortaboy Dikensi Hücre (Medium Spiny Neuron)
IN	: Interneuron
DA	: Dopamin
BG	: Basal Çekirdekler
HB	: Adronov Hopf Dallenması

ÇİZELGE LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 3.1: Dallanma parametrelerinin, dallanma noktasındaki değerleri.....	26
Çizelge A.1 İnaktivitesi olmayan Na iyon kanalının parametre değerleri.	37
Çizelge A.2 MSN modeli iyon kanallarının parametre değerleri.....	38

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1 : Beyin pili uygulaması temsili resmi [15].	3
Şekil 2.1 : HH modeli ile elde edilen eylem potansiyeli (üstte) ve bu eylem potansiyelinin oluşturulması için hücreye verilen uyartım akımı(altta).	8
Şekil 2.2 : $HH + I_{Nap}$ ile elde edilen model. Modelde uyartım akımı olmadığı ($I_u = 0$) halde bir vuru katarı görülmektedir.	10
Şekil 2.3 : $HH + I_{Lca}$ ile elde edilen model.	13
Şekil 2.4 : $HH + I_{Lca} + I_{Kv1}$ ile elde edilen model.	14
Şekil 2.5 : $HH + I_{Lca} + I_{Kv1} + I_{Tca}$ ile elde edilen model.	14
Şekil 2.6 : $HH + I_{Lca} + I_{Kv1} + I_{Tca} + I_{AHP}$ ile elde edilen model.	15
Şekil 2.7 : $HH + I_{Lca} + I_{Kv1} + I_{AHP}$ ile elde edilen model.	16
Şekil 2.8 : $HH + I_{Lca} + I_{Kv1} + I_{AHP}$ ile elde edilen model ($t=1000$ ms).	16
Şekil 2.9 : $HH + I_{Lca} + I_{Kv1} + I_{Tca} + I_{AHP}$ ile elde edilen model ($t=1000$ ms). ..	16
Şekil 2.10 : MSN hücresi için durum portresi. Bu durum portresinde 6. dereceden olan MSN hücresi modelinin üç dinamiği bir arada verilmektedir. Hücre gerilimi, hızlı alt sistem ve yavaş alt sistemin 0-400ms süresince patlama davranışı üretilirken hareket yörüngeleri görülmektedir.	17
Şekil 2.11 : MSN hücresi için hücre duvarı gerilimi (a), hızlı alt sistem (b) ve yavaş alt sistemin (c) zamana göre değişimi. MSN hücresi patlama davranışında vuru ürettiği anlarda, durum portresinde çevrimler üzerinde dolaşırken, durgun potansiyelde iken yavaş alt sistem dinamiği üzerinde hareket eder.	18
Şekil 3.1 : İki sinir hücresi ve sinaps [26].	22
Şekil 3.2 : MSN hücre duvarı geriliminin, dışardan DA miktarına bağlı olarak değişimi. MSN hücresine dışardan uygulanan akım $I_u = 5nA$, Dopamin miktarı $DA = 1$ iken (a), $I_u = 5nA$, $DA = 2$ iken (b), $I_u = 15nA$, $DA = 1$ iken (c) ve $I_u = 15nA$, $DA = 2$ iken (d) ile MSN hücresinin davranışı görülmektedir. (a) durumunda dışardan uygulanan akım bir aktivite üretilmesine yetmez iken, DA miktarı artırıldığında aktivite oluşumu görülmektedir (b). Yeterince büyük bir uyaran akımı olduğunda (c), DA miktarı artırılırsa patlama ve vuru sayılarında artış görülmektedir (d).	25
Şekil 3.3 : MSN hücresinin, I_u akımı ve DA miktarının parametre alınarak elde edilen dallanma analizi. Her iki parametreye göre model, HB dallanması yapmaktadır.	25

Şekil 3.4	: DA miktarının üç ayrı iyon kanalı için belirlenen $g_{D_{Na}}$, g_{D_K} ve $g_{D_{L_{Ca}}}$ parametrelerine göre elde edilen MSN hücresinin dallanma analizleri.....	26
Şekil A.1	: İnaktivitesi olmayan Sodyum akımı.	40
Şekil A.2	: Hızlı yavaş inaktiviteli Potasyum akımı.	41
Şekil A.3	: T tipi Kalsiyum akımı.....	42
Şekil A.4	: L tipi Kalsiyum akımı.....	43
Şekil A.5	: Kutuplanma sonrası akımı.	44

SİNİRİLETİCİLERİN ETKİSİNİN MATEMATİKSEL MODELLENMESİ: ORTABOY DİKENSİ HÜCRELERE DOPAMİNİN ETKİSİ

ÖZET

Hesaplamalı sinirbilim alanında yapılan bu çalışmada Striatum modellenmesi üzerine odaklanılmıştır. Striatum, eylem seçimi, karar verme ve öğrenme gibi bilişsel süreçlerde ve motor hareketlerin yapılmasında etkin rol oynamaktadır. Literatürde Striatumun matematiksel modeli elde edilerek, bilişsel süreçlerin ve Parkinson, Huntington gibi hastalıkların modellenmesi amacıyla kullanılmaktadır.

Striatumu modellemek için, striatuma en çok bulunan ortaboy dikensi hücre (MSN) ele alındı. Ortaboy dikensi hücrenin patlama davranışı yaptığı bilinmektedir. Modeli elde ederken biyolojik olarak anlamlı bir sinir hücresi modeli olan Hodgkin Huxley modeli (HH) ele alınmıştır. HH modeli, hücre duvarında bulunan iyon kanallarının açılıp kapanması ile, sinir hücresinin hücre duvarı geriliminin nasıl değiştiğini doğrusal olmayan dördüncü mertebeden bir dinamik sistem ile modeller. Bu modelde sodyum ve potasyum iyon kanalları iletkenlik tabanlı olarak modellenmiştir. HH modeli sinir hücrelerinin tüm davranışlarını gösteremese de, farklı davranışları elde edebilmek için üzerine iyon kanalları eklenebilir olması nedeniyle kullanışlı bir modeldir. HH modeline eklenebilecek sodyum, potasyum ve kalsiyum iyon kanalı modelleri ele alınarak, sinir hücresinin hangi farklı davranışları sergilediği gösterilmiştir. Bu tezde sinir hücresinin davranışının modellenmesinin yanısıra bu davranış biyolojik olarak anlamlı bir model ile elde etmek amaçlanmıştır. Bu nedenle HH modeline kalsiyum ve potasyum iyon kanalları eklenmiştir. Böylece biyolojik olarak anlamlı, patlama davranışını gösteren bir MSN modeli elde edilmiştir.

Sinir iletiler, sinir hücrelerinin bağlantı noktaları olan sinaptik boşluklarda, sinirsel aktivitenin aktarılmasını sağlarlar. Striatumda, dopamin sinir ileticisinin etkili olduğu bilinmektedir. Dopamin miktarındaki değişimlerin striatumdaki MSN hücrelerinin davranışını nasıl etkilediği ve bu etki ile de öğrenme ve nöro dejeneratif hastalıkların modellenmesi, özellikle Parkinson hastalığı ve beyin pili uygulamaları (Deep Brain Stimulation) ile ilgili çalışmalar son yıllarda önem kazanmıştır. Bu amaçla elde edilen MSN modeline, dopaminin etkisinin konulması için iki farklı yaklaşım ele alınmıştır. Bir dinamik sistemin, denklemlerinde bulunan bir parametrenin değişmesi ile durum portresinin topolojik olarak farklılaşmasına dallanma, bu analizlerin elde edilmesine ise dallanma analizi denilmektedir. Dallanma analizleri için çeşitli bilgisayar yazılımları literatürde bulunmaktadır ve doğrusal olmayan dinamik sistemlerin incelenmesinde kolaylık sağlamaktadır. Dopaminin modellenmesi için ele alınan her iki yaklaşımda dopamin miktarına bağlı olarak MSN modelinin dallanma analizleri dinamik sistem açısından incelenmiştir.

Elde edilen tüm sonuçlar yorumlanarak, sonuç bölümünde paylaşılmıştır.

MODELLING THE EFFECT OF NEUROTRANSMITTERS: EFFECT OF DOPAMINE ON MEDIUM SPINY NEURONS

SUMMARY

It has been a great interest for humankind to understand how the brain works since antique. The unfortunate accident of Phines Gage opened a new era in the investigation of brain. Since then with work carried out and especially with the advent of imaging techniques, neuroscientist begin to grasp that the substructures of the brain are responsible for different processes but still effect each other and work together to accomplish tasks. Now, the electrophysiology of neurons and group of neurons along with the roles of substructures are known. How we can accomplish cognitive processes as action selection, decision making and furthermore realizing different tasks at the same time like reading and while driving bicycle through activation of neurons. It is mostly popular recently to investigate this phenomenon with mathematical models of neurons and group of neurons and especially find the relation between neuron activity and occurrence of the cognitive tasks. Many studies have been conducted to understand cognitive processes in recent years.

According to the results of these studies, the brain consists of specialized sub-regions. Each subregion communicates with other subregions in order to fulfill certain functions. For example, for cognitive processes as decision-making, action selection Basal Ganglia nuclei have connections with prefrontal cortex and thalamus. Main input part of Basal Ganglia is Striatum and it plays an important role in the fulfillment of these functions. The biophysically realistic computational models of basal ganglia circuits have been proposed to provide insight to studies on deep brain stimulation. The role of these circuits in cognitive processes as decision making, reward related learning is well-known and there are biologically plausible models for these processes, too. Though computationally plausible models help our understanding of what is going on during these processes, they are not sufficient to explain the effect of neural structures completely.

A biophysically realistic model of striatum will be proposed. In the proposed model, the conductance based neuron models are modified considering the properties of neural substrate. From the point of view of computational science, the behavior of subregions are modeled first. Then using these models the emergence of cognitive processes were studied. There are two types of nerve cells as the basic structure of the striatum. The first and the most available are the Medium Spiny neurons. Inhibitory neurons are the other kind of nerve cells in the striatum. Medium Spiny neurons approximately compose 80-95% of striatum. Medium Spiny neurons show bursting behaviour. Interneuron cells show fast spike behaviour. The striatal Medium Spiny neurons (MSN) play key role in the formation of the antagonistic functions of direct and indirect pathways.

Medium Spiny Neurons (MSN) of striatum and the effect of neurotransmitter Dopamine (DA) on them, as it is widely accepted that Basal Ganglia (BG) circuits have an important role in cognitive tasks. This thesis focus on modeling the effect of DA on MSN with nonlinear dynamical system approach and try to explain the role of DA on the activation of MSN by considering DA as a bifurcation parameter and investigating the change in the dynamic behavior of MSN.

Hodgkin Huxley model is the most meaningful of neuron models, but HH model is not sufficient to demonstrate all neurons behaviour. Therefore, ion channels were added to HH model. There are three ion channels in HH model: leak, potassium and sodium current. The model is expressed by fourth-order nonlinear equations. Noninactivity sodium current, fast or slow inactivity potassium current, T-type Ca current, L-type calcium current and afterhyperpolarization current were investigated in this thesis. Each current effect and dynamics were obtained by MATLAB.

In the second chapter of this thesis focused on the state-space behavior of the conductance-based computational model of MSNs which is constituted with nonlinear dynamical systems' approach. The typical behavior of the striatal MSNs is bursting activity as claimed and these neurons play a role in synaptic plasticity. Since the conventional Hodgkin-Huxley neuron model is not suitable for modelling the striatal MSNs, L-type Ca^{2+} (high threshold calcium), Kv1.2-containing K^+ , Calcium activated Calcium and Calcium activated Potassium (afterhyperpolarization) ion channels are also considered in connection with the role of dopamine receptors in MSNs. The bursting activity of the proposed MSNs minimal model is explained via the qualitative theory of fast-slow dynamical systems.

The proposed model, the generation of bursting pattern depends on two different current mechanisms. Slow current system (sodium) is responsible for the bifurcation branch between equilibrium point and the limit cycles (Andronov-Hopf Bifurcation) by effecting the fast current system (afterhyperpolarization). At the same time, fast current system has a role in spiking activity of the bursting patterns (saddle-node of periodic orbits). The Subhopf/Fold Cycle type bursting activity of the proposed model is an example of Ca^{2+} gated inactivation of an inward current and it depends on fold limit cycle bifurcation. So, Medium Spiny Neuron model has six order. Slow and fast sub-systems carry out the bursting behavior of the model, so implementation of them were needed. Fast sub-system is sodium current, slow sub-system is AHP current. Medium Spiny Neuron model behavior were investigated with the XPPAUT program. Medium Spiny Neuron model were obtained to be biologically meaningful model. The proposed model is capable of explaining how dopamine release modulates the functions of striatum.

In the third part of the thesis, modeling the effect of the neurotransmitter was studied. Some computational models aim to understand deep brain stimulation experiments. A conductance-based computational network model of the STN and GPe in the indirect pathway of the BG is developed in literature. Models feature spike producing currents of potassium and sodium, as well as low threshold calcium (Ca) current and a Ca-induced afterhyperpolarization potassium current. This model demonstrates the role of inhibition in the indirect action selection pathway. The results of multi-site stimulation of subthalamic nucleus in relation with the thalamocortical relay circuit is

presented in literature. This model consists of a synaptically connected, conductance based model neurons of the BG and generates activity patterns of rhythmic bursts. Guthrie and colleagues developed a network model of the striatal direct DA pathway for action selection. This network can sequentially learn a task which is dependent on the BG. By manipulating the phasic and tonic levels of DA, the model can demonstrate the symptoms of Parkinson's disease in humans.

In the literature there are two different approaches to investigate the effect of dopamine. In both approaches integrate and fire model is considered. In the first approach calcium and potassium currents is multiplied with a dopamine factor in order to simulate the effect of dopamine. The second approach provides as additional currents of sodium, calcium and potassium. In this thesis the proposed model of Medium Spiny Neuron was considered and the effect of dopamine was investigated. Both approaches were considered and the bifurcation analysis was carried out with XPPAUT program. The geometry of the phase portraits, imported from significant bifurcation points, allow us to understand the ability of the proposed model. Thus, the whole architecture of the proposed model is shown to be captured by bifurcation analysis. It was shown that Medium Spiny Neuron behavior is changing with the change of the dopamine level.

1. GİRİŞ

Beynin nasıl çalıştığını anlamak için antik çağlardan bu yana çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaları önemli ölçüde etkileyen ve yönlendiren, demiryolu işçisi Phineas P. Gage'in yaşadığı talihsiz kaza olmuştur [1–3]. Bir demir çubuk Phineas Gage'in sol yanağından girerek, beyninin ön kısmından geçip kafatasından çıkmıştır. Phineas Gage, kazadan sonra fiziksel olarak iyileşmiş ve dil ve motor hareket becerilerinde bozulma görülmemiştir. Ancak, kazadan önceki huy, tutum ve davranışları ile kazadan sonraki huy, tutum ve davranışları tamamen farklılaşmıştır. Demir çubuk, konuşma ve dil merkezlerine, motor alana ve oksipital loba zarar vermezken, sağ ve özellikle sol prefrontal kortekste hasara neden olmuştur [4]. Bu ve diğer bazı çağdaş vakaların analizi, 20. yüzyılın ilk yıllarında Nobel ödülü almış iki bilim adamı Santiago Ramon y Cajal ve Camillo Golgi'nin sinir hücreleri hakkındaki sınıflandırma ve görüntüleme çalışmaları ve sonraki yıllarda özellikle fMRI gibi tıbbi görüntüleme tekniklerinin de gelişmesi ile, beynin yerine getirdiği işlevlerini bir bütün olarak değil, beynin her bir alt bölümünün farklı ödev veya ödevlerden sorumlu olduğu, ve bu ödevleri yerine getirirken, altbölgelerin herbirinin başka bir altbölgeden etkilendiği veya başka bir alt bölgeyi uyardığı veya baskıladığı bilinmektedir [3].

Sinir hücrelerinin bilinen davranışlarının matematiksel modellerinin elde edilmesi ile oluşturulan sinir sistemindeki alt grupların modelleri ile eylem seçimi, karar verme gibi bilişsel işlevlerin nasıl oluştuğuna dair modeller geliştirilmektedir [5–7]. Bisiklet sürerken tabelaları okuyabilmemiz gibi farklı işlevlerin beyinde nasıl bir senkronizasyonla işlendiği gibi konular hala araştırmacıların merak ettiği konulardır. Beyindeki alt bölgelerin incelenmesi, hangi alt bölgelerin, hangi işlevlerde rol aldıkları bilinmektedir. Motor hareketlerin yapılması ve eylem seçimi devrelerinde Basal Ganglia çekirdekleri (BG) korteksten girişler olarak doğrudan ve dolaylı yollar ile Talamus'a iletilir. [6, 8]. Talamusun çıkışları ise motor kortekse iletilir. Eylem seçimi, karar verme gibi işlevlerde etkin rol oynadığı bilinen BG çekirdeklerinden olan

striatum ile ve striatumda en çok bulunan ortaboy dikensi hücrelerinin (Medium Spiny Neuron, MSN) modellenmesi, bu hücrelerinin birbirlerine olan etkisi, striatumun bir sinir iletilici olan dopamine (DA) göre davranışının değişiminin incelenmesi, DA miktarının bir parametre olarak alındığı durumda MSN hücrelerinin dinamik davranışının nasıl dallandığı bu tezde ele alınan başlıca konulardır.

Tezin ilk bölümünde MSN hücresi için biyolojik olarak anlamlı model elde edilmeye çalışılmıştır. Bu amaçla, literatürde biyolojik olarak en anlamlı model olan ve Nobel ödüllü iki araştırmacı Alan Lloyd Hodgkin ve Andrew Huxley tarafından 1952 yılında önerilen Hodgkin-Huxley sinir hücresi modeli (HH) temel alınmıştır [9]. HH modeli biyolojik olarak anlamlı olmasına rağmen, sinir hücrelerinin bütün davranışlarını göstermekte yetersiz kalmaktadır [10]. Sinir hücrelerinin hücre duvarında bir çok iyon kanalı olmasına rağmen, HH modeli bunlardan sadece Sodyum ve Potasyum olanlar için iletkenlik tabanlı iyon kanalı modellemiştir. Klor iyonu ve diğer iyonlar için bir sızıntı akımı önermişlerdir. HH modeli ile incelenmeyen diğer iyon kanallarından Sodyum, Potasyum ve Kalsiyum iyon akımları için HH modeline eklenebilecek inaktivitesi olmayan Na^+ , yavaş/hızlı inaktiviteli K^+ , T tipi Ca^{2+} , L tipi Ca^{2+} ve kutuplanma sonrası akımları ele alınarak etkileri tezde incelenmiştir. Bu akımlar HH modeline eklenerek patlama davranışı yapan MSN hücresinin davranışı elde edilmiş ve dinamiği incelenmiştir.

Striatumda etkili bir sinir iletilici olarak bulunan DA miktarına göre nasıl davrandığını inceleyebilmek için yapılan çalışmalar bulunmaktadır [11, 12]. Bu çalışmalarda bütünleştir ve ateşle tipi bir MSN modeli ele alınmıştır. Bu tezde MSN modeli biyolojik olarak anlamlı bir model olan HH modeli ile daha detaylı olarak incelenmiştir. DA miktarındaki değişimlerin MSN hücrelerinin davranışını nasıl etkilediği ve nörodejeneratif hastalıkların modellenmesi, özellikle Parkinson hastalığı ve beyin pili uygulamaları (Deep Brain Stimulation) ile ilgili çalışmalar nedeniyle son yıllarda önem kazanmıştır [13, 14]. Beyin pili ameliyatları ile beyinde Dopamin üreten merkezlerin elektrotlar ile uyarılabilir olması dışardan bir cihaz ile sağlanmaktadır. Şekil 1.1 ile bu uygulamanın bir temsili resmi verilmiştir [15]. DA miktarının daha iyi modellerle elde edilerek, hastanın günlük yaşamına devam edebilmesi sağlanmaya çalışılmaktadır [16].



Şekil 1.1: Beyin pili uygulaması temsili resmi [15].

DA miktarına bağlı olarak MSN hücresinin davranışının nasıl değiştiğini görebilmek için iki farklı yöntem ele alınarak, MSN hücresinin dinamiğinin DA miktarından nasıl etkilendiği araştırılmıştır. İlk yaklaşımda DA miktarı bir çarpan olarak düşünülmüş, ikinci yaklaşımda ise, DA miktarına bağlı olarak MSN modeli denklemine ek akımlar oluşturacak şekilde konulmuştur. Her iki yaklaşım için DA miktarı dallanma parametresi alınarak dallanma grafikleri elde edilmiştir.

Tezin ikinci bölümünde HH sinir hücresi modeli anlatılmış ve HH modeline eklenebilecek iyon kanalları ve etkileri araştırılmıştır. İyon kanallarının dinamikleri ve etkilerini gösterebilmek için, MATLAB programı ile yapılan benzetim sonuçları verilmiştir. MSN hücresinin davranışı eklenen yeni iyon kanalları ile elde edilmiştir. MSN hücresinin dinamiğini incelemek için XPPAUT programı ile benzetimler yapılmış ve sonuçları verilmiştir. Tezin üçüncü bölümünde sinir ileticilerin modellenmesi ile ilgili çalışmalara değinilmiştir. DA modellenmesi için iki yöntem ele alınmış ve dallanma analizleri XPPAUT programı ile elde edilmiştir. Yapılan çalışmalar ve sonuçlar son bölümde tartışılmıştır. Modeller için ele alınan denklemler, parametre değerleri, benzetim kodları ve grafikler tezin sonuna eklenmiştir.

2. STRİATUM HÜCRELERİ

Striatum, Basal Ganglianın (BG) girişidir ve putamen, caudat nucleus ve nucleus accumbens yapılarından oluşmaktadır. Striatumun pekiştirmeli öğrenme, karar verme ve eylem seçimi bilişsel süreçlerinde önemli rol oynadığı bilinmektedir [6–8]. Striatumun modellenmesinde temel olan, hücrelerin bu bilişsel işlevleri gerçekleştirirken gösterdiği davranışı matematiksel olarak ifade edebilmektir. Striatum hücrelerinin büyük kısmı (%80 - 95 oranda) ortaboy dikensi hücrelerdir [17]. Striatumda MSN hücrelerinin yanısıra arahücreler (interneuron, IN) de bulunmaktadır. MSN hücrelerinin elektrofizyolojik ölçümlere göre patlama davranışı gösterdiği bilinmektedir. MSN hücreleri birbirlerini ve etkilediği diğer yapıları baskılayıcı bağlantı yapısına sahiptirler [17]. MSN ve IN hücrelerinden oluşan striatumun matematiksel modeli elde edilerek, öğrenme ve eylem seçme gibi bilişsel süreçlerin de matematiksel modeli elde edilmeye çalışılmaktadır [11, 18].

Bu bölümde ilk olarak Hodgkin Huxley sinir hücresi modeli (HH) ele alınacaktır. Klasik HH modeli, sinir hücresi davranışlarının tamamını gösteremez. MSN hücresinin patlama davranışı da sadece HH modelinde bulunan iyon akımları ile elde edilemez. Bu nedenle diğer bazı sinir hücresi davranışlarını da görebilmek için HH modeline eklenebilecek iyon kanalları ve MSN hücre modelinin nasıl elde edildiği anlatılacaktır.

2.1 Hodgkin Huxley Modeli

Hesaplamalı sinirbilim çalışmalarında sinir hücrelerinin davranışlarını gösterebilecek matematiksel model geliştirilmesi önemli yer tutmaktadır. Literatürde olan modellerden beklenenlerin başında, modelin tüm sinir hücrelerinin davranışını gösterebilmesi, modelin basitliği ve biyolojik anlamlılığı yer almaktadır. 1952 yılında Alan Lloyd Hodgkin ve Andrew Huxley mürekkep balığı sinir hücresinin matematiksel modelini elde ettiklerini açıkladılar [9]. Elde edilen model iyon

kanallarını modelleyerek sinir hücresinin vuru üretmesini sağlamaktadır. Hodgkin Huxley sinir hücresi modeli (HH) sodyum (I_{Na}), potasyum (I_K) ve kaçak (I_L) iyon kanallarını temsil eden akımları ve hücreye dışardan uygulanan bir uyartım akımını içeren ve dördüncü mertebeden diferansiyel denklemle ifade edilen doğrusal olmayan bir dinamik sistem ile verilir. Modelde hücre duvarı geriliminin değişimini ifade eden bağıntı Denklem (2.1) ile ifade edilir [9]. Denklemin diğer durum değişkenleri, farklı iyon kanallarının açılıp kapanma olasılığını temsil eden m , n ve h dinamikleri ile verilir.

$$-C_m \cdot \dot{v}_m = \underbrace{g_{Na} m^3 h (v_m - E_{Na})}_{I_{Na}} + \underbrace{g_K n^4 (v_m - E_K)}_{I_K} + \underbrace{g_L (v_m - E_L)}_{I_L} - I_u \quad (2.1)$$

m , n ve h dinamiklerine ilişkin denklemler ve parametreler Ek A.1 ile verilmiştir. Denklemden verilen C_m , sinir hücresinin hücre duvarının kapasitesidir.

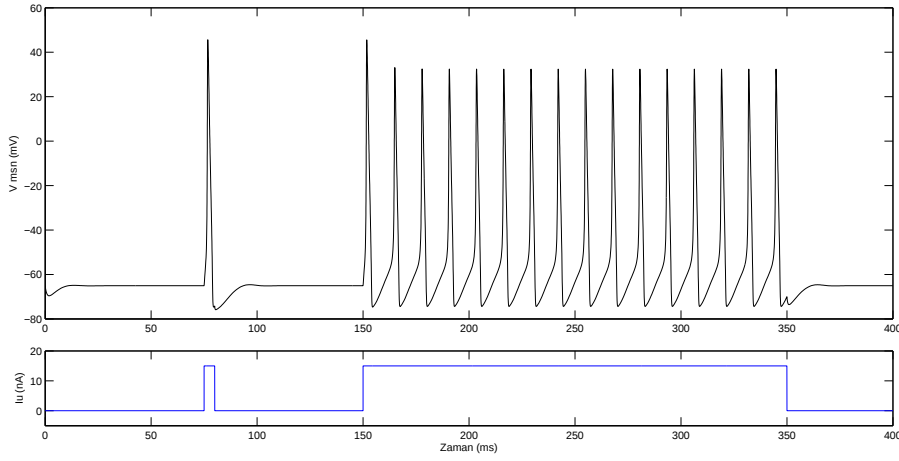
HH modeli sinir, hücrelerinin davranışını hücre duvarında bulunan iyon kanallarının hücre duvarı gerilimine (v_m) göre açılıp kapanarak oluşan iyon akımlarını modelleyerek elde etmeye çalışır. Ancak HH modeli eylem potansiyeli oluşumunda etkili olan Sodyum (I_{Na}) ve Potasyum (I_K) akımını ve bir de sızıntı akımını (I_L) ele almıştır. Halbuki sinir hücrelerinde Ca^{2+} ve Cl^- gibi diğer bazı iyonlarında kanalları vardır. Varolan bu diğer iyon kanalları hücre davranışını her zaman etkileyecek büyüklükte bir akım oluşturmamışlarından çoğu kez sadece sızıntı akımı ile ifade edilirler. Ancak bilinmektedir ki sinir hücrelerinin farklı farklı davranmalarının nedeni hücre duvarında bulunan bu iyon kanallarıdır. I_u akımı, sinir hücresine dışarıdan verilen uyartım akımını temsil etmektedir ve diğer sinir hücrelerinin verici liflerinden gelen etkilerin toplamını temsil eder. İyon kanallarının hücre duvarı gerilimine, sinaptik uyarılara göre açılıp kapanan aktivasyon ve inaktivasyon kapıları vardır. Bu kapılar açılarak ve kapanarak iyon akımları oluşur. Her iyon kanalı aktivasyon ve inaktivasyon kapılarının her ikisine de sahip olarak modellenmeyebilir. İyon kanallarının kapıları ve dinamikleri her iyon kanalı için farklıdır ve hızlı veya yavaş olarak adlandırılır. İyon kanallarından ilk olarak ele alacaklarımız HH modelinde ifade edilen Na^+ , K^+ ve L kanallarıdır.

HH modelinde ifade edilen Na^+ kanalı aktivasyon ve inaktivasyon kapıları olan bir kanaldır. Na^+ akımının aktivasyon kapısı v_m artarken açıktır ve v_m en yüksek

değerine eriştiğinde aktivasyon kapısı kapanır ve inaktivasyon kapısı açılır. v_m durgun potansiyele eriştiğinden kısa bir süre sonra inaktivasyon kapısı da kapanır ve hücre tekrar uyarılabilir duruma döner. Na^+ akımı için aktivasyon kapısının açılıp kapanma olasılığı m dinamiği ile gösterilirken, inaktivasyon kapısının açılıp kapanma olasılığı h dinamiği ile gösterilir. HH modelinde sodyum akımı hızlı bir akımdır. Eylem potansiyeli oluşurken Na^+ iyonlarının hücre içine doğru girmesini temsil eder. İyon kanalının açık ve kapalı olma olasılığı 0 ile 1 arasında bir değer alır. İyon kanalının kapalı olduğu durum 0 ile, açık olduğu durum ise 1 ile gösterilir. İyon kanallarının dinamiklerinin grafikleri Ek A.3 ile verilmiştir.

HH modelinde ifade edilen K^+ kanalı sadece aktivasyon kapısı olan bir kanaldır. K^+ akımının, bir süre sonra aktivasyon kapısı kapanır ve hücre tekrar uyarılabilir duruma döner, aktivasyon kapısı v_m artarken henüz açılmamıştır ve v_m en yüksek değerine eriştiğinde aktivasyon kapısı açılır. Aynı anda potasyum iyonları da kendilerine ait iyon kanallarından hücre dışına çıkarlar. v_m durgun potansiyele eriştiğinden kısa bir süre sonra aktivasyon kapısı kapanır ve hücre tekrar uyarılabilir duruma döner. K^+ akımı için aktivasyon kapısının açılıp kapanma olasılığı n dinamiği ile gösterilir. n dinamiği de kapının açılıp kapanma olasılığını temsil ettiği için, 0 ile 1 arasında değerler almaktadır. Kapının kapalı olduğu durum 0, tamamen açık olduğu durum ise 1'dir. Eylem potansiyeli negatif kutuplanma (hyperpolarization) nedeniyle azalır. Eylem potansiyeli durgun potansiyel değerlerine indiğinde (after hyperpolarization) potasyum iyon kanalı da kapanır ve sinir hücresinin tekrar eylem potansiyeli üretebilmesi için zamana ihtiyaç vardır. Bu zaman esnasında Na^+ kanalının inaktivasyon kapısı da kapanır ve sinir hücresi bir uyarı geldiğinde eylem potansiyeli oluşturabilecek durgun duruma geçmiş olur [9]. K^+ kanalının açılması Na^+ kanalının açılmasından daha sonra olduğu ve K^+ iyonlarının Na^+ iyonlarına göre ters yönde aktığı için K^+ kanalı gecikmiş doğrultucu K^+ akımı (delayed rectifier K^+ current) ifadesi ile de literatürde yer almaktadır [19]. İyon kanallarının açılıp kapanma dinamiği en genel formu ile şöyle verilebilir.

$$\dot{x} = \frac{x_{\infty} - x}{\tau_x} \quad (2.2)$$



Şekil 2.1: HH modeli ile elde edilen eylem potansiyeli (üstte) ve bu eylem potansiyelinin oluşturulması için hücreye verilen uyarım akımı(altta).

x burada, m , n ve h gibi kapı dinamiklerini temsil etmektedir. Farklı parametre değerleri ile, her bir dinamik değişkenin denklemi elde edilir. Kaçak akım kanalı ise sabit bir iletkenlik ile modellenir ve dinamiğe sahip değildir.

HH sinir hücresi modeline uygulanan giriş akımı ve bu giriş akımı ile elde edilen hücre zarı gerilimi değişimi grafiği Şekil (2.1) ile verilmiştir. Uyarıcı akımı kısa süreli olarak uygulandığında, model sadece bir vuru üretebilirken, uyarıcı akımı aynı şiddette fakat daha uzun süreli olarak uygulandığında model uyarıcı akımı sonlanana kadar vuru katarı üretmektedir.

HH sinir hücresi modeli, biyolojik olarak en anlamlı sinir hücresi modeli olmasının yanısıra sinir hücrelerinin gösterdikleri davranışların birçoğunu gösterebilmektedir [10]. Ancak sinir hücrelerinin tüm davranışlarını elde etmek için yetersiz olmasına rağmen, yeni iyon kanalı ekleyebilme kolaylığı sunarak istenebilen davranış temsil edebilecek bir model oluşturmaya imkan tanımaktadır. Yeni iyon kanalları ile yeni dinamikler eklenebileceği gibi, yeni dinamik eklenmese dahi literatürde bulunan diğer sinir hücresi modellerine göre işlem yükü ve benzetim süresi daha fazladır [10]. Bu nedenle HH modeli ile nöron sayısı fazla olan devreler kurmak imkansızdır. Bu nedenle daha basit sinir hücresi modelleri de elde edilmiştir. Birinci dereceden birleştir

ve ateşle tipi modeller ve ikinci dereceden Izhikevich, uyarlamalı üstel birleştir ve ateşle gibi modeller daha basit yapıdadırlar [20].

2.2 İyon Akımları

HH sinir hücresi modeline eklenerek, modelin eşik gerilim değerini vuru sayısını ve HH modeli ile gözlenemeyecek diğer sinir hücresi davranışlarını da elde edebileceğimiz belirtilmişti. Bu bölümde HH modeline eklenebilecek bazı akımlar verilecektir.

İnaktivitesi olmayan Na^+ Akımı

Bu akımda HH modeli ile verilen Na^+ akımı gibi aktivasyon dinamiği vardır ancak, HH modelinde verilen Na^+ akımından farklı olarak inaktivasyon dinamiği bulunmamaktadır. İyon akımı denklemi şöyledir.

$$I_{Nap} = g_{Nap} \cdot m \cdot (v_m - E_{Na}) \quad (2.3)$$

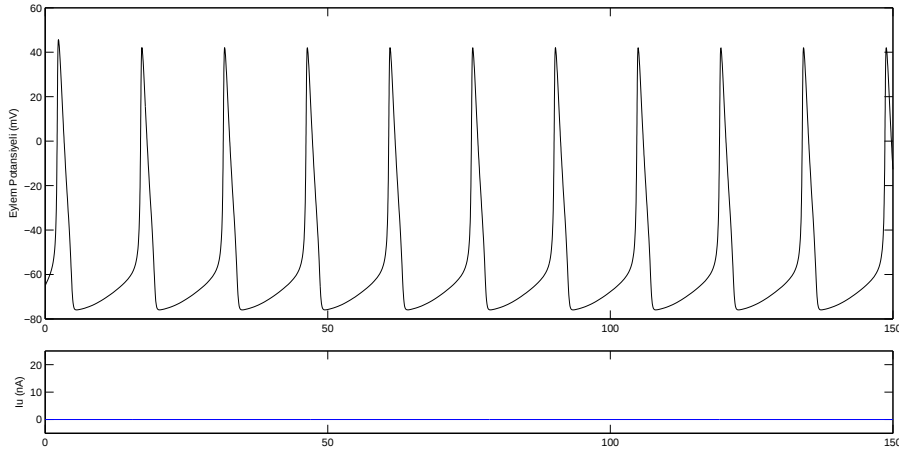
Bu akım HH modeline eklendiğinde, dışardan bir uyaran akımı olmadığı halde sürekli aktivite üreten bir sinir hücresi modeli elde edilir. Bir HH sinir hücresine inaktivitesi olmayan Na^+ akımı eklendiğinde elde edilen hücre duvarı potansiyeli Şekil 2.2 ile verilmiştir. İnaktivitesi olmayan Na^+ akımı eklendiğinde, HH modelinin akımları ve dinamik değişkenlerinin grafikleri Şekil A.1 ile verilmiştir.

Yavaş / Hızlı İnaktiviteli K^+ akımı

Bu akım HH modeli ile verilen K^+ potasyum akımı gibi aktivasyon dinamiğine sahiptir. Bunun yanısıra bir inaktivasyon dinamiğine de sahiptir [21]. Bu inaktivasyon dinamiğinin etkisinin yavaş veya hızlı olmasına göre isimlendirilir. İnaktivasyon dinamiği denklemi zaman sabiti parametreleri ile hızlı ve yavaş olarak elde edilebilmektedir. İyon akımı denklemi ise şöyledir.

$$I_{Kv1} = g_{Kv1} \cdot n^2 \cdot h \cdot (v_m - E_K) \quad (2.4)$$

Burada n aktivasyon dinamiğini ve h ise inaktivasyon dinamiğini ifade etmektedir. HH modeline eklenen bu akım ile sinir hücresinin zor uyarılması sağlanmaktadır. Yavaş / hızlı inaktiviteli Potasyum akımı HH modeline eklendiğinde, HH modelinin akımları ve dinamik değişkenlerinin grafikleri Şekil A.2 ile verilmiştir.



Şekil 2.2: $HH + I_{Nap}$ ile elde edilen model. Modelde uyarım akımı olmadığı ($I_l = 0$) halde bir vuru katarı görülmektedir.

T tipi Ca^{2+} Akımı

Ca^{2+} iyonu kanalları T ve L tipi olarak iki farklı şekilde ifade edilir. T tipi iyon kanalı düşük eşiklidir. Bir aktivasyon dinamiği yardımı ile modellenbildiği gibi dinamiğin çözümü olan bir fonksiyon yardımı ile de modellenebilir [18].

$$I_{T_{Ca}} = g_{T_{Ca}} \cdot s_{\infty}(v_m) \cdot (v_m - E_{Ca}) \quad (2.5)$$

Burada s_{∞} aktivasyon dinamiğinin kalıcı çözümünü ifade etmektedir ve 2.6 denklemleri ile verilir. HH modeline eklenen bu akım ile sinir hücrelerinin eylem potansiyeli üretme eşiği düşürülebilir. Ayrıca bu akımın eklenmesiyle vuru katarı sıklığı artırılabilir. T tipi Kalsiyum akımı HH modeline eklendiğinde, HH modelinin akımları ve dinamik değişkenlerinin grafikleri Şekil A.3 ile verilmiştir.

$$s_{\infty}(v_m) = \frac{1}{1 + e^{\frac{-(v_m - \Theta_s)}{\sigma_s}}} \quad (2.6)$$

L tipi Ca^{2+} Akımı

L tipi Ca^{2+} akımı yüksek eşiklidir ve Goldman Hodgkin Katz denklemi ile ifade edilir [11, 22]. İki dinamiği olan denklem şöyledir.

$$I_{L_{Ca}} = \frac{g_{L_{Ca}} \cdot m_{L_{Ca}}^2 \cdot v_m \cdot \frac{z^2 \cdot F^2}{R \cdot T} \cdot [Ca^{2+}]_e \cdot e^{-v_m \cdot \frac{z \cdot F}{R \cdot T}} - [Ca^{2+}]_i}{1 - e^{-v_m \cdot \frac{z \cdot F}{R \cdot T}}} \quad (2.7)$$

Denklemden birinci dinamik $m_{L_{Ca}}$ dinamiğidir ki, bu iyon akımının aktivasyon dinamiğidir. İkinci dinamik ise hücre içi Ca^{2+} miktarını temsil eden $[Ca^{2+}]_i$ dinamiğidir. Bu akım bazen, yavaş/hızlı inaktifli K^+ akımı gibi aktivasyon ve inaktivasyon dinamiği ile de verilebilir. $[Ca^{2+}]_i$ dinamiği şöyledir.

$$[Ca^{2+}]_i = \varepsilon \cdot (\sum I_{Ca} - k_{Ca} \cdot [Ca^{2+}]_i) \quad (2.8)$$

HH modeline eklenen bu akım ile sinir hücresinin uyarılması zorlaştırılır. L tipi Kalsiyum akımı HH modeline eklendiğinde, HH modelinin akımları ve dinamik değişkenlerinin grafikleri Şekil A.4 ile verilmiştir.

Kutuplanma sonrası (After Hyperpolarization, AHP) Akımı

Kutuplanma sonrası akımı bir K^+ akımıdır, ancak anlatılan K^+ akımlarından farklı olarak hücre duvarı gerilimine değil, Ca^{2+} iyonlarının yoğunluğunun değişimine duyarlıdır [18, 22]. Hücre duvarında bulunan her K^+ kanalının açılıp kapanması hücre zarı gerilimine bağlı değildir. Bir kısım K^+ kanalı, hücre içi Ca^{2+} iyonlarının yoğunluğuna bağlı olarak açılıp kapanmaktadır. Bu tür K^+ iyon kanallarını temsil edebilmek için hücre içi Ca^{2+} iyonlarının yoğunluğu bir dinamik ile verilir ve $I_{L_{Ca}}$ akımı da bu dinamiktan etkilenirler.

$$I_{AHP} = g_{AHP} \cdot (v_m - E_K) \cdot \frac{[Ca^{2+}]_i}{[Ca^{2+}]_i + k_l} \quad (2.9)$$

$[Ca^{2+}]_i$ dinamiği için dikkat edilmesi gereken nokta dinamik denklemi yazılırken hücre modeline eklenen tüm Ca^{2+} akımların dikkate alınması gerekliliğidir. Çünkü eklenen diğer Ca^{2+} akımları da hücre içi Ca^{2+} iyonu yoğunluğunu değiştirmektedir. Ayrıca eğer hücreye herhangi bir Ca^{2+} iyon akımı eklenmemişse bu akımın modele eklenmesi yanlış olur. HH modeline bu akım, oluşturulmak istenen sinir hücresinin yapısında var ise eklenir. Bu akımın modele eklenmesi ile vuru katarı üreten sinir hücresi modeli patlama davranışı gösterir [22, 23]. Kutuplanma sonrası akımı HH modeline

eklendiğinde, HH modelinin akımları ve dinamik değişkenlerinin grafikleri Şekil A.5 ile verilmiştir.

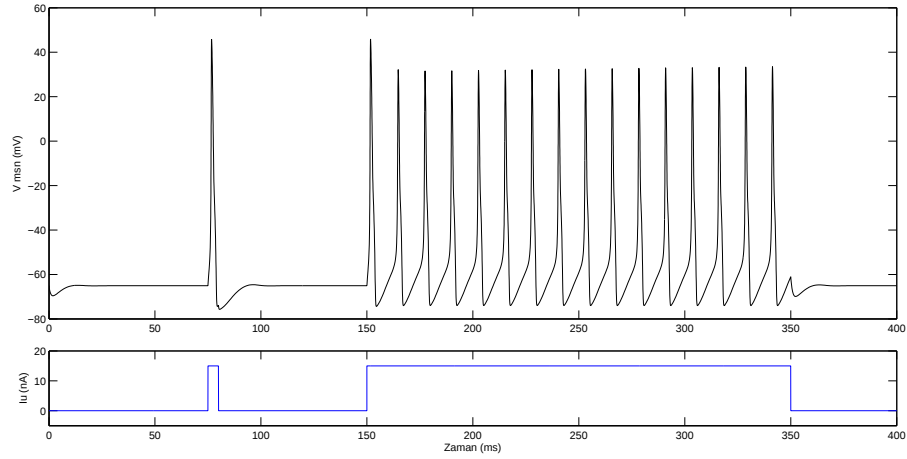
HH modeline eklenen bu akımların herbiri için, aktivasyon ve inaktivasyon dinamikleri, iyon kanallarının özelliklerini modelleyebilmesi için farklı parametreler ile modellenir. Verilen iyon akımları için parametreler Çizelge A.1 ve Çizelge A.2 ile verilmiştir.

2.3 Ortaboy Dikensi Hücre Modeli

Hücre modeli Hodgkin-Huxley sinir hücresi modeli temel alınarak oluşturulmuştur. Ancak bir MSN hücrelerini modelleyebilmek için sadece HH modeli akımlar yeterli değildir. MSN hücrelerinin iyon kanallarını temsil edebilmek için Ca^{2+} ve literatürde adı geçen diğer K^+ iyon akımlarının da modele eklenmesi gerekir.

HH denklemleri ile modellenen sinir hücreleri, elektrofizyolojik olarak ölçülen davranışların tümünü sergileyemezler. Örneğin, omurgalı hayvanların kortikal sinir hücreleri HH ile modellenen mürekkep balığı verici lifinden daha fazla elektrofizyolojik özelliğe, davranışa sahiptir. Bunun nedeni, omurgalı hayvanların kortikal sinir hücrelerinin daha fazla iyon kanalına sahip olmasıdır. HH modeli ile elde edilemeyecek davranışlardan biri de MSN hücrelerinin davranışı olan patlama davranışıdır. Bir sinir hücrelerinin patlama davranışı gösterebilmesi için hızlı ve yavaş dinamik alt sistemlere sahip olması gerekir. HH modelinde hızlı akım olarak sodyum iyon akımı bulunmakta iken, yavaş akım bulunmamaktadır. Yavaş alt sistemin modelde olması için kalsiyum süreçlerinden etkilenen potasyum akımı (negatif kutuplanma sonrası akımı , after hyperpolarization, AHP) sinir hücresi modeline eklenerek patlama davranışı elde edilmiştir [24]. MSN hücreleri için elde edilen modelin denklemi Denklem 2.10 ile verilmiştir. Model ile verilen akımların eklenmesinin nedeni ve gerekliliği ile MSN hücre duvarı geriliminin eklenen her iyon akımından nasıl etkilendiği incelenmiştir.

$$-C_m \cdot \dot{v}_{MSN} = \underbrace{I_L + I_K + I_{Na}}_{\text{HH modeli}} + \underbrace{I_{Ca} + I_{Kv1} + I_{T_{Ca}} + I_{AHP}}_{\text{Eklenen akımlar}} - \underbrace{I_u}_{\text{Uyaran akımı}} \quad (2.10)$$

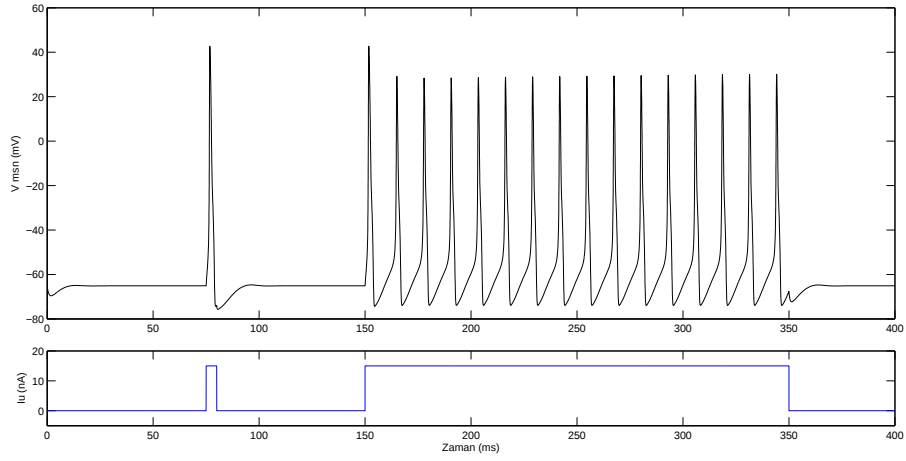


Şekil 2.3: $HH + I_{L_{Ca}}$ ile elde edilen model.

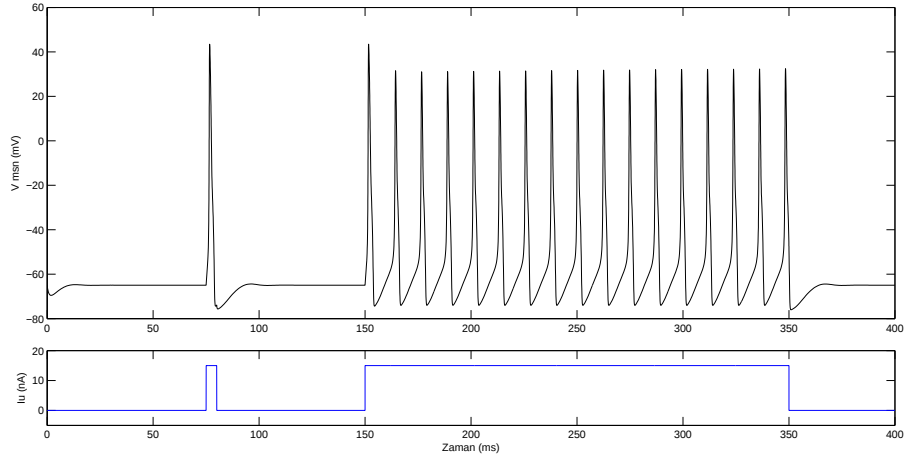
Ca^{2+} iyon akımı L tipi Ca^{2+} akımı olarak bilinen ve Goldman Hodgkin Katz denklemi ile modellenir. L tipi kalsiyum akımı eşik değeri yüksek olduğundan Striatal hücrelerinin uyarımının zor olmasını da sağlamaktadır. Şekil (2.3) ile HH akımları ve L tipi Ca^{2+} akımı eklenmiş bir sinir hücresinin davranışı verilmiştir. İyon kanalı iletkenliği $m_{L_{Ca}}$ dinamiği ile ve hücre içi Ca^{2+} iyonu değişimi $[Ca^{2+}]_i$ ile verilir. Bu akım dördüncü mertebeden olan HH modelinin mertebesini altıya yükseltmektedir. L tipi Ca^{2+} iyon akımının modele eklenmesi, dinamik sistemin mertebesinin artması sonucunu doğurmuştur.

MSN hücrelerinde bulunan yavaş inaktive olan potasyum kanalı da düşük eşik değerlerinde hücre modelinin hızlı vuru katarı davranışı göstermesini engeller, dolayısıyla MSN hücrelerinin zor uyarılmasına etki eder. Bu etkisinden dolayı oluşan patlama davranışının içindeki vuru sayılarında bir azalışa neden olmaktadır. $I_{K_{V1}}$ akımı aktivasyon ve inaktivasyon dinamiği ile modellenir. Modellemede kullanılan aktivasyon ve inaktivasyon dinamiği HH modelinde bulunan K^+ ve Na^+ akımlarının aktivasyon inaktivasyon dinamikleri ile aynı olduğu için yeni modelin mertebesini artırmamaktadır. HH akımları, L tipi Ca^{2+} akımı ve $I_{K_{V1}}$ akımı eklenmiş iken elde edilen hücrenin davranışı Şekil (2.4) ile verilmiştir.

Bir T tipi Ca^{2+} akımı eklenerek sinir hücresinin ürettiği patlama davranışının içindeki vurular ve patlama davranışının sıklığı artırılmıştır. Eklenen T tipi Ca^{2+} akımı dinamik



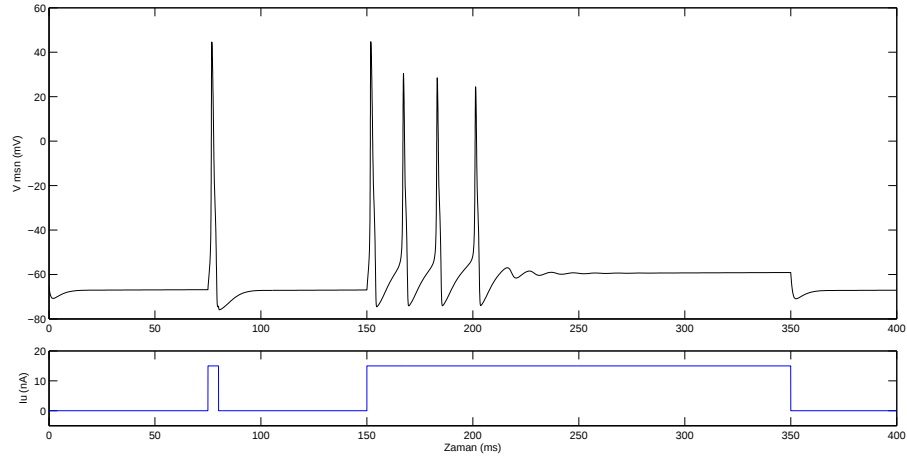
Şekil 2.4: $HH + I_{L_{Ca}} + I_{Kv1}$ ile elde edilen model.



Şekil 2.5: $HH + I_{L_{Ca}} + I_{Kv1} + I_{T_{Ca}}$ ile elde edilen model.

bir iletkenlik kullanmamaktadır, dolayısıyla modelin mertebesine etki etmemektedir. Şekil (2.5) ile, eklenen bu akımlar ile elde edilen hücre davranışı görülmektedir.

Sinir hücrelerinin hücre zarında bulunan bazı potasyum kanalları Ca^{2+} iyonlarına duyarlıdır. Bu nedenle bir sinir hücresinde Ca^{2+} kanallarının olması durumunda bu yapısal durumdan dolayı Ca^{2+} iyonlarından etkilenen potasyum kanalları da eklenmelidir. Kalsiyumdan etkilenen potasyum kanalları da I_{AHP} olarak adlandırılıp, modele eklenmiştir. I_{AHP} akımı L tipi ve T tipi Ca^{2+} akımlarından ve hücre içinde bulunan Ca^{2+} iyonlarının yoğunluk $[Ca^{2+}]_i$ dinamiğinden etkilenmektedir. Bu akım için fazladan bir dinamik eklenmediğinden modelin mertebesine bir etkisi yoktur. Bu akım için dikkat edilmesi gereken bir nokta, eklenen diğer Ca^{2+} ve



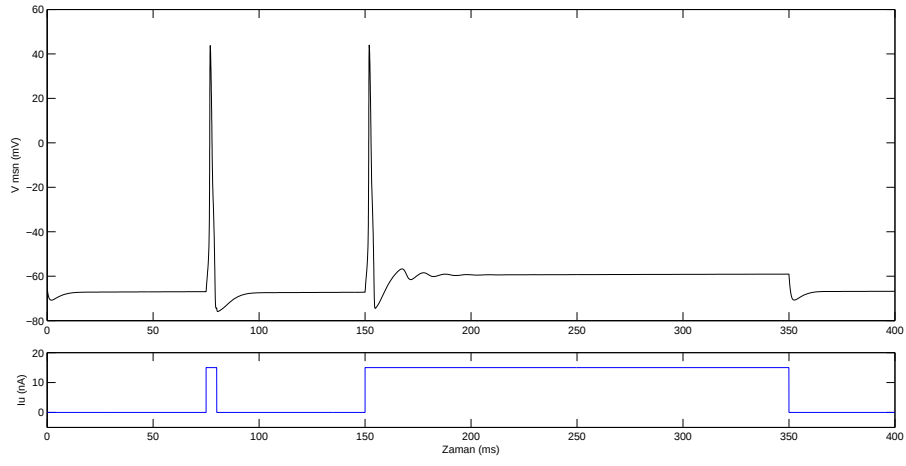
Şekil 2.6: $HH + I_{L_{Ca}} + I_{K_{V1}} + I_{T_{Ca}} + I_{AHP}$ ile elde edilen model.

K^+ akımları kendi başlarına bir diğerini etkilemeyen bir fizyolojik yapıya sahip olduklarından ve öylece modellenmiş olmalarından, modelin nasıl etkileneceğine bakılarak modele eklenip çıkarılabilir olmalarına rağmen, I_{AHP} akımının bir modelde olmasının şartı öncelikle en az bir Ca^{2+} akımının modele eklenmiş olması gerektiğidir. Eğer bir Ca^{2+} akımı eklenmeden bu akım eklenecek olursa akımın matematiksel modelinden görülebileceği üzere hücre içi Ca^{2+} dinamiğini $[Ca^{2+}]_i$ sürekli azaltacak şekilde modellendiğinden fizyolojik olarak hata yapılmış olur. Eklenen bu akımlar ile elde edilen davranış Şekil (2.6) ile verilmiştir.

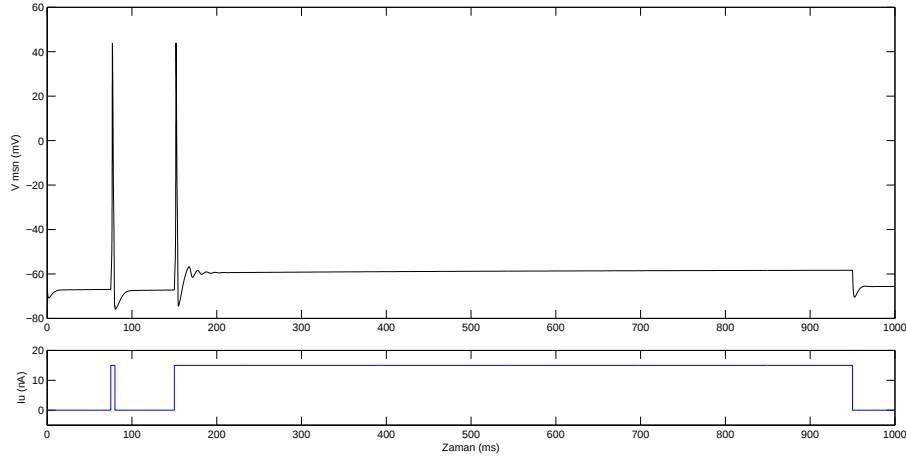
Eklenen T tipi Ca^{2+} akımının davranışı nasıl etkilediğini görebilmek için, T tipi Ca^{2+} akımını çıkarıp modele tekrar bakarsak üretilen patlamaların ve bu patlamalardaki vuruların sayısının azaldığı Şekil (2.7) ile görülebilir.

Daha uzun bir süre boyunca T tipi Ca^{2+} akımının etkisinin görülebilmesi için süre 1000 ms alınarak tekrar incelenirse, T tipi Ca^{2+} akımının uyarılabilirliği artırdığı ve patlama ve vuru sayısını etkilediği Şekil (2.8) ve Şekil (2.9) ile görülebilir.

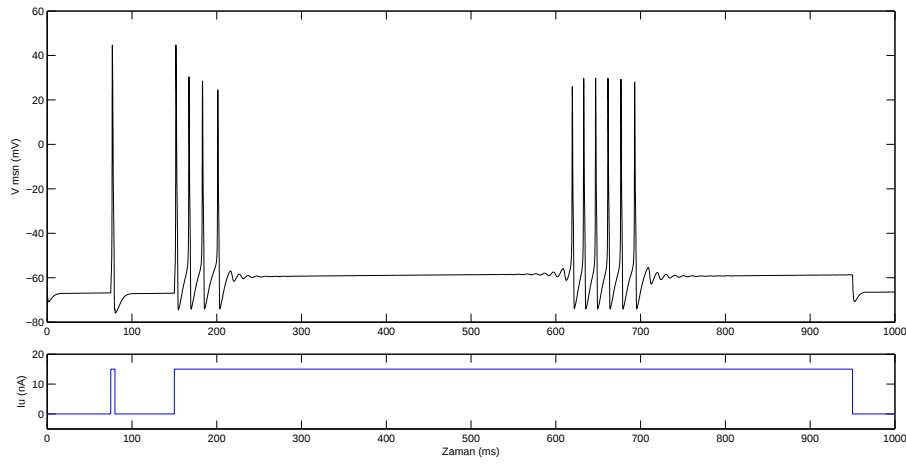
MSN hücresinin patlama davranışını elde edebilmek için hızlı ve yavaş alt sistemlere sahip olması gereklidir. Hızlı alt sistem, HH modelinden gelen sodyum akımı (I_{Na}) ve yavaş alt sistem ise modele yeni eklenen negatif kutuplanma sonrası akımıdır (After hyperpolarization, I_{AHP}).



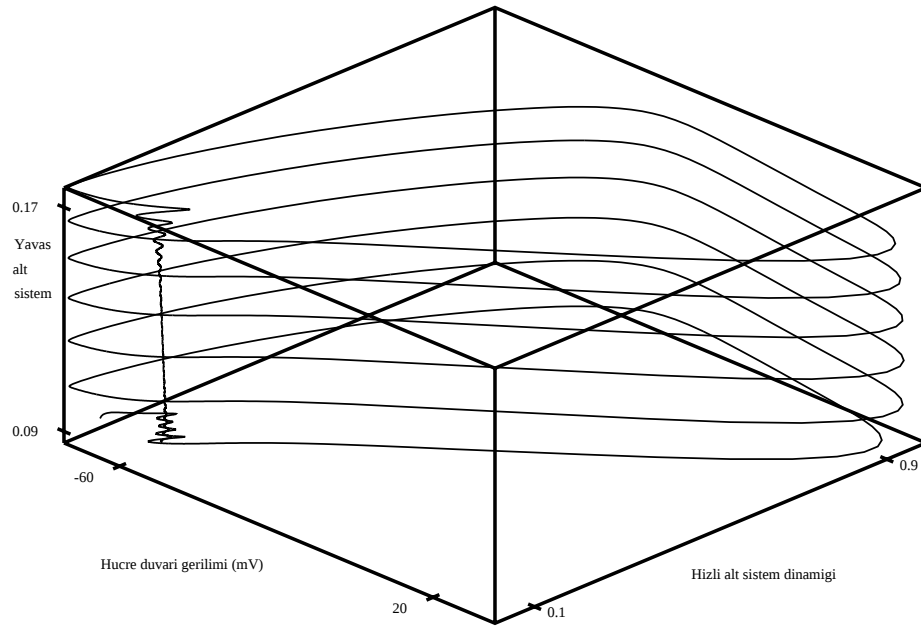
Şekil 2.7: $HH + I_{L_{Ca}} + I_{Kv1} + I_{AHP}$ ile elde edilen model.



Şekil 2.8: $HH + I_{L_{Ca}} + I_{Kv1} + I_{AHP}$ ile elde edilen model ($t=1000$ ms).



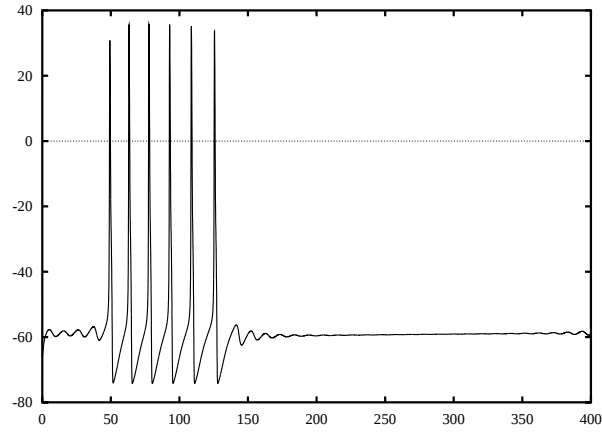
Şekil 2.9: $HH + I_{L_{Ca}} + I_{Kv1} + I_{T_{Ca}} + I_{AHP}$ ile elde edilen model ($t=1000$ ms).



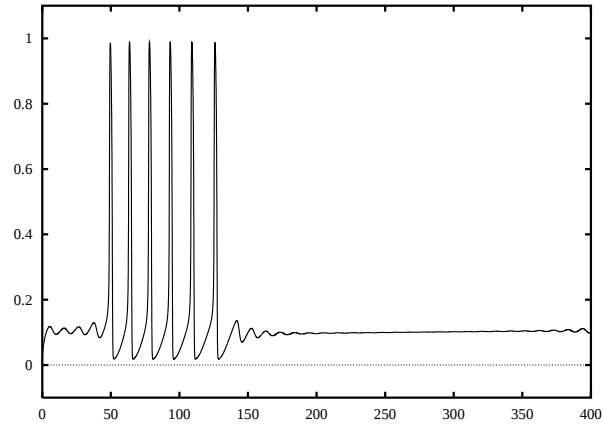
Şekil 2.10: MSN hücresi için durum portresi. Bu durum portresinde 6. dereceden olan MSN hücresi modelinin üç dinamiği bir arada verilmektedir. Hücre gerilimi, hızlı alt sistem ve yavaş alt sistemin 0-400ms süresince patlama davranışı üretilirken hareket yörüngeleri görülmektedir.

Dinamik sistemlerde dinamik değişkenlerin birbirlerine göre değişiminin verildiği grafikler durum portresi olarak verilir. Durum portresi ile sistemin dinamik davranışına ilişkin bütüncül bir bakış elde edilmektedir. Yavaş ve hızlı alt sisteminin dinamiği ile hücre geriliminin beraber görüleceği XPPAUT programından elde edilebilen durum portresi bir patlama davranışı süresince, (0-400ms) Şekil (2.10) ile verilmiştir. XPPAUT programı ile bir dinamik sistemin durum portreleri, denge noktaları ve dallanma analizleri elde edilebilmektedir [25]. Ayrıca dinamiklerin bu süre boyunca zamanla değişimleri de Şekil 2.11 ile verilmiştir. Sistemin hızlı alt sistemi Sodyum akımının aktivasyon (m) kapısıdır, yavaş alt sistem ise hücre içindeki Ca miktarı ($[Ca^{2+}]_i$) yoğunluğudur.

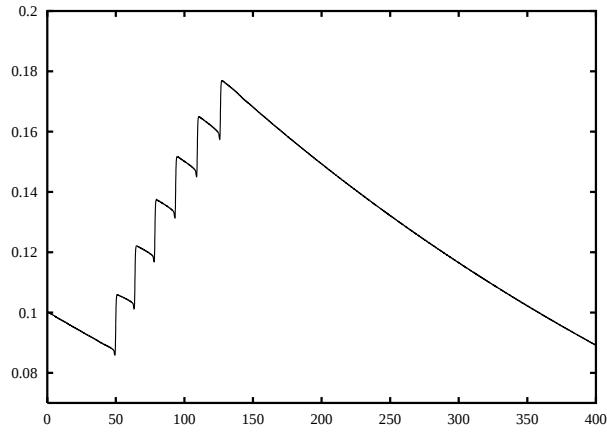
MSN hücresi patlama davranışında vuru üretirken, hücre gerilimi ve hızlı alt dinamik sistem limit çevrimleri dolaşır (0-150ms). Yavaş alt sistem ise onlara göre daha dik ekseninde diğerlerine göre daha yavaş hareket eder. MSN hücresi durgun potansiyel civarında iken, hücre gerilimi ve hızlı alt sistem neredeyse hareket etmezken yavaş alt sistem dikey ekseninde aşağı yönlüdür ve tekrar hücreyi patlama vurularını oluşturacak



(a)



(b)



(c)

Şekil 2.11: MSN hücresi için hücre duvarı gerilimi (a), hızlı alt sistem (b) ve yavaş alt sistemin (c) zamana göre değişimi. MSN hücresi patlama davranışında vuru ürettiği anlarda, durum portresinde çevrimler üzerinde dolaşırken, durgun potansiyelde iken yavaş alt sistem dinamiği üzerinde hareket eder.

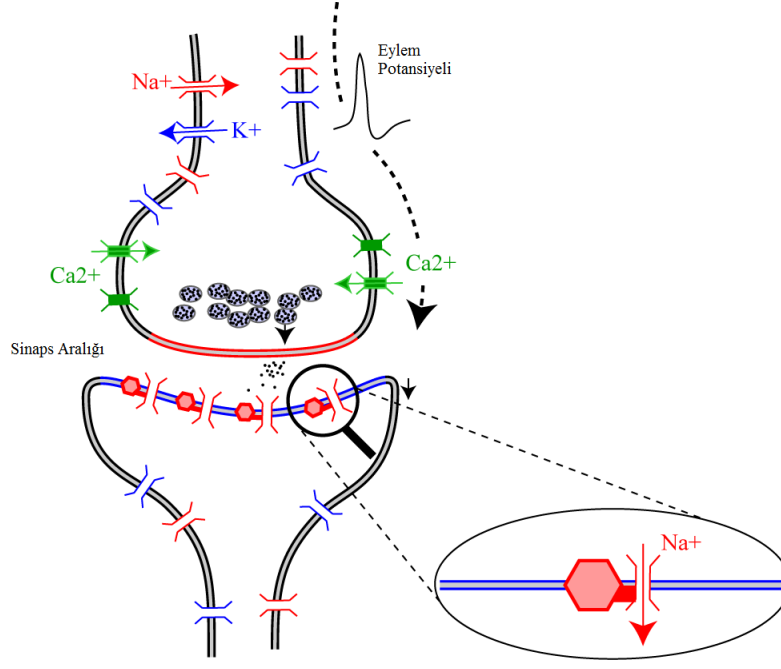
noktaya taşır (150-400ms). MSN hücresinin dinamiklerini incelemek için yazılan XPPAUT programı ode dosyası Ek A.2’de verilmiştir.

MSN hücresinin patlama davranışı, HH modeline eklenen iyon akımları ile elde edilmiştir. Elde edilen bu biyolojik olarak anlamlı model, 3. bölümde Dopamin miktarının değişiminin etkisini gösterebilmek için kullanılacaktır.

3. SİNİR İLETİCİLER

Sinir hücreleri birbirlerinden, uyarıcı veya baskılayıcı şekilde etkilenirler. Sinir hücreleri, diğer sinir hücreleri ile alıcı lifleri (dendrit) ve verici lifleri (akson) ile bağlantı kurarlar. Alıcı lif ve verici lif arasındaki boşluklar sinaps olarak isimlendirilir. Bir sinapta eylem potansiyeli kimyasal iletim veya elektriksel iletim ile aktarılır. Verici lif ucuna eylem potansiyeli ulaştığında, sinir ileticiler vesiküllerin taşımasıyla sinaps boşluğuna salınır ve diğer hücrenin alıcı lifinde bulunan almaçlara yapışarak, alıcı lifte bulunan iyon kanallarının açılmasına ve pozitif ve negatif iyonlarının hücre içi ve hücre dışı yoğunluklarına göre iyonların hücre içine veya hücre dışına çıkarak eylem potansiyelinin oluşmasına etki ederler (Şekil 3.1) [26]. Alıcı liflerden gelen bu etkiler sinir hücresinin verici lifinin tepesinde toplanarak, sinir hücresinin eylem potansiyeli oluşturup oluşturmayacağı belirlenir. Sinapslara salınan tüm sinir ileticiler diğer sinir hücresinin tüm almaçlarına yapışmayabilir. Sinapslarda kalan sinir ileticiler enzimler tarafından yok edilirler. Sinir ileticilerin en bilinenleri Dopamin, Asetilkolin, Serotonindir. Sinir ileticiler, sinir hücrelerinde eylem potansiyeli üretilmesini modüle ederler [11].

Sinir hücrelerinin eylem potansiyeli üretmesi kadar, bu etkinliklerin diğer sinir hücrelerine aktarılmasında önemli yer tutan sinir ileticilerin modellenmesi de hesaplamalı sinirbilimde son yıllarda artarak önplana çıkmıştır. Özellikle sinir ileticilerin etkisi ile öğrenme, eylem seçimi gibi bilişsel süreçlerin modellerinin yanısıra, sinir ileticilerin azlığından veya fazlalığından kaynaklanan nörodejeneratif hastalıkların modelleri de elde edilmektedir. Striatumda DA sinir ileticisinin etkili olduğu bilinmektedir [17]. Striatumda, DA miktarının değişmesi ile öğrenme süreçlerinin nasıl etkilendiği, ödül mekanizmasına dayalı olarak nasıl pekiştiği yeni modeller ile açıklanılmaya çalışılmaktadır [11]. Ayrıca DA azlığından veya fazlalığından ortaya çıkan Parkinson veya Huntington gibi hastalıklarda modellenmeye çalışılmaktadır [14, 16]. Öğrenme, hareket seçme gibi süreçlerde ve nörodejeneratif



Şekil 3.1: İki sinir hücresi ve sinaps [26].

hastalıkların ortaya çıkmasında önplanda bulunan Striatumda en çok bulunan hücre olan MSN hücresinin, DA seviyesi ile davranışının nasıl değiştiği bu bölümde ele alınacaktır.

3.1 DA Modelleri

Striatumda en çok bulunan MSN hücreleri ile DA etkisini inceleyen çalışmalardan ikisi Houk ve arkadaşları ile Guthrie ve arkadaşları tarafından sunulmuştur [11, 12]. DA'nın sinir hücreleri duvarında en çok etkilediği iyon kanalları ve bu iyon kanallarının nasıl etkilendiği göz önüne alınarak DA'in, MSN hücrelerine etkisi modellenenmektedir. Houk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MSN hücresi Denklem 3.1 ile modellenerek DA etkisi I_{IRK} ve $I_{L_{Ca}}$ akımlarına çarpan olarak konulmuştur [12].

$$-C_m \frac{dv_m}{dt} = \gamma(I_{IRK} + I_{L_{Ca}}) + I_{ORK} + I_l + I_s \quad (3.1)$$

Bu bahsedilen çalışmada MSN hücresi modeli “bütünleştir ateşle” modeli ile ele alınmış birinci dereceden bir diferansiyel denklem ile ifade edilmiştir. DA miktarını temsil eden γ faktörü I_{IRK} ve $I_{L_{Ca}}$ akımlarını çarpan olarak etkilemektedir.

Bu konuda bir diğer çalışma Guthrie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır ve bu çalışmada MSN hücresi modeli Denklem 3.2 ile şöyle verilmiştir [11].

$$-C_m \frac{dv_m}{dt} = D_{Tonic}(I_{Kir} + I_{L_{Ca}}) + I_{Ksi} + I_{Krp} + I_L + I_s \quad (3.2)$$

Bu çalışmada da MSN hücresi modeli “bütünleştir ateşle” modeli ile ele alınmış birinci dereceden bir diferansiyel denklem ile ifade edilmiştir. DA miktarını temsil eden D_{Tonic} faktörü I_{Kir} ve $I_{L_{Ca}}$ akımlarını çarpan olarak etkilemektedir.

Bu yüksek lisans çalışmasında ele alınan yaklaşım, [23] de verilen HH sinir hücresi ile geliştirilen ve biyolojik olarak anlamlı MSN modelini kullanarak, DA miktarının MSN davranışını ve dinamiğini nasıl etkilediğinin incelenmesidir. Ca^{2+} [27–29] ve K^+ [30, 31] iyon akımlarının DA miktarına bağlı olarak değiştiği bilinmektedir. Bu amaçla ilk yapılan çalışma denklem 2.10 ile verilen modelde DA miktarını $I_{L_{Ca}}$ ve I_{Kv1} akımlarına Denklem 3.3 ile verildiği gibi çarpan olarak konulmasıdır.

$$-C_m \cdot \dot{v}_{MSN} = DA \cdot (I_{L_{Ca}} + I_{Kv1}) + I_L + I_K + I_{Na} + I_{T_{Ca}} + I_{AHP} - I_u \quad (3.3)$$

DA miktarına bağlı olarak hücre duvarı geriliminin değişimi Şekil 3.2 ile verilmiştir. Düşük DA değerlerinde MSN hücresinin patlama davranışı frekansı ve vuru sayısı az iken, DA miktarı artırıldığında frekans ve vuru sayısının arttığı gözlenmiştir.

3.2 Ortaboy Dikensi Hücrenin Dopamin ile Uyarlanmasına İlişkin Dallanma Analizi

Ele alınan MSN modelinde, uyarıcı akımının ve DA miktarının ayrı ayrı dallanma parametreleri olarak alınarak XPPAUT programı ile dallanma analizi Şekil 3.3 ile verilmiştir.

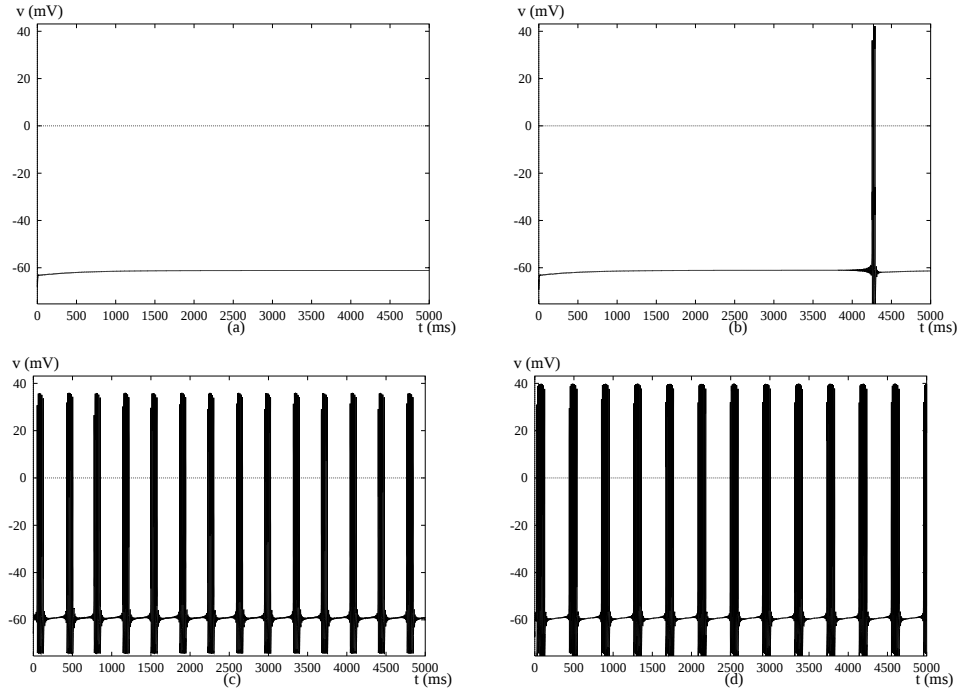
Dinamik sistemlerde, dinamik sistemin bir parametresinin değişmesi ile, dinamik sistemin durum portresinde topolojik değişimler oluşuyorsa, bu değişim dallanma,

parametre ise dallanma parametresi olarak isimlendirilir. Olası topolojik değişimlerden bazıları, bir denge noktasının kararlı iken kararsız veya kararsız iken kararlı olması veya tamamen ortadan kaybolması, limit çevrim oluşması veya varolan bir limit çevrimin kaybolması ve kararlı ve kararsız iki denge noktasının birleşerek iki denge noktasının da kaybolması olarak sıralanabilir. Sinir hücreleri modellerinde dört temel dallanma vardır [20]. Bunlar;

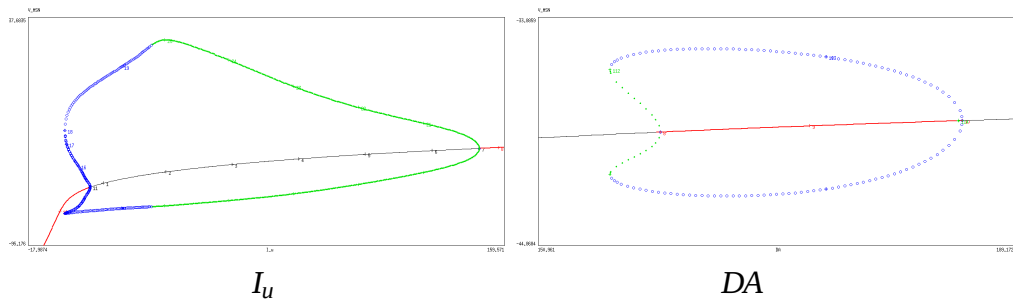
- Düğüm eyer dallanması
- Değişmez çevrim üzerinde düğüm eyer dallanması
- Üst kritik Adronov Hopf dallanması
- Alt kritik Adronov Hopf dallanmasıdır.

Düğüm eyer dallanması, kararlı ve eyer olan iki denge noktasının birleşerek ortadan kalkmaları sonucu ortaya çıkar. Bu dallanmanın oluşumuyla bir sinir hücresi modeli durgun potansiyelden vuru üretimine geçmeye başlar. Eğer bu dallanma durum portresinde bir değişmez çevrim üzerinde olursa, dallanma değişmez çevrim üzerinde düğüm eyer dallanması olarak adlandırılır. Adronov Hopf dallanması (HB) ise, durum portresinde bir denge noktasından, bir limit çevrime geçiş veya bir limit çevrimden bir denge noktasına geçiştir [32]. İlk dallanma üst kritik Adronov Hopf dallanması, ikinci dallanma ise alt kritik Adronov Hopf dallanmasıdır.

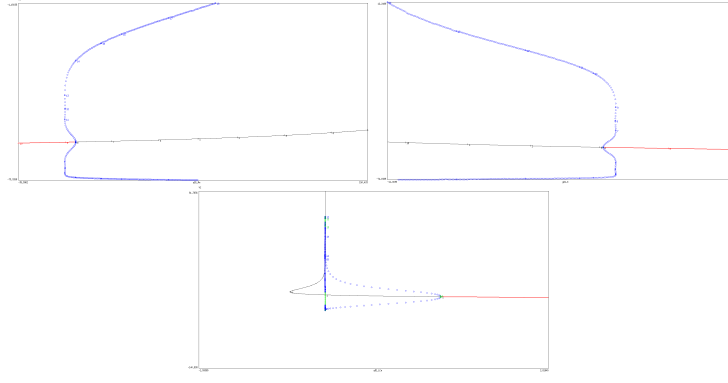
Şekil 3.3 ile verilen dallanma analizinde, kırmızı renkli çizgi kararlı denge noktasını, siyah çizgi kararsız denge noktasını, içi boş mavi daireler kararsız limit çevrimleri ve içi dolu yeşil daireler ise kararlı limit çevrimleri göstermektedir. Uyaran akımı ve DA parametresine göre, MSN modeli Hopf Dallanması (HB) yapmaktadır. Uyaran akımının küçük değerlerinde kararlı denge noktası (kırmızı çizgi) var iken, uyaran akımının artmasıyla denge noktası kararsızlaşır (siyah çizgi) ve bir kararsız limit çevrim oluşur (içi boş mavi daireler). Bu dallanma çeşidi üst kritik HB dallanmasıdır. Uyaran akımı artırılırsa kararsız limit çevrim kararlı (içi dolu yeşil daireler) hale gelir. Uyaran akımının daha da artırılması durumunda kararlı limit çevrim kaybolurken, kararsız denge noktası da kararlı hale gelir. Bu dallanma ise alt kritik HB



Şekil 3.2: MSN hücre duvarı geriliminin, dışardan DA miktarına bağlı olarak değişimi. MSN hücrelerine dışardan uygulanan akım $I_u = 5\text{nA}$, Dopamin miktarı $DA = 1$ iken (a), $I_u = 5\text{nA}$, $DA = 2$ iken (b), $I_u = 15\text{nA}$, $DA = 1$ iken (c) ve $I_u = 15\text{nA}$, $DA = 2$ iken (d) ile MSN hücrelerinin davranışı görülmektedir. (a) durumunda dışardan uygulanan akım bir aktivite üretilmesine yetmez iken, DA miktarı artırıldığında aktivite oluşumu görülmektedir (b). Yeterince büyük bir uyaran akımı olduğunda (c), DA miktarı artırılırsa patlama ve vuru sayılarında artış görülmektedir (d).



Şekil 3.3: MSN hücrelerinin, I_u akımı ve DA miktarının parametre alınarak elde edilen dallanma analizi. Her iki parametreye göre model, HB dallanması yapmaktadır.



Şekil 3.4: DA miktarının üç ayrı iyon kanalı için belirlenen $g_{D_{Na}}$, g_{D_K} ve $g_{D_{LCa}}$ parametrelerine göre elde edilen MSN hücresinin dallanma analizleri.

Çizelge 3.1: Dallanma parametrelerinin, dallanma noktasındaki değerleri.

Parametre	Dallanma Tipi	Değeri
$g_{D_{Na}}$	HB	2 mS
g_{D_K}	HB	70 mS
$g_{D_{LCa}}$	HB	0.2 mS

dallanmasıdır. DA miktarının dallanma parametresi olarak ele alındığı durumda da yine alt kritik ve üst kritik HB dallanmaları görülmektedir.

DA miktarının modellenmesi amacıyla düşünülen ikinci yaklaşım ise DA miktarının iyon kanallarının iletkenliklerine ek bir iletkenlik parametresi olarak konulmasıdır. Bu yaklaşımda Na iyon kanalının da DA miktarından etkilendiği [33], ve böylece I_{Na} , I_{Kv1} ve I_{LCa} akımlarının iletkenliklerinin yanına Denklem 3.4 ile verildiği gibi parametreler eklenmiştir [34]. Burada DA miktarını temsil eden sadece bir parametre değildir. DA miktarının etkilediği iyon kanallarının iletkenliklerinin yanına eklenen üç ayrı parametre için dallanma analizi Şekil 3.4 ile verilmiştir.

$$\begin{aligned}
 I_{Na} &= (g_{Na} + g_{D_{Na}})m^3h(v_{MSN} - E_{Na}) \\
 I_{Kv1} &= (g_K + g_{D_K})n^2h(v_{MSN} - E_K) \\
 I_{LCa} &= (g_{LCa} + g_{D_{LCa}})m_{LCa}^2 \frac{v_{MSN}z^2F^2}{RT} \frac{[Ca^{2+}]_e e^{-\frac{v_{MSN}zF}{RT}} - [Ca^{2+}]_i}{1 - e^{-\frac{v_{MSN}zF}{RT}}}
 \end{aligned} \tag{3.4}$$

Şekil 3.4 ile görüldüğü gibi DA miktarının üç ayrı iyon kanalını etkileyecek şekilde konulduğunda da dallanma analizinde HB görülmektedir. Dallanma parametrelerinin, dallanma noktası değerleri Çizelge 3.1 ile verilmiştir.

DA miktarının, $I_{L_{Ca}}$ ve I_{Kv1} iyon akımlarına bir çarpan olarak konulması ile Na , $I_{L_{Ca}}$ ve I_{Kv1} akımlarına ek bir akım olarak modellenmesi modelden elde dallanma analizleri bakımından aynıdır. Her iki modelde de HB dallanması görülmüştür. Bu nedenle her iki modellemede de DA parametresi olarak alınan parametre ile MSN hücresinin patlama davranışı üretip üretmemesi ve vuru sayısı kontrol edilebilir olmaktadır.

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Motor hareketlerde ve öğrenme gibi bilişsel süreçlerde önemli rolü olan BG çekirdeklerinin girişi Striatumun tamamına yakını MSN hücreleri oluşturur. MSN hücresinin davranışı biyolojik olarak en anlamlı model olan HH modeline dayanarak modellenmeye çalışılmıştır. HH modeline eklenen yavaş/hızlı inaktiviteli K^+ , T tipi Ca^{2+} , L tipi Ca^{2+} ve kutuplanma sonrası akımları ile, MSN hücresinin patlama davranışı elde edilmiştir. Elde edilen bu MSN modelinin dinamiğinin, sinir ileticilerden DA etkisi ile uyarlanması dinamik sistemlerin analizi için geliştirilen dallanma analizi ile ele alınmıştır.

Önceki çalışmaların [11, 12] aksine bu çalışmada biyolojik olarak anlamlı modeller kurularak bir yapı konulmuştur. Bu amaçla iki yaklaşım ele alınmış, ilkinde DA miktarı $I_{L_{Ca}}$ ve I_{Kv1} akımlarına bir çarpan olarak düşünülmüştür. İkinci yaklaşımda ise, DA miktarını temsilen I_{Na} , $I_{L_{Ca}}$ ve I_{Kv1} akımlarına ek bir iletkenlik parametresi eklenerek DA etkisi araştırılmıştır. Önceki çalışmalarda olmayan ancak bu çalışmada ele alınan bir konu ise, her iki yaklaşım için, DA miktarı dallanma parametresi olarak alınarak XPPAUT programı ile dallanma analizlerinin elde edilmesidir.

Elde edilen dallanma analizlerine göre her iki modelde de sinir hücrelerinde görülebilecek dallanmalardan biri olan HB dallanması görülmüştür. DA miktarının artırıldığında, MSN hücresinin ürettiği vuru sayılarında artışa neden olduğu görülmüştür. DA miktarı azaltıldığında ise MSN hücresinin zor uyarılabilir olduğunda göz önüne alınarak vuru üretmekte zorlandığı görülmüştür. Elde edilen sonuçlar, öğrenme, eylem seçimi gibi bilişsel süreçler ve nöral senkronizasyon konularında ele alınabilecek çalışmalarda kullanılabilecektir. Ayrıca Parkinson gibi, DA miktarı ile ilişkili hastalıkların tedavisinde uygulanan beyin pili tedavileri ile ilgili modellerde kullanılabilecektir.

KAYNAKLAR

- [1] **Harlow, J.M.**, 1848. Passage of an iron rod through the head, *Boston medical and surgical journal*, **39(20)**, 389–393.
- [2] **Harlow, J.M.**, 1868. Recovery from the passage of an iron bar through the head, *Publications of the Massachusetts Medical Society*, **2**, 327–347.
- [3] **Damasio, A.R.**, 1999. Descartes’ın Yanılgısı Duygu, Akıl ve İnsan Beyni, Varlık Yayınları, İstanbul, 2. sürüm.
- [4] **Damasio, H., Grabowski, T., Frank, R., Galaburda, A. ve Damasio, A.**, 1994. The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient, *Science, New Series*, **264(5162)**, 1102–1105.
- [5] **Frank, M.**, 2006. Hold your horses: A dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making, *Neural Networks*, **19(8)**, 1120–1136.
- [6] **Gurney, K., Prescott, T. ve Redgrave, P.**, 2001. A computational model of action selection in the basal ganglia. I. A new functional anatomy, *Biol Cybern.*, **84(6)**, 401–410.
- [7] **Houk, J., Bastianen, C., Fansler, D., Fishbach, A., Fraser, D., Reber, P., Roy, S. ve Simo, L.**, 2007. Action selection and refinement in subcortical loops through basal ganglia and cerebellum, *Phil. Trans. R. Soc. B*, **362(1485)**, 1573–1583.
- [8] **Alexander, G. ve Crutcher, M.**, 1990. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing, *Trends Neurosci.*, **13(7)**, 266–271.
- [9] **Hodgkin, A. ve Huxley, A.**, 1952. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, *J. Physiol.*, **117**, 500–544.
- [10] **Izhikevich, E.**, 2004. Which model to use for Cortical spiking neurons?, *IEEE Transactions on Neural Networks*, **15**, 1063–1070.
- [11] **Guthrie, M., Myers, C. ve Gluck, M.**, 2009. A neurocomputational model of tonic and phasic dopamine in action selection: A comparison with cognitive deficits in Parkinson’s disease, *Behavioral Brain Research*, **200(1)**, 48–59.

- [12] **Gruber, A.J., Solla, S.A. ve Houk, J.C.**, 2002. Dopamine Induced Bistability Enhances Signal Processing in Spiny Neurons, *NIPS*, s.165–172.
- [13] **DeLong, M. ve Wichmann, T.**, 2007. Circuits and Circuit Disorders of the Basal Ganglia, *Arch Neurol.*, **64(1)**, 20–24.
- [14] **Rubin, J. ve Terman, D.**, 2004. High frequency stimulation of the subthalamic nucleus eliminates pathological thalamic rhythmicity in a computational model, *The Journal of Computational Neuroscience*, **16(3)**, 211–35.
- [15] **Ahlskog, J.E.**, 2005. The Parkinson’s Disease Treatment Book, Oxford University Press.
- [16] **Feng, X.J., Shea-Brown, E., Greenwald, B., Kosut, R. ve Rabitz, H.**, 2007. Optimal deep brain stimulation of the subthalamic nucleus-a computational study, *The Journal of Computational Neuroscience*, **23(3)**, 265–82.
- [17] **Squire, L., Berg, D., Bloom, F., du Lac, S., Ghosh, A. ve Spitzer, N.**, 2008. Fundamental Neuroscience, Elsevier, 3. sürüm.
- [18] **Terman, D., Rubin, J., Yew, A. ve Wilson, C.**, 2002. Activity patterns in a model for the Subthalamopallidal network of the Basal Ganglia, *The Journal of Neuroscience*, **22(7)**, 2963–2976.
- [19] **Hille, B.**, 1992. Ionic Channels of Excitable Membranes, Sinauer Associates, 2. sürüm.
- [20] **Izhikevich, E.M.**, 2007. Dynamical Systems in Neuroscience, The MIT Press.
- [21] **Shen, W., Hernandez-Lopez, S., Tkatch, T., Held, J. ve Surmeier, D.**, 2004. Kv1.2-Containing K channels regulate subthreshold excitability of Striatal Medium Spiny Neurons, *J Neurophysiol*, **91(3)**, 1337–1349.
- [22] **Gerstner, W. ve Kistler, W.**, 2006. Spiking Neural Models, Cambridge University Press, 3. sürüm.
- [23] **Yucelgen, C., Denizdurduran, B., Metin, S., Elibol, R. ve Şengör, N.S.**, 2012. A Biophysical Network Model Displaying the Role of Basal Ganglia Pathways in Action Selection, 22th International Conference on Artificial Neural Networks, Lausanne, Switzerland.
- [24] **Denizdurduran, B., Elibol, R. ve Şengör, N.S.**, 2012. A Fast-Slow Minimal Model for Medium Spiny Neurons: A Geometrical Perspective, Bernstein, Munich, Germany.
- [25] **Ermentrout, B.**, 2002. Simulating, Analyzing, and Animating Dynamical Systems, Society for Industrial and Applied Mathematics, Philadelphia.
- [26] **Url-1**, www.fmhs.uaeu.ac.ae/wlammersteach/index.html, alındığı tarih: 07.04.2013.

- [27] **Hernandez-Lopez, S., Bargas, J., Surmeier, D., Reyes, A. ve Galarraga, E.,** 1997. D1 receptor activation enhances evoked discharge in neostriatal medium spiny neurons by modulating an L-type Ca^{2+} conductance, *J Neurosci*, **17(9)**, 3334–42.
- [28] **Surmeier, D., Bargas, J., Hemmings, H.J., Nairn, A. ve Greengard, P.,** 1995. Modulation of calcium currents by a D1 dopaminergic protein kinase/phosphatase cascade in rat neostriatal neurons, *Neuron*, **14(2)**, 385–97.
- [29] **Surmeier, D.J., Song, W.J. ve Yan, Z.,** 1996. Coordinated expression of Dopamine receptors in Neostriatal Medium Spiny Neurons, *The Journal of Neuroscience*, **16(20)**, 6579–91.
- [30] **Pacheco-Cano, M., Bargas, J., Hernandez-Lopez, S., Tapia, D. ve Galarraga, E.,** 1996. Inhibitory action of dopamine involves a subthreshold $\text{Cs}(+)$ -sensitive conductance in neostriatal neurons, *Exp Brain Res.*, **110(2)**, 205–11.
- [31] **Surmeier, D.J. ve Kitai, S.,** 1993. D1 and D2 dopamine receptor modulation of sodium and potassium currents in rat neostriatal neurons, *Prog Brain Res.*, **99**, 309–24.
- [32] **Kuznetsov, Y.A.,** 1998. Elements of Applied Bifurcation Theory, Springer, 2. sürüm.
- [33] **Neve, K.A., Seamans, J.K. ve Trantham-Davidson, H.,** 2004. Dopamine receptor signaling, *Journal of Receptors and Signal Transduction*, **24(3)**, 165–205.
- [34] **Elibol, R. ve Şengör, N.S.,** 2012. Dopaminin Davranış Üstünde Etkisine İlişkin Striatum Modelleri, First Workshop on Complex Dynamical Systems and Their Applications, Ankara, Türkiye.

EKLER

EK A.1 : İyon Akımları, Model Denklemleri ve Parametreler

EK A.2 : Benzetim Kodları

EK A.3 : İyon Akımları Grafikleri

EK A.1

İyon Akımları Denklemleri ve Parametreleri
İnaktivitesi olmayan Na iyon akımı

$$I_{Nap} = g_{Nap} \cdot m \cdot (v_m - E_{Na}) \quad (\text{A.1})$$

Çizelge A.1: İnaktivitesi olmayan Na iyon kanalının parametre değerleri.

$g_{Nap} = 0.82$	$E_{Na} = 55$
------------------	---------------

MSN hücresi modeli denklemi

$$-C_m \cdot \dot{v} = \underbrace{I_L + I_K + I_{Na}}_{\text{HH modeli}} + \underbrace{I_{L_{Ca}} + I_{Kv1} + I_{T_{Ca}} + I_{AHP}}_{\text{Eklenen akımlar}} - \underbrace{I_u}_{\text{Uyaran akımı}} \quad (\text{A.2})$$

$$I_L = g_L (v - E_L) \quad (\text{A.3})$$

$$I_K = g_K n^4 (v - E_K) \quad (\text{A.4})$$

$$I_{Na} = g_{Na} m^3 h (v - E_{Na}) \quad (\text{A.5})$$

$$I_{L_{Ca}} = \frac{g_{L_{Ca}} \cdot m_{L_{Ca}}^2 \cdot v \cdot \frac{z^2 F^2}{R \cdot T} \cdot [Ca^{2+}]_e \cdot e^{-v \frac{zF}{RT}} - [Ca^{2+}]_i}{1 - e^{-v \frac{zF}{RT}}} \quad (\text{A.6})$$

$$I_{Kv1} = g_{Kv1} \cdot n^2 \cdot h \cdot (v - E_K) \quad (\text{A.7})$$

$$I_{T_{Ca}} = g_{T_{Ca}} \cdot s_\infty(v) \cdot (v - E_{Ca}) \quad (\text{A.8})$$

$$I_{AHP} = g_{AHP} \cdot (v - E_K) \cdot \frac{[Ca^{2+}]_i}{[Ca^{2+}]_i + k_l} \quad (\text{A.9})$$

$$\dot{x} = \frac{x_\infty(v) - x}{\tau_x}, \quad x = m, n, h, m_{L_{Ca}} \quad (\text{A.10})$$

$$[Ca^{2+}]_i = \varepsilon \cdot (\sum I_{Ca} - k_{Ca} \cdot [Ca^{2+}]_i) \quad (\text{A.11})$$

$$s_\infty(v) = \frac{1}{1 + e^{\frac{-(v - \Theta_s)}{\sigma_s}}} \quad (\text{A.12})$$

Çizelge A.2: MSN modeli iyon kanallarının parametre değerleri.

$g_{Na} = 120$	$E_{Na} = 55$	$g_K = 36$	$E_K = -77$
$g_L = 0.3$	$E_L = -54.6$	$g_{T_{Ca}} = 0.24$	$E_{Ca} = 140$
$g_{AHP} = 11$	$g_{L_{Ca}} = 0.001$	$g_{Kv1} = 2.8$	$\varepsilon = 0.0001$
$k_{Ca} = 20$	$k_l = 5$	$z = 2$	$F = 96485$
$R = 8314$	$[Ca^{2+}]_e = 2$	$T = 310$	$\Theta_s = -42.97$
$\sigma_s = 8$	$C_m = 1$		

EK A.2

XPPAUT Kodları

```

par DA=1, I_u=10
par gL_str=0.3, gK_str=36, gNa_str=120
par gL_Ca_str=0.001, vL_str=-54.6
par vK_str=-77, vNa_str=55, Cm=1, vCa_str=140
par gCa_str=0.24, gK_strv1=2.8, gAHP_str=11
par eps_str=0.0001, kCa_str=20
par kL_str=5, z_Ca=2, F=96485, R=8314, Ca_M_e=2.0
par q=310, tetas=-42.97, sigmas=8

```

```

v_msn(0)=-65
nc(0)=0.01
mc(0)=0.4
kc(0)=0.1
lc(0)=0.1
tc(0)=0.1

```

```

IL_strD=gL_str*(v_msn-vL_str)
IK_strD=gK_str*mc^4*(v_msn-vK_str)
INa_strD=gNa_str*nc^3*kc*(v_msn-vNa_str)
IL_Ca_strD=((gL_Ca_str*lc^2*v_msn*z_Ca^2*F^2)/
(R*q))*((Ca_M_e*exp(-v_msn*z_Ca*F/(R*q))-tc)/
(1-exp(-v_msn*z_Ca*F/(R*q))))
IAHP_strD=gAHP_str*(v_msn-vK_str)*(tc/(tc+kL_str))
ICa_strD=gCa_str*ssnsz_str(v_msn)^2*(v_msn-vCa_str)
IKv1_strD=gK_strv1*nc^2*(kc)*(v_msn-vK_str)

```

```

v_msn'=(I_u-IL_strD-IK_strD-INa_strD-
ICa_strD-IAHP_strD-DA*(IL_Ca_strD-
IKv1_strD))/Cm

```

```

nc'=(msnsz_str(v_msn)-nc)/taum_str(v_msn)

```

```

mc'=(nsnsz_str(v_msn)-mc)/taun_str(v_msn)
kc'=(hsnsz_str(v_msn)-kc)/tauh_str(v_msn)
lc'=(msnsz_strL(v_msn)-lc)/taum_strL(v_msn)
tc'=eps_str*(IL_Ca_strD+ICa_strD-kCa_str*tc)

msnsz_str(x)=(-40-x)/(-40-x+1.1*exp(-(14*x+360)/
90)-1.1*exp((-x)/18))
nsnsz_str(x)=(-55-x)/((-55-x)+5.545*exp(-(9*x+440)/
80)-5.545*exp((-x)/80))
hsnsz_str(x)=(0.0027*exp(-x/20+(-35-x)/10)+
0.0027*exp(-x/20))/(0.0027*exp(-x/20+(-35-x)/
10)+0.0027*exp(-x/20)+1)
ssnsz_str(x)=1/(1+exp(-(x-tetas)/sigmas))
tauh_str(x)=(exp((-35-x)/10)+1)/(0.0027*exp((-x)/
20+(-35-x)/10)+0.0027*exp((-x)/20)+1)
taum_str(x)=(exp((-40-x)/10)-1)/(0.1*(-40-x)+
0.108*exp((-40-x)/10-x/18)-0.108*exp(-x/18))
taum_strL(x)=(exp((-10-x)/10)-1)/(0.1*(-10-x)+
1.2*exp((-10-x)/10-x/50)-1.2*exp(-x/50))
taun_str(x)=(exp((-55-x)/10)-1)/(0.01*(-55-x)+
0.0549*exp(-(9*x+440)/80)-0.0549*exp((-x)/80))
msnsz_strL(x)=(-28-x)/(-28-x+10*exp(-(14*x+252)/
70)-10*exp((-x)/14))

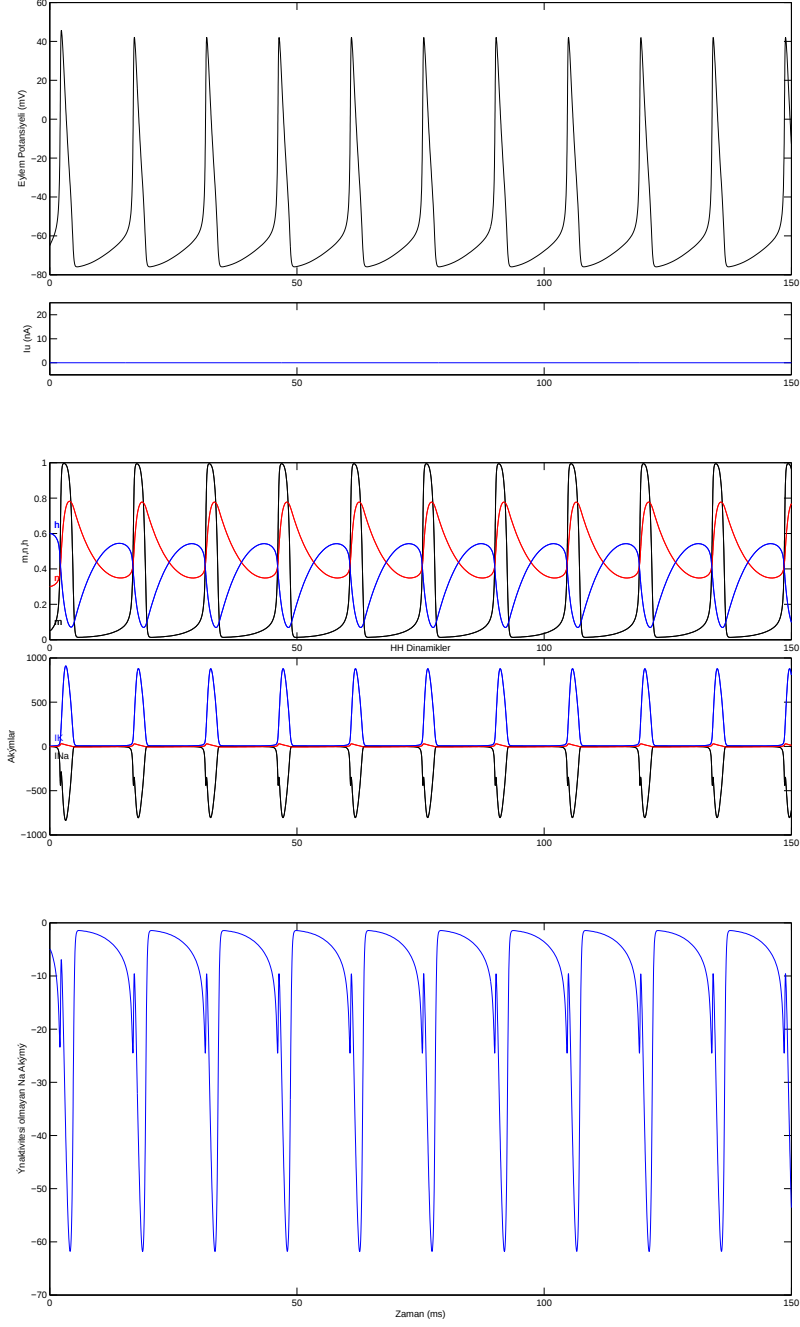
@ total=1000,maxstor=100000,bounds=10000, xp=t
@ xlo=0,xhi=10000,yp1=vc,ylo=-100,yhi=140

done

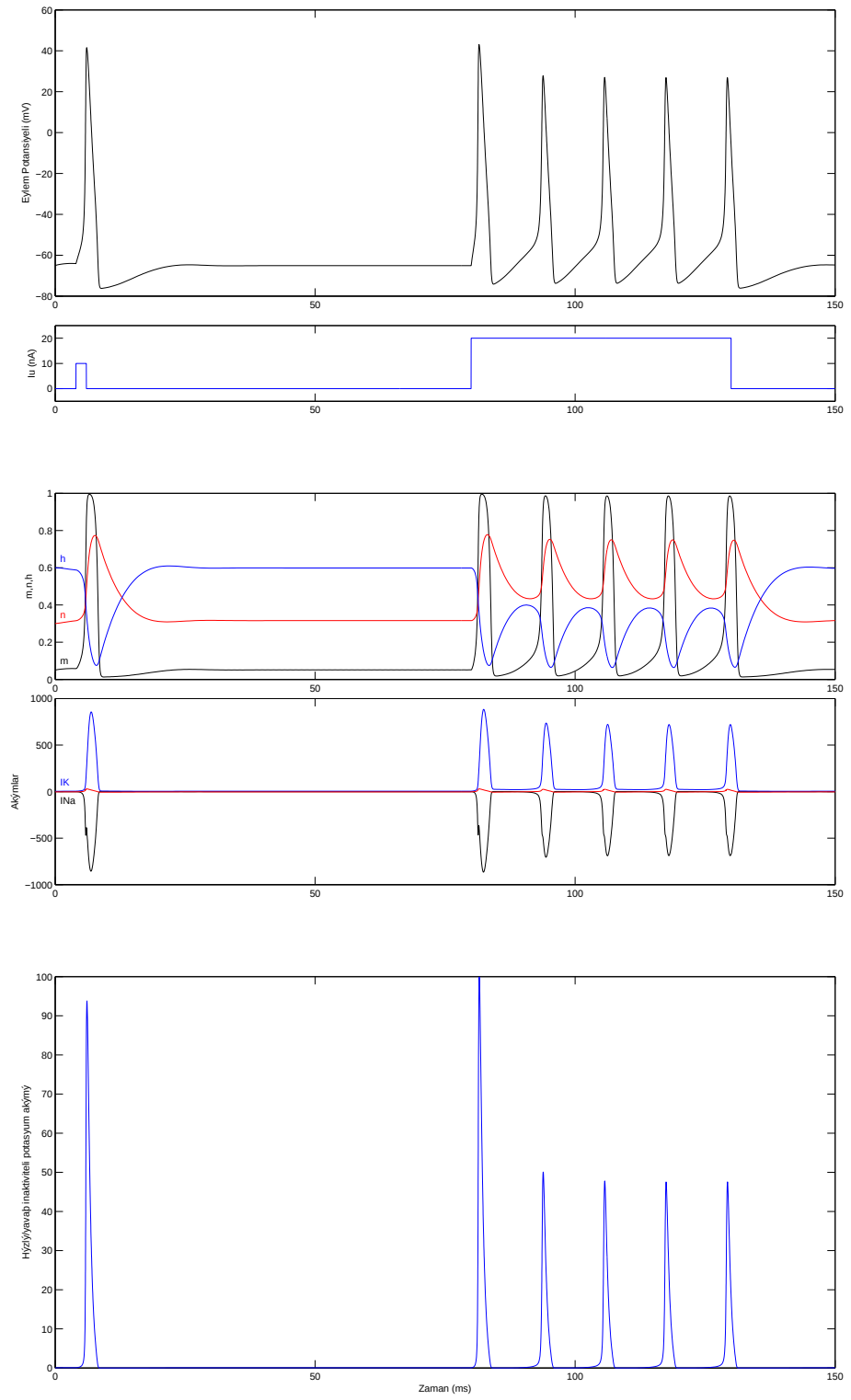
```

EK A.3

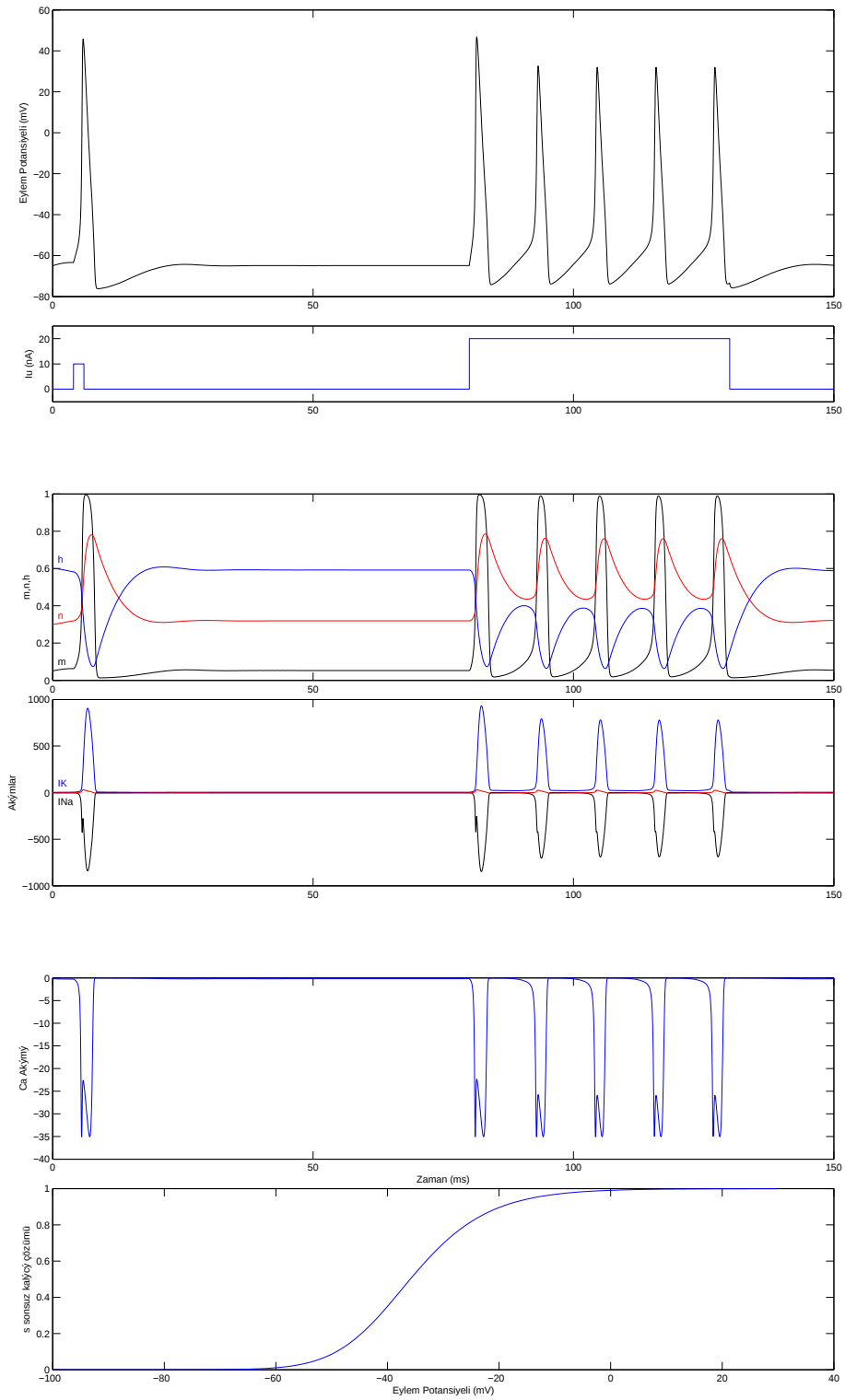
İyon Akımları Grafikleri



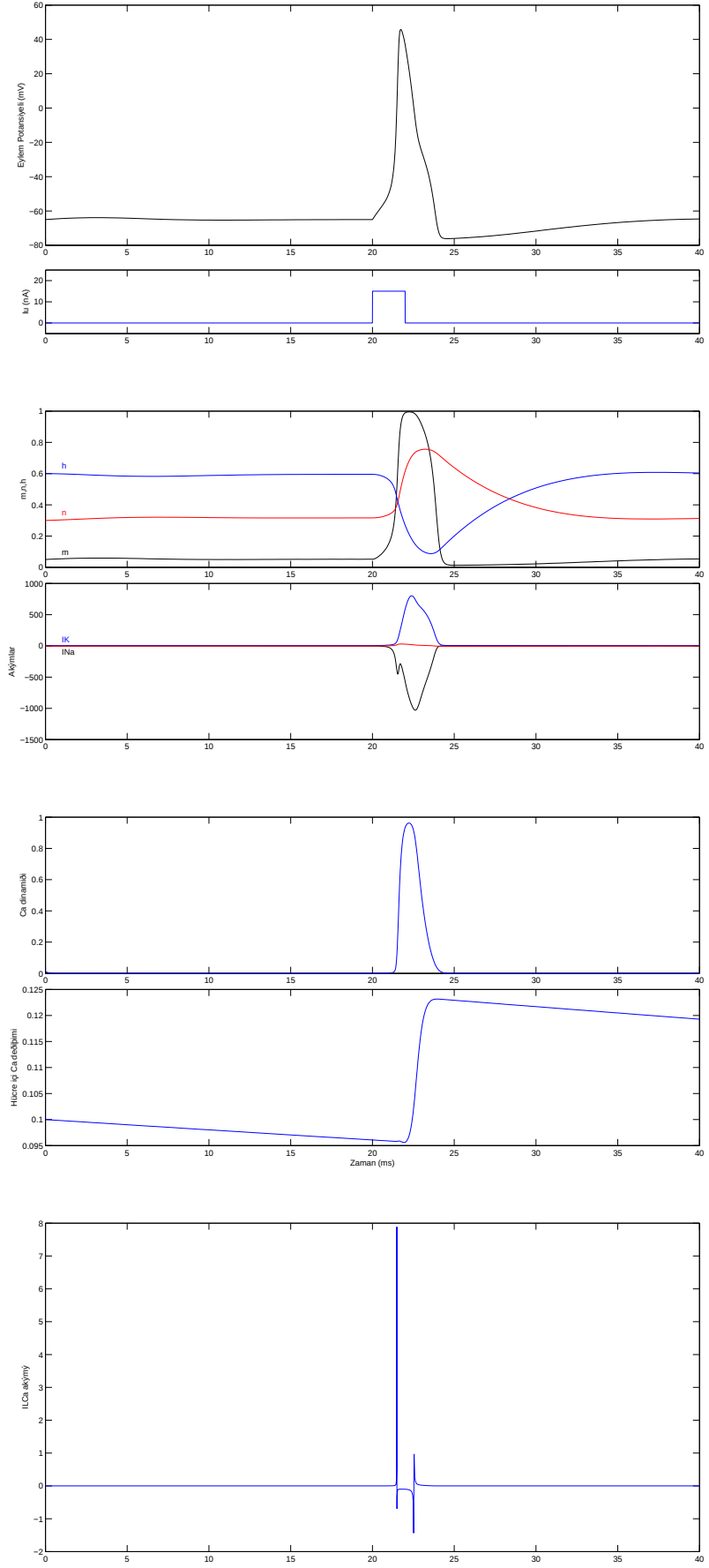
Şekil A.1: İnaktivitesi olmayan Sodyum akımı.



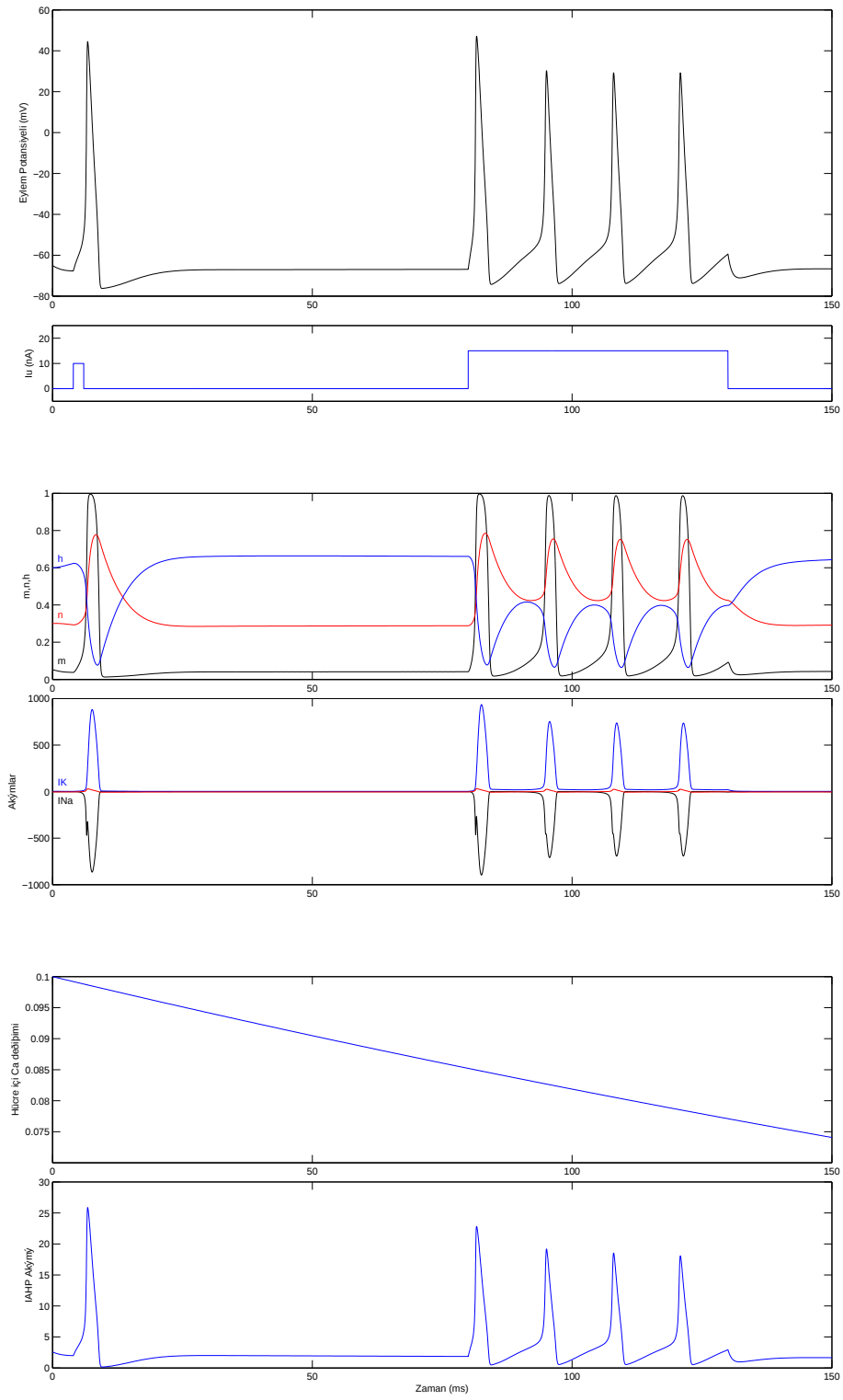
Şekil A.2: Hızlı yavaş inaktiviteli Potasyum akımı.



Şekil A.3: T tipi Kalsiyum akımı.



Şekil A.4: L tipi Kalsiyum akımı.



Şekil A.5: Kutuplanma sonrası akımı.

ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad: Rahmi Elibol

Doğum Yeri ve Tarihi: Erzincan, 1981

Adres: İTÜ Elektrik Elektronik Fakültesi

E-Posta: rahmielibol@itu.edu.tr

Lisans: Karadeniz Teknik Üniversitesi, Elektrik Elektronik Mühendisliği, 2004

Lisans: Anadolu Üniversitesi, İşletme, 2006

Yayın ve Patent Listesi:

1. Elibol R., Şengor N.S., "Dopaminin Davranış Üstünde Etkisine İlişkin Striatum Modelleri", First Workshop on Complex Dynamical Systems and Their Applications, Ankara, (2012).

2. Yucelgen C., Denizdurduran B., Metin S., Elibol R., Şengor N.S., "A Biophysical Network Model Displaying the Role of Basal Ganglia Pathways in Action Selection", 22th International Conference on Artificial Neural Networks, Lausanne, Switzerland, (2012).

3. Denizdurduran B., Elibol R., Şengor N.S., "A Fast-Slow Minimal Model for medium Spiny Neurons: A Geometrical Perspective", 8th Bernstein Conference on Computational Neuroscience, Munchen, September 12-14, (2012).

Sözlü Sunumlar ve Poster Sunumları:

1. Elibol R., Şengor N.S., "Dopaminin Davranış Üstünde Etkisine İlişkin Striatum Modelleri", First Workshop on Complex Dynamical Systems and Their Applications, Ankara, (2012).

2. Elibol R., Şengor N.S., "Modelling the effect of Dopamine on Striatal neurons", Neurodynamics: a workshop on heterogeneity, noise, delays, and plasticity in neural systems, Edinburgh, Scotland (2012).