

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ELEKTRİK-ELEKTRONİK MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

MOTİF TABANLI BİYOLOJİK SİNİR AĞLARININ KISA- VE UZUN DÖNEM
BELLEK DAVRANIŞININ İNCELENMESİ

DOKTORA TEZİ

Elektronik Müh. Ahmet TURAN

EKİM 2013
TRABZON

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ELEKTRİK-ELEKTRONİK MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

**MOTİF TABANLI BİYOLOJİK SİNİR AĞLARININ KISA- VE UZUN DÖNEM
BELLEK DAVRANIŞININ İNCELENMESİ**

Elektronik Müh. Ahmet TURAN

**Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde
“DOKTOR(ELEKTRONİK MÜHENDİSLİĞİ)”
Unvanı Verilmesi İçin Kabul Edilen Tezdir.**

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 30.06.2013
Tezin Savunma Tarihi : 10.10.2013**

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Temel KAYIKÇIOĞLU

Trabzon 2013

ÖNSÖZ

Bu tez Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalında, Doktora programında yapılan bir çalışmadır.

Doktora danışmanlığımı üstlenen, çalışmalarım da bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Temel KAYIKÇIOĞLU'na teşekkür ediyorum. Ayrıca çalışmalarım boyunca yoğunluğumu ve ilgisizliğimi hoş görerek, tüm maddi ve manevi desteğini esirgemeyen eşim Sibel TURAN'a ve çoğu kez zaman ayıramadığım çocuklarım Seydanur, İrem, Sadık ve Aziz'e sevgilerimi sunuyorum. Çalışmalarım esnasında desteklerini esirgemeyen tüm dost ve arkadaşlara ve özellikle Mehmet ÖZTÜRK'e çok teşekkür ediyorum.

Ahmet TURAN

Trabzon 2013

TEZ BEYANNAMESİ

Doktora Tezi olarak sunduğum “Motif Tabanlı Biyolojik Sinir Ağlarının Kısa- ve Uzun Dönem Bellek Davranışının İncelenmesi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof.Dr. Temel KAYIKÇIOĞLU’nun sorumluluğunda tamamladığımı, veriler/örnekleri kendim topladığımı, deneyleri/analizleri ilgili laboratuvarlarda yaptığımı/yaptırdığımı, başka kaynaklardan aldığım bilgileri metinde ve kaynakçada eksiksiz olarak gösterdiğimi, çalışma süresince bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim 28/06/2013

Ahmet TURAN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	III
TEZ BEYANNAMESİ	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
ÖZET	IX
SUMMARY	X
ŞEKİLLER DİZİNİ	XI
TABLolar DİZİNİ.....	XXI
SEMBOLLER DİZİNİ	XXV
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş.....	1
1.2. Sinir Sistemi	2
1.2.1. Sinir Hücresi.....	2
1.2.1.1. Soma.....	3
1.2.1.2. Dentrit.....	3
1.2.1.3. Akson.....	3
1.2.1.4. Post-Sinaptik Terminal.....	4
1.3. Hücre Zarı.....	5
1.3.1. Zar Potansiyellerinin Oluşumu.....	5
1.3.2. Nernst Potansiyeli ve Dinlenme Potansiyeli	7
1.4. Aksiyon Potansiyeli.....	9
1.5. İyon Kanalları.....	11
1.6. Gerilim Kenetlemesi.....	14
1.7. Sinir Hücrelerinin Modellenmesi	16
1.7.1. Topla ve Ateşle Modeli	16
1.7.2. Fitz Hugh-Naguma Modeli	18
1.7.3. Hodgkin-Huxley Modeli	18
1.7.4. Pasif Zar Modeli ve Kablo Teoremi.....	22
1.7.5. Bölmeli Modelleme.....	24

1.7.5.1	Tek Bölmeli Model	26
1.7.6.	Hücreler Arası Haberleşme ve Sinaptik Bağlantı.....	27
1.7.6.1	Kimyasal Sinaps	28
1.7.6.2.	Elektriksel Sinaps	29
1.7.7.	Sinaptik Uyarı Türleri	30
1.7.7.1	Bastırıcı Sinaptik Uyarım (İnhibitory)	31
1.7.7.2	Uyarıcı Sinaptik Uyarım (Excitatory)	31
1.7.8	Post Sinaptik Potansiyellerin Oluşumu	31
1.7.8.1	Alfa Fonksiyonu	33
1.7.9.	Sinaptik Kanalların Modellenmesi	34
1.7.9.1	Post Sinaptik Hücre Zarı Akımı	34
1.7.9.2	Post Sinaptik Hücre Zarı Potansiyeli.....	35
1.8.	Biyolojik Ağlar.....	36
1.8.1.	Çizge Yapısı	37
1.8.1.1	Özel Çizgeler	38
1.8.1.2	Ağaçlar	39
1.8.2.	Karmaşık Ağların Genel Özellikleri.....	39
1.8.3.	Ağ Motifleri.....	40
1.8.3.1.	Ağ Motiflerinin Dinamik Özellikleri	43
1.8.3.2.	Ağ Motiflerinin Dinamik Kararlılığı	44
1.8.3.3	Biyolojik Ağlarda Motiflerin Genelleştirilmesi	44
1.8.4.	Biyolojik Ağların Modellenmesinde Kullanılan Sinir Hücresi Modeli	46
1.9.	Biyolojik Ağlarda Öğrenme ve Hafıza (Bellek) Kavramı.....	47
1.9.1.	Hebbian Öğrenme.....	49
1.9.2.	Hafıza-Biyolojik Motif İlişkisi ve Sinir Hücrelerinde Bilgi Kodlama.....	51
1.9.2.1.	Kısa-Sürelili Bellek (Short-Term Memory)	54
1.9.2.2	Uzun-Sürelili Bellek (Long-Term Memory)	55
1.10	Spine'lerin Modellenmesi ve Bellek Organizasyonuna Katkısı.....	56
1.10.1	Spine Yapısı	56
1.10.2	Spine Fonksiyonunun Pasif Modeli	57
1.10.3	Spine'lerin Öğrenme ve Bellek Fonksiyonuna Etkisi	59
1.11	Tezin Kapsamı.....	65
2.	YAPILAN ÇALIŞMALAR	66

2.1.	Sinir Hücresinin Farklı Giriş Akımlarına Tepkisinin İncelenmesi	66
2.1.1.	Modele DC Akım Uyarımı ve Tepkisinin İncelenmesi.....	67
2.1.2.	Modele Düzgün Dağılımlı Rastlantısal ve Homojen Dağılımlı Akım Uyarımı ve Tepkisinin İncelenmesi.....	68
2.1.3.	Modele Sinüzoidal Akım Uyarımı ve Tepkisinin İncelenmesi	70
2.2.	Sinir Hücreleri Arası Etkileşim	72
2.2.1.	Tek Yön Etkileşimli İki Sinir Hücresinin Farklı Uyarımlara Tepkisinin İncelenmesi.....	72
2.2.1.1	Modele DC Akım Uyarımı ve Tepkisinin İncelenmesi.....	73
2.2.1.2	Homojen Dağılımlı Akım Uygulaması Analizi.....	74
2.2.1.3	Modele Düzgün Dağılımlı Rastlantısal Akım Uyarımı ve Tepkisinin İncelenmesi.....	75
2.2.2	Karşılıklı Etkileşimli İki Sinir Hücresinin Farklı Uyarımlara Tepkisinin İncelenmesi.....	75
2.3.	Sinaptik Bağlantıların Uyarıcı ve Bastırıcı Uyarım Etkisinin İncelenmesi	78
2.3.1	Tek Yön Etkileşimli İki Sinir Hücresinin İncelenmesi	78
2.3.2.	Karşılıklı Etkileşimli İki Sinir Hücresinin İncelenmesi	80
2.3.3	Çok Girişli Tek Çıkışlı Motifin Farklı Uyarımlara Tepkisinin İncelenmesi.....	85
2.4.	Motiflerin Farklı Uyarımlara Tepkisi ve Bellek Yapısına Etkisi.....	93
2.4.1	TMTF1 Motifin Farklı Uyarımlara Tepkisinin İncelenmesi.....	93
2.4.1.1	Motifin DC Akım Uyarımlarına Tepkisinin İncelenmesi	94
2.4.1.2.	Motifin Düzgün Dağılımlı Rastlantısal Akım Uyarımlarına Tepkisinin İncelenmesi.....	95
2.4.1.3.	Motifin Sinüzoidal Akım Uyarımlarına Tepkisinin İncelenmesi.....	95
2.4.2	TMTF2 Motifin Çeşitli Akım Uyarımlarına Tepkisinin İncelenmesi.....	97
2.4.2.1	Motifin DC Akım Uyarımlarına Tepkisinin İncelenmesi	98
2.4.2.2.	Motifin Sinüzoidal Akım Uyarımlarına Tepkisinin İncelenmesi.....	99
2.4.2.3.	Motifin Düzgün Dağılımlı Rastlantısal Akım Uyarımlarına Tepkisinin İncelenmesi.....	101
2.4.3.	Motiflerin Uzun- ve Kısa Dönem Bellek Davranışının İncelenmesi	101
2.5.	Motiflerin Genelleştirilmesi ve Bellek Yapısına Etkisinin İncelenmesi	106
2.6.	Spinelerin Modellenmesi ve Bellek Organizasyonuna Katkısı.....	108
2.6.1.	Uzun-Dönem Bellek Davranışının Spine Büyümesi İle Modellenmesi.....	108

2.6.2.	Kısa-Dönem Bellek Davranışının Spine Büyümesi ile Modellenmesi	109
3.	BULGULAR VE TARTIŞMA	111
3.1.	Tek Bölmeli Hücre Modelinde Çeşitli Akım Uygulamalarının Bulguları	111
3.1.1.	Modelin DC Akım Uyarılarına Tepkisinden Elde Edilen Bulgular	111
3.1.2.	Modelin Düzgün Dağılımlı Rastlantısal Akım Uyarılarına Tepkisinden Elde Edilen Bulgular	112
3.1.3.	Modelin Sinüzoidal Akım Uyarılarına Tepkisinden Elde Edilen Bulgular	113
3.2.	İki Hücreli Motife Yapılan Çeşitli Akım Uyarılarına Tepkisinden Elde Edilen Bulgular	115
3.2.1.	Tek Yönlü Etkileşimli İki Hücreli Motifte Sinaptik İletkenlik Zaman Sabiti Değişiminden Elde Edilen Bulgular	115
3.2.2.	İki Yön Etkileşimli İki Hücreli Motifte Uyarıcı, Bastırıcı Uyarıların Etkisi ve Elde Edilen Bulgular	116
3.2.3.	Çok Girişli Tek Çıkışlı Motiflere Yapılan Çeşitli Akım Uyarımları ve Tepkilerinden Elde Edilen Bulgular	118
3.3.	Üç Hücreli Geri-Beslemeli Motifin Tepkisi ve Elde Edilen Bulgular	119
3.4.	Biyolojik Motiflerin Uzun- ve Kısa Dönem Bellek Davranışlarının İncelenmesi ve Elde Edilen Bulgular	120
3.4.1.	Motiflerin Çeşitli Akım Uyarımları, Farklı Uyarı Türleri ve Farklı Zaman Sabiti Değerlerine Tepkisinin Uzun-Dönem Bellek Davranışı Yönünden İncelenmesi ve Bulgular	123
3.4.2.	Motiflerin Çeşitli Akım Uyarımları, Farklı Uyarı Türleri ve Farklı Zaman Sabiti Değerlerine Tepkisinin Kısa-Dönem Bellek Davranışı Yönünden İncelenmesi ve Bulgular	142
3.5.	Genelleştirilmiş Motif Modelleri Üzerinde Yapılan Çalışmaların Uzun-Dönem Bellek Davranışının İncelenmesi ve Bulgular	149
3.6.	Genelleştirilmiş Motif Modelleri Üzerinde Yapılan Çalışmaların Kısa-Dönem Bellek Davranışı Davranışının İncelenmesi ve Bulgular	158
3.7.	Kısa - ve Uzun Dönem Bellek Davranışının Spine Büyümesi ile Modellenmesi	160
4.	SONUÇLAR	161
5.	ÖNERİLER	163
6.	KAYNAKLAR	164
ÖZGEÇMİŞ		

Doktora Tezi

ÖZET

MOTİF TABANLI BİYOLOJİK SİNİR AĞLARININ KISA- VE UZUN DÖNEM
BELLEK DAVRANIŞININ İNCELENMESİ

Ahmet TURAN

Karadeniz Teknik Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Temel KAYIKÇIOĞLU
2013, 168 sayfa

Biyolojik bellek yapısını ve fonksiyonlarını anlamak için teorik ve deneysel pek çok çalışma yapılmaktadır. Deneysel çalışmalar ışığında oluşturulan modeller sayesinde, biyolojik ağlardan oluşan bellek yapıları ve bu yapıların temel yapı taşı olan motifler anlaşılmaya çalışılmaktadır. Bu tezde sinir hücresi, somadan oluşan tek bölme olarak modellenmiş, oluşturulan modelde dışarıdan uygulanan harici akımlarla elde edilen cevaplar değerlendirilmiştir. Hücreler arasındaki kimyasal sinaptik iletişim bağı modele eklenmiş ve giriş, ara, çıkış olarak düşünülen üç hücreli motifler üzerinde yoğunlaşarak, sinir hücreleri arasındaki veri iletişimi modellenmiştir. Biyolojik çalışmalardaki bellek organizasyonlarında yayınlananlar ve bellek davranışı gösterebilecek muhtemel tüm üç hücreli motifler için birer model oluşturulmuştur. Ayrıca oluşturulan motif modelleri üzerinde çeşitli akımlar ve uygulamalarla, hücrelerin birbirlerini uyarıcı veya engelleyici şeklinde uyurabilme durumları dikkate alınarak, biyolojik ağların uzun-ve kısa dönem bellek davranışları tespit edilmiştir. Genelleştirilmiş motiflerden oluşan küçük ağların yapı taşları olan motiflerle aynı davranışı sergiledikleri ortaya konulmuştur. Spine büyümeleri modellenerek motiflerin bellek davranışına katkıları gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Uzun-dönem bellek, Kısa-dönem bellek, Motif, Bölmeli modelleme, Sinaptik iletişim, Uyarıcı, engelleyici uyartım, Spine

PhD. Thesis

SUMMARY

RESEARCH TO SHORT- AND LONG TERM MEMORY EFFECTS OF MOTIF
BASED NEURONAL NETWORKS

Ahmet TURAN

Karadeniz Technical Universty
The Graduate School of Natural and Applied Sciences
Electrical and Electronics Engineering Program
Supervisor: Prof. Dr. Temel KAYIKÇIOĞLU
2013, 168 pages

A lot of theoretical and experimental studies are conducting on the biological memory in order to understand it's the structure and functions. With the help of the models created and in the light of experimental studies, it is tried to understand the biological networks of memory structures and their motives which is the basic building block of them. In this thesis, the nerve cell is modeled as a single-partition of soma and from this model, specifically the response of the external currents externally applied are evaluated. The chemical synaptic communication link between the cells are added to the model and the data communication between nerve cells are modeled by concentrating on three cells motifs which is thought as input, intermediate and output. A model is created for every possible three cells motifs that can show memory effect, including proposed motifs in biological studies for memory organizations. Additionally, long-term and short-term memory behaviors of biological networks are identified by applying different currents and making different applications on the created motif models by considering the circumstances of stimulating the cells in the form of stimulating or inhibiting each other. It is presented that the small network of generalized motifs behave the same with its building block of motifs. The contributions of motifs to the memory behaviors is showed by modeling the spine growth.

Key Words: Long-term memory, Short-term memory, Motif, Divided Modelling, Synaptic communication, Stimulating-inhibiting stimuli, Spine

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1.1. Soma, dentritler, akson ve presinaptik terminallerden oluşan sinir hücreci şematik gösterimi	3
Şekil 1.2. Sinir hücrecinin bölümleri	4
Şekil 1.3. Hücre zarının yapısı	5
Şekil 1.4. Zar potansiyeline sebep olan, hücre zarı boyunca negatif ve pozitif yük yayılımı	6
Şekil 1.5. Sinir Hücresinde a)depolarizasyon, b)hiperpolarizasyon	7
Şekil 1.6. Hücre zarı parçasının eşdeğer devre modeli	8
Şekil 1.7. Aksiyon potansiyeli ve zarın iyon geçirgenliği. 1) Dinlenme zar potansiyeli; 2) depolarizasyon uyarımı; 3) Eşik seviye voltajı, voltaj kapılı sodyum kanallar açılır ve sodyum hücre içine girer, potasyum kanalları yavaş bir şekilde açılmaya başlar; 4) Hızlı bir şekilde sodyum iyonları hücre içerisine girer ve hücre depolarize olur; 5) Sodyum kanalları kapanır ve daha yavaş potasyum kanalları açılır; 6) Potasyum iyonları hücre dışına doğru akar; 7) Potasyum kanalları hala açıktır; 8) Potasyum kanalları kapanır fakat sızıntı kanallarından potasyum iyonları hücre içine girer	10
Şekil 1.8. a). Birisiyle hücre zarı gerilimini ölçmek ikincisiyle hücreye akım uygulamak üzere iki mikro elektrot hücre içine daldırılmıştır. b) Hücreye gerilim ölçmek için daldırılan elektrot hücre dinlenme durumundayken negatif bir gerilim okur. Sinir hücresi hücre zarına akım ileten mikro elektrot yardımıyla değişik akımlar uygulanmıştır. Küçük depolarizasyon akımıyla uyarılan hücrede sadece pasif cevaplar oluşurken, bir eşığı aşan veya karşılayan hücre zarı potansiyeline sebep olan depolarizasyonlar aksiyon potansiyelleri uyandırır.	11
Şekil 1.9. İyon kanallarının açılma ve kapanmaları için üç fiziksel model. a)Kanalların bir bölgesinde yerel şekilsel bir değişim olur. b)Kanalların uzunluğu boyunca genel olarak yapısal değişim meydana gelir. c)Bir bloklama parçacığı, bir kanal dudağının içine ve dışına asılır	13
Şekil 1.10. İyon Kanallarının açılma ve kapanmalarına etki eden birkaç uyarı türü vardır. a)Ligant-kapılı kanallar. Ligant, algılayıcılarına tutunduğu zaman açılır. b) Phosphorylation ve dephosphorylation protein kontrollü kanallar. c) Gerilim-bağımlı kanallar. d) Germe veya basınç kontrollü kanallar. Kapılama için gerekli enerji mekaniksel güçten gelebilir	14
Şekil 1.11. Hücre zarı gerilimi; ilaçlı su içerisinden, hücre içine ve hücre dışına bağlanan elektrotlar vasıtasıyla, bir amplifikatör tarafından ölçülür. Hücre zarı potansiyeli bir osilaskop üzerinde gösterilmiş ve aynı zamanda geri besleme amplifikatörünün bir bacağını beslemiştir. Bu amplifikatör iki girişe sahiptir; birisi hücre zarı potansiyeli (V_m), diğeri olması istenilen potansiyel –komut potansiyeli- içindir. Geri besleme amplifikatörü komut potansiyelinden zar potansiyelini çıkartır. Bu iki sinyal arasındaki her hangi	

bir fark, geri besleme amplifikatöründe birkaç bin kat büyütülür. Bu amplifikatörün çıkışı; bir akım elektrotuna bağlanmıştır, ince bir tel aksonun boyunca yerleştirilmiştir.	15
Şekil 1.12. a) ve b) de nöron bir tek uzamsal bölme indirgenmiştir (nokta model). Toplam sinaptik giriş net bir akımla $I(t)$ tanımlanmıştır	17
Şekil 1.13. Zaman değişkenli bir elektrot akımıyla sürülen pasif topla ve ateşle model için; üstteki şekil zar potansiyeli, alttaki şekil sürme akımıdır. Zar bir eşik gerilimi kazanır kazanmaz hücre zarı aksiyon potansiyelleri oluşturur.	17
Şekil 1.14. Hodgkin–Huxley temel sinir hücresi modeli	19
Şekil 1.15. Sinir hücresi, hücre zarı için modeller. a) Hücre zarı yaması için basit elektrik devre. b) sinir hücresi için kablo devresi.	24
Şekil 1.16. a)Dentrit yapısı b) silindirik hücre zarı kablo modeli c) değişmeyen potansiyellerle ayrık R-C bölmeli modeli [25].	25
Şekil 1.17. Kimyasal sinapsın şematik diyagramı. Küçük resim nörotransmitterin keseciklerinden sinaptik boşluğa yayılmasını gösterir.	28
Şekil 1.18. Kimyasal sinaptik iletimin modeli.	29
Şekil 1.19. Bu tür sinapslar bilgiyi gap-enjeksiyon kanallar aracılığıyla doğrudan iyon geçişi sayesinde iletirler. Pre-sinaptik ve post-sinaptik hücreler birbirlerine bitişiktir ve iyon kanalları vasıtasıyla hücre içi sıvıları ortakdır	30
Şekil 1.20. Sinaptik iletişimin yer aldığı tek bölmeli model	32
Şekil 1.21. 2 ms aralıklarda, dört özdeş uyarıcı sinaptik giriş dizisinin aktivasyonuna Şekil 1.21'deki modelin cevabı. Alfa fonksiyonu formundaki iletkenlik alt çizimde görülmektedir.	33
Şekil 1.22. $G = (V, E)$, çizgesinin tepe dizisi, $V = \{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7\}$ ve kenar dizisi $E = \{\{1, 2\}, \{2, 3\}, \{1, 3\}, \{3, 6\}, \{4, 5\}, \{5, 7\}\}$ ile iki grafiksel gösterimi.....	37
Şekil 1.23 Soldan sağa doğru, yönlendirilmemiş, yönlendirilmiş ve karışık çizge.	38
Şekil 1.24. Tepe dizisi $S = \{1, 2, 3, 4\}$ ve tepe dizisi $T = \{5, 6, 7\}$ ile iki taraflı çizge $G = (S \cup T, E)$, bir ağaç örneğidir.	39
Şekil 1.25. Karmaşık ağların gösterimi. (a) $NV = 7$ tepe ve $NE = 13$ yönlendirilmiş kenardan oluşan yönlendirilmiş ağ. (b) Ağların bitişiklik matrisi A . (c) Her bir tepenin, diğer hangi tepeye bağlı olduğunu gösteren bitişiklik listesinin dizisi. (d) d_{ij} elemanları ile uzaklık matrisi D , tüm tepeler, tüm diğer tepelere eriştirilmiş değildir. (e) Her bir tepenin giriş derecesi k_{in}^i ve çıkış derecesi k_{out}^i	40
Şekil 1.26. İşlevsel olarak biyolojik ağlarda görülmüş olan Ağ motifleri. (a) İleri-Besleme döngü motif (b) bifan motif (c) tek-giriş motif (d) çok-girişli motif.	41
Şekil 1.27. Maya'nın (Bir çeşit maya) gen-dizilişi ağlarının bir parçasının içinde ileri besleme döngü motiflerinin oluşumları.	42
Şekil 1.28. (a) Hedef çizge G' 'nin, (b) G' motifi, ve (c) hedef çizge G de, G' motifinin belirtilmiş eşi G' resimleri	42

- Şekil 1.29. (a) Biyolojik ortamda bir farenin beynine ait küçük bölümlerin elektrotlardan oluşan bir düzeneğin üzerinde özel çözelti ile tohumlanarak yapılan kayıtlarda, işlenmemiş kültür içinde tanımlanmış, direk ve dolaylı pozitif geri besleme döngüsü ağ haritası iki yönlü oklarla solda gösterilmiştir. Burada sadece direk ve dolaylı pozitif geri besleme vardır. (b) sinir ağındaki negatif etkileşimleri bloklayan w-bastırıcı GABA algılayıcıların Bicuculline tedavisinden sonra ağ haritası solda gösterilmiştir. Bu durumda işlenmemiş kültürle karşılaştırıldığında çok sayıda ilişkilendirilmiş direk ve dolaylı pozitif geri besleme tanımlanmıştır [31] 43
- Şekil 1.30. (a)-(e) Biyolojik ağlarda çok rastlana iki ve üç-düğümlü biyolojik sinir ağ motifleri [26]..... 44
- Şekil 1.31 (a) X (giriş), Y(ara-içsel) ve Z(çıkış) tepesi olacak şekilde üç role sahip ileri-besleme döngü motifi (b) İleri-besleme döngüsünün dört tepeli basit genelleştirilmesi. (c) İleri-besleme döngüsü'nün çoklu tepe genellemesi (d) İki rollü, X (giriş rol), Y (çıkış rol) olmak üzere dört tepeli motif ikili yelpaze (Bi-fan) (e) ikili yelpaze'nin 5 tepe basit genelleştirmesi (f) ikili yelpaze'nin basit çoklu tepe genelleştirmesi: X veya Y düğümü sırasıyla ikili yelpaze'nin genelleştirmesinden çoklu-giriş veya çoklu-çıkış şeklinde genelleştirilmiştir. (g) İki X tepesi bir Y tepesi ve iki Z düğümü ile ileri-besleme döngüsü'nün 5-tepe genelleştirmesi [30]. 45
- Şekil 1.32. Motif genelleme kavramının gösterimi. (a) Giriş rolü A, dahili, iç rol B, ve çıkış rolü C şeklinde tepelerinin rolleri etiketlenmiş olan ileri-besleme döngü motifi gösterilmiştir. Ardından ileri-besleme döngü motifinin üç basit genelleştirmesi iki ile çarpılarak genelleştirilmiştir, (b) giriş tepesi A (c) İçsel tepe B ve (d) çıkış tepesi C genellemesi [27]..... 46
- Şekil 1.33. Üstte görülen karasız-multivibratör devresinde V1 ve V2 çıkışları faz kaymış şekilde çalışan ve birbirini tetikleyen şekilde çalışır. Devrede V1 çıkışı bilginin alındığı uç olarak düşünülürse belirli bir frekansta kodlanmış bir verinin devrede enerji olduğu müddetçe tutulması olarak değerlendirilebilir. Alttaki devre ise elektronik bellek yapılarında bulunan R-S flip floplarının blok diyagramıdır. Sağ taraftaki blok diyagramdan da takip edilebileceği gibi S ve r ucu 0 olduğunda çıkış değişmez, R(reset) 1 olduğunda çıkış sıfırlanır S(set) 1 olduğunda çıkış 1 olur. Böyle bir devrede set sonrası greset oluncaya kadar bilgi tutulur [68,69]..... 49
- Şekil 1.34. Hebbian Öğrenmenin Gösterimi 50
- Şekil 1.35. Bir kulak salyangozunda zamansal kod teorisinin örneği görülmektedir. Düşük ve yüksek frekansların her ikisinde, her iki pozisyonda cevaplar üretilir. Fakat yüksek frekansa verilen cevapta daha çok aksiyon potansiyeli vardır [71].. 52
- Şekil 1.36. Sinir hücreleri EEI şeklinde uyarı durumunda olan Şekil 1.30-b'deki motifin kısa-dönem bellek davranışı. a) A hücresine giriş sinyali b) C sinir hücresinin ateşleme oranı c) 100 deneme sonunda Csinir hücresinde oluşan aksiyon potansiyeli zaman grafiği [26].. 54
- Şekil 1.37. Şekil 1.30-c'deki motifte hücrelerin uyarıları EEE şeklindeyken uzun-dönemli bellek çalışması. (a) Topla-ateşle modeline giriş sinyali, (b) C sinir

- hücresi ateşleme oranı (c) 100 deneme sonunda C sinir hücresinde oluşan aksiyon potansiyeli zaman grafiği [26]. 56
- Şekil 1.38. Korteks duvarında Spine'lerin türleri. 57
- Şekil 1.39. Bir dentritik spine'nin elektrik devresi. VEQ sinaptik geri-dönüşüm potansiyeli, VSH spine kafasındaki gerilim, ve VBI spine'nin tabanındaki dentritik gerilim. RSH spine kafası direnci, RSS spine gövde direnci, ve RBI spine'nin tabanında giriş direnci dallanması, gsyn sinaptik iletkenliktir. Sağda görülen; spine olmayan dentrit üzerine giriş için eşdeğer devre..... 58
- Şekil 1.40. (a) CA1 piramidal sinir hücrelerinin uyarıldığı durum. (b) Dentritik bir parçada, 24 saat sonrasında yeni ve eski çıkıntılarının belirlenmesi. 59
- Şekil 1.41. Canlı dokuda belli zaman aralıklarıyla seri olarak elde edilmiş yüksek çözünürlüklü elektron mikroskop resimleri a)Piramidal sinir hücresi'nin tepe dentritik püskülüne ait canlı doku resimleri, b) kutu içine alınan bölümün canlı doku içindeki büyük resmi, c) ok başı ile gösterilen dentrit bölümleri d) b' de görülen 1 ve 2 noktalarına ait seri resimler [37]...... 60
- Şekil 1.42. İki dentrit parçasında spine'lerin büyüme, küçülme ve kararlı bölümleri için 0-28 günlük resimleri. [39]. 61
- Şekil 1.43. (a) Pre-sinaptik sinir hücresinden glutamate'in salınması, post-sinaptik sinir hücrelerin depolarizasyonuna ve AMPA-algılayıcının aktivasyonuna neden olur. Bu gelişme sinapsta yerel olarak depolarizasyon ve/veya geri-yayılm aksiyon potansiyeli meydana getirir. (b) Post-sinaptik sinir hücrelerindeki depolarizasyon; algılayıcı boyunca Mg^{2+} ve Ca^{2+} akışı ile NMDA algılayıcı engellemesinin ortadan kalkmasına neden olur. Oluşan depolarizasyon gerilim kapılı kalsiyum kanallarını aktif eder. (c) Sinaps içine doğru akan kalsiyum mayalanabilen maddesini (kinaz) aktif eder, bu durum mayalanabilen madde aktivitelerini modüle eder. Bu durum şekilsel değişikliklere ve RNA'nın bir kopyasına sebep olur. (d) Kopya edilmiş olan mRNA ile spine ikiye çatallanır [40]. 61
- Şekil 1.44. Uzun-dönem potansiyeller (LTP) veya öğrenme; dentritik spinelerde yapısal değişikliklere neden olmaktadır. a)Spine kafa hacminde artma, spine boynunun genişlemesi ve kısalması, nörotransmitter algılayıcılarının sayılarında artış, pre-sinaptik taşıyıcılarda artış, post-sinaptik ribozomlarda artış, kalsiyum bölümlenmesinde değişimler. b) Spine deliği oluşumu, algılayıcı geri dönüşümlerinde artma, iletişimde artma. c) Spine'lerin sayısında ve çoklu-sinaps yumrularının sayısında artış, bağımsız sinaptik yayılım bölgelerinde artma, iletişimde artma [40]. 62
- Şekil 1.45. Normal koşullar altında dilim kültürlerinde CA1 pramidal sinir hücrelerinin dentritik spinelerinde uzun-dönem değişimleri gösteren, ardışık günlerde aynı dentritik bölge için seri resimlerin görünümü. Spineler sayılarla gösterilmiştir, kırmızı sayılar yeni üretilmiş olan spineleri, gri sayılar sonraki gün içinde elenen spineleri göstermektedir [41]. 63
- Şekil 1.46. Spine büyümesiyle sinaps oluşumunun iki modeli. (a) Yeni bir spine, yeni bir tomurcuk üretilmesiyle, bir sinaps yaparak, yeniden üretilmiş olan tomurcuklarla bir aksona doğru büyür, tek bir sinaps tomurcuk ile sonuçlanır. (b) Yeni spine'ler genellikle var olan tomurcuklara doğru büyür,

- diğer spine'lerle bağlantı kurar. Çoklu sinaps tomurcuklarında sonuçlanır. Tomurcukların çoklu sinaptik durumları geçicidir. Spine olgunlaşması, spine yığınlarında ve sinaps formasyonunda artışları içerir ve önceden mevcut sinapsların elenmesine neden olur. 64
- Şekil 2.1. DC akım uyarısı için hücreye dışarıdan uygulanan akım örneği. $I_{uyg}=30\mu A$ Akım (üstte) uygulamasına karşılık, 300ms süresinde üretilen, hücre zar potansiyeli aksiyon potansiyelleri dizisi (aksiyon potansiyeli maksimum depolarizasyon değeri $V_m=20mV$ ve frekansı $f=93Hz$)..... 69
- Şekil 2.2. a-f arasındaki şekiller; Hücrenin DC akım analizi için, hücre modeline sırasıyla 5,6,7,10,30 ve 100 μA DC akım uygulamasına karşılık olarak ürettiği, aksiyon potansiyelleri gösterimi.. 68
- Şekil 2.3. Düzgün dağılımlı (rastlantısal) akım uygulamaları için a) modele uygulanan akım b) modelde üretilen aksiyon potansiyelleri. Homojen dağılımlı akım uygulamaları için c) modele uygulanan akım d) modelde üretilen aksiyon potansiyelleri.. 69
- Şekil 2.4. a) Her denemede akım seviyesi 0-14 μA aralığında düzgün dağılımlı rastlantısal akım olacak şekilde 10 deneme sonucunda üretilen aksiyon potansiyeli zamanları b)en büyük değeri 10-100 μA arasında, 5 μA adımlarla artan akımlar olacak şekilde düzgün dağılımlı rastlantısal akımların her birisi için hücrede oluşan aksiyon potansiyeli tepe değerlerinin zaman eksenindeki dağılımı 69
- Şekil 2.5. a-g arasındaki grafikler; Hücreye, Şekil 2.3'de görülen akım formatı; 12,14,15,20,30,40 ve 50 en büyük akım genlik değeri olacak şekilde 40-100ms aralığında uygulanması sonucu, sırasıyla her gerilime ait çıkış aksiyon potansiyelleri. 70
- Şekil 2.6. a) AC uyarımlar için modele uygulanan akım örneği a)Uygulanan akıma karşılık üretilen aksiyon potansiyelleri ($I_{uyg}=5\mu A, f=50 Hz, V_m=41mV, f=54Hz$).. 71
- Şekil 2.7. a-f şekilleri sırasıyla Tablo 5.3'de (A1,A2,A3,A4,A4) kodlarıyla temsil ettiğimiz ('50Hz, 10 μA ', '55Hz, 15 μA ', ' 70Hz, 30 μA ', ' 60Hz, 2 μA ', ' 10Hz, 11 μA ') akım uygulamaları sonucu elde edilen aksiyon potansiyellerini göstermektedir. Şekillerde uygulanan akım da gözükmemektedir..... 71
- Şekil 2.8. a-b)Şekil 2.9'da gösterilmiş olan kimyasal sinaptik bağlı tek yön etkileşimli iki sinir hücresi modelinde sırasıyla A ve B hücrelerinin elektriksel modeli..... 72
- Şekil 2.9. Tek yön etkileşimli iki sinir hücresinden oluşan motif (Tablo 2.1-TMTF1)... 73
- Şekil 2.10. a) A hücresine uygulanan 30 μA DC akım sonrasında B hücresinde oluşan aksiyon potansiyelleri dizisi. b) A hücresine 5-100 μA arasında 2.5 μA adımlarla yapılan artışlar şeklinde DC akım değerleri uygulamasında B hücresinde elde edilen aksiyon potansiyeli dizisinin oluşma zamanları. 74
- Şekil 2.11. a) Şekil 2.9'da A hücresine uygulanan akım, b) B hücresinde oluşan sinaptik iletkenlik c)A hücresinde oluşan aksiyon potansiyeli dizisi. d) B hücresinde oluşan aksiyon potansiyeli dizisi. 74

- Şekil 2.12. Karşılıklı etkileşimli iki sinir hücresinden oluşan motif. (TMTF-2)..... 75
- Şekil 2.13. Birbiriyle sinaptik bağ kurmuş iki hücrenin modeli Tablo 2.1 (TMTF-2)..... 78
- Şekil 2.14. a-b) Şekil 2.13’de gösterilmiş olan motifte sırasıyla A ve B hücrelerinin modeli..... 78
- Şekil 2.15. a) Şekil 2.13’deki modelde; A hücresinde üretilen aksiyon potansiyelleri. ($I_{uyg} = 30\mu A$) b) 5-100 μA arasında 2.5 μA adımlarla yapılan artışlar şeklinde DC akım değerleri uygulamasında B hücresinde elde edilen aksiyon potansiyeli dizisinin oluşma zamanları..... 77
- Şekil 2.16. Şekil 2.13’deki modelde, çeşitli sinaptik iletkenlik formu zaman sabiti (τ) değerleri için ($g_{max} = 0,064\mu S$) olduğu durumda a) $\tau = 1ms$ b) $\tau = 2ms$ c) $\tau = 4ms$ d) $\tau = 7ms$ e) $\tau = 10ms$ ve f) $\tau = 25ms$, $g_{max} = 0,084\mu S$ olması durumunda sinaptik iletkenlik değerleri. (Bu çalışmada hücreye uygulanan akım) $I_{uyg} = 30\mu A$ 77
- Şekil 2.17. Şekil 2.13’deki modelde B hücresinde Şekil 2.16’da oluşan sinaptik iletkenlik değerlerine karşılık ($g_{max} = 0,064\mu S$ olması durumunda) sırasıyla a) $\tau = 1ms$ b) $\tau = 2ms$ c) $\tau = 4ms$ d) $\tau = 7ms$ e) $\tau = 10ms$ ve f) $\tau = 25ms$, $g_{max} = 0,084\mu S$ için B hücresinde elde edilen aksiyon potansiyelleri. ($I_{uyg} = 30\mu A$ hücrelerde oluşan aksiyon potansiyelleri frekansı $F_A = 93Hz$, $F_B = 73Hz$). 78
- Şekil 2.18. Şekil 2.9’deki motifte A hücresine Şekil 2.11-a’daki homojen dağılımlı akım uygulandığında, A’nın B’ye etkisi uyarıcı (Excitator- E), olduğunda a) B hücresinde sinaptik iletkenlik değeri. b) B hücresinde oluşan aksiyon potansiyelleri, c) A’nın B’ye etkisi engelleyici (İnhibitory-I), olduğunda B’de oluşan aksiyon potansiyelleri (Zaman sabiti $\tau=25ms$ alınmıştır.). 79
- Şekil 2.19. Şekil 2.9’deki motifte A hücresine DC **30 μA** akım uygulandığında ve A’nın B’ye etkisi (E) olduğunda a) B hücresinde sinaptik iletkenlik değerleri. b) B hücresinde oluşan aksiyon potansiyelleri, c) A’nın B’ye etkisi (I) olduğunda B’de oluşan aksiyon potansiyelleri (zaman sabiti $\tau=25ms$ alınmıştır.). 79
- Şekil 2.20. a)Şekil 2.13’deki modelde A-(E), B-(I) şeklinde uyardığında ve A hücresi dışarıdan DC akımla uyarıldığında A hücresinde üretilen aksiyon potansiyelleri dizisi ($f = 93Hz$, $I_{uyg} = 30\mu A$) b)aynı uyartım şartlarında 5-100 μA arasında 2.5 μA adımlarla yapılan artışlar şeklinde DC akım değerleri uygulamasında B hücresinde elde edilen aksiyon potansiyeli dizisinin oluşma zamanları..... 80
- Şekil 2.21. Şekil 2.13’deki modelde Çeşitli τ değerleri için sinaptik iletkenlik değerleri; ($g_{max} = 0,064\mu S$) a) $\tau = 1ms$ b) $\tau = 2ms$ c) $\tau = 4ms$ d) $\tau = 7ms$ e) $\tau = 10ms$ f) $\tau = 25ms$, $g_{max} = 0,084\mu S$, $I_{uyg} = 30\mu A$ (TMTF-2). 81
- Şekil 2.22. Şekil 2.13’deki modelde Şekil 2.21’de oluşan sinaptik iletkenliklere karşılık sırasıyla C hücresinde elde edilen aksiyon potansiyelleri; ($g_{max} = 0,064\mu S$) a) $\tau = 1ms$ b) $\tau = 2ms$ c) $\tau = 4ms$ d) $\tau = 7ms$ e) $\tau = 10ms$ f) $\tau = 25ms$ ve $g_{max} = 0,084\mu S$, $f = 85Hz$, $I_{uyg} = 30\mu A$. 82

Şekil 2.23. Şekil 2.13'deki motifte A hücrelerine homojen dağılımlı akım uygulandığında, A-E, B-E şeklinde uyarma durumunda a) A hücrelerine dışarıdan uygulanan akım $0 - 20 \mu A$ b) B hücrelerinde oluşan sinaptik iletkenlik değişimi c) B hücrelerinde oluşan aksiyon potansiyelleri, d) A hücrelerinde oluşan aksiyon potansiyelleri (Zaman sabiti $\tau=25ms$ alınmıştır)..	83
Şekil 2.24. Şekil 2.13'deki motifte a) A hücrelerine Şekil 2.24-a'da görülen homojen dağılımlı akım uygulandığında A-E, B-I şeklinde uyarma durumunda b) B hücrelerinde oluşan sinaptik iletkenlik değişimi c) A hücrelerinde oluşan aksiyon potansiyelleri, d) B hücrelerinde oluşan aksiyon potansiyelleri ($\tau=25ms$) .).	84
Şekil 2.25. Şekil 2.13'deki motifte A hücrelerine homojen dağılımlı akım uygulandığında A-I, B-E şeklinde uyarma durumunda a) A hücrelerine dışarıdan uygulanan akım b) B hücrelerinde oluşan sinaptik iletkenlik değişimi c) A hücrelerinde oluşan aksiyon potansiyelleri, d) B hücrelerinde oluşan aksiyon potansiyelleri ($\tau=25ms$).	84
Şekil 2.26. C'ye iki sinaptik bağlantının olduğu model.	85
Şekil 2.27. a) A ve B hücrelerinin modeli b) C hücrelerinin modeli.	85
Şekil 2.28. Şekil 2.26'da A ve B hücrelerine $10\mu A$ 'lık akım uygulandığında ve A-C, B-C uyarısı (E;E) olduğunda a-b) C hücrelerinde oluşan G_{syn1} ve G_{syn2} iletkenliği b) C hücrelerinde oluşan aksiyon potansiyeli ($F=94Hz$).	86
Şekil 2.29. Şekil 2.26'da A ve B hücrelerine $10\mu A$ 'lık akım uygulandığında ve A-C, B-C uyarısı (E;I) olduğunda a-b) C hücrelerinde oluşan G_{syn1} ve G_{syn2} iletkenliği b) C hücrelerinde oluşan aksiyon potansiyeli .	87
Şekil 2.30. Şekil 2.26'da A hücrelerine $20\mu A$ 'lık, B hücrelerine $10\mu A$ 'lık akım uygulandığında ve A-C, B-C uyarısı (E;I) olduğunda, A-C sinaptik bağlantısında sinaptik iletim zaman sabiti $\tau=5ms$, B-C sinaptik bağlantısında sinaptik iletim zaman sabiti $\tau=25ms$ alındığında a-b) C hücrelerinde oluşan G_{syn1} (A-C etkisi) ve G_{syn2} (B-C etkisi) iletkenliği b) C hücrelerinde oluşan aksiyon potansiyeli.	88
Şekil 2.31. Şekil 2.26'da A hücrelerine $10\mu A$ 'lık, B hücrelerine $20\mu A$ 'lık akım uygulandığında ve A-C, B-C uyarısı (E,I), A-C sinaptik bağlantısında sinaptik iletim zaman sabiti $\tau=5ms$, B-C sinaptik bağlantısında sinaptik iletim zaman sabiti $\tau=25ms$ alındığında a-b) C hücrelerinde oluşan G_{syn1} (A-C etkisi) ve G_{syn2} (B-C etkisi) iletkenliği b) C hücrelerinde oluşan aksiyon potansiyeli .	88
Şekil 2.32. Dört hücreli model.	89
Şekil 2.33. a) A, B ve D hücrelerinin modeli b) C hücrelerinin modeli.	89
Şekil 2.34. Şekil 2.32'de A, B ve D hücrelerine $10\mu A$ 'lık akım uygulandığında ve A-C, B-C, D-C uyarısı (E;E;E) olduğunda, a-b-c) C hücrelerinde oluşan G_{syn1} (A-C etkisi), G_{syn2} (B-C etkisi), G_{syn3} (D-C etkisi), iletkenliği b) C hücrelerinde oluşan aksiyon potansiyelleri dizisi.	90
Şekil 2.35. Şekil 2.32'de A, B ve D hücrelerine $10\mu A$ 'lık akım uygulandığında ve A-C,	

- B-C, D-C uyarısı (I;E;E) olduğunda, a) C hücresinde D hücresinin etkisiyle oluşan G_{syn3} iletkenliği b) C hücresinde oluşan aksiyon potansiyeli. 91
- Şekil 2.36. Şekil 2.32’de A,B ve D hücresine $10\mu A$ ’lik akım uygulandığında ve A-C, B-C, D-C uyarısı (I,I,E) olduğunda, a) C hücresinde D hücresinin etkisiyle oluşan G_{syn3} iletkenliği b) C hücresinde oluşan sinyal. 91
- Şekil 2.37. Şekil 2.32’de A ve B hücrelerine $10\mu A$ ’lik, D hücresine $30\mu A$ ’lik akım uygulandığında ve A-C, B-C, D-C uyarısı (I,I,E) olduğunda, a) C hücresinde D hücresinin etkisiyle oluşan G_{syn3} iletkenliği b) C hücresinde oluşan sinyal. 91
- Şekil 2.38. Üç sinir hücreli modelde geri-besleme bağlantısı. 92
- Şekil 2.39. Şekil 2.38’de A-C, B-C C-A uyarısı (E,E,I) olduğunda a) B hücresine uygulanan akım b) C hücresinde A’dan kaynaklanan sinaptik etki G_{synA} , C hücresinde B’den kaynaklanan sinaptik etki G_{synB} , A hücresinde C’den kaynaklanan sinaptik etki G_{synC} e) Üstten aşağı sırasıyla B, C ve A’da oluşan aksiyon potansiyelleri. 92
- Şekil 2.40. Şekil 2.38’de A-C, B-C C-A uyarısı (I,E,E) olduğunda a) B hücresine uygulanan akım b) C hücresinde A’dan kaynaklanan sinaptik etki G_{synA} , C hücresinde B’den kaynaklanan sinaptik etki G_{synB} , A hücresinde C’den kaynaklanan sinaptik etki G_{synC} e) Üstten aşağı sırasıyla B,C ve A’da oluşan aksiyon potansiyelleri. 93
- Şekil 2.41. Şekil 2.9’da A hücresine $10-60\mu A$ arasında DC akım uygulandığında a)B hücresinde oluşan aksiyon potansiyeli frekansı ile A hücresine uygulanan akımın her adım için akım-frekans değişimi c)A hücresine uygulanan akımlara karşılık B hücresinde oluşan aksiyon potansiyelleri üretim zamanları ortalaması ve standart sapma değeri akım-aksiyon potansiyelleri dizisi zaman ortalaması- standart sapma değişimi... 94
- Şekil 2.42. Şekil 2.9’da A hücresine a) $20-100ms$ arasında, genliği $10-60\mu A$ arasında, $5\mu A$ ’lik adımlarla uygulanan düzgün dağılımlı rastlantısal akımlara karşılık (Şekilde $20\mu A$ örneği) b) akım-frekans değişimi c) akım-aksiyon potansiyelleri dizisi zaman ortalaması- standart sapma değişimi. d) yapılan her denemede oluşan aksiyon potansiyeli tepe zamanları..... 95
- Şekil 2.43. Şekil 2.9’da A hücresine genliği $5-40\mu A$ arasında, $60 Hz$ bir sinüzoidal akım uygulandığında a) yapılan her denemede oluşan aksiyon potansiyeli tepe zamanları b) akım-aksiyon potansiyelleri dizisi zaman ortalaması- standart sapma değeri c) akım-frekans değişimi. d) bir deneme için A hücresinde oluşan aksiyon potansiyeli dizisi e) bir deneme için B hücresinde oluşan aksiyon potansiyeli dizisi. 96
- Şekil 2.44. Şekil 2.9’da A hücresine frekansı $55-90Hz$ arasında, $10\mu A$ bir sinüzoidal akım uygulandığında a) Sinüzoidal akım frekansına karşılık B hücresinde oluşan aksiyon potansiyeli frekansı. b) yapılan deneylerin birinde sinaptik bölge iletkenlik değeri c) Frekans -aksiyon potansiyelleri dizisi zaman ortalaması- standart sapma değeri d) B hücresinde oluşan aksiyon potansiyeli dizisi (denemelerden birisi için). 97
- Şekil 2.45. Şekil 2.13’de A hücresine genliği $5-30\mu A$, aralığında $2.5\mu A$ adımlarla DC akım uygulandığında a) akıma karşılık B hücresinde üretilen aksiyon

- potansiyelleri dizisinin frekansı b) Frekans -aksiyon potansiyelleri dizisi zaman ortalaması- standart sapma değişimi c) B hücrelerinde oluşan aksiyon potansiyeli dizisi d) yapılan her denemede oluşan aksiyon potansiyeli tepe zamanları. 98
- Şekil 2.46. Şekil 2.13’de A hücrelerine genliği 5-40 μ A arasında, 60 Hz bir sinüzoidal akım uygulandığında a) yapılan her denemede oluşan aksiyon potansiyeli tepe zamanları b) akım-aksiyon potansiyelleri dizisi zaman ortalaması- standart sapma değişimi c) Bir deneme için A hücrelerinde oluşan aksiyon potansiyeli dizisi d) Bir deneme için B hücrelerinde oluşan aksiyon potansiyeli dizisi..... 99
- Şekil 2.47. Şekil 2.13’de A hücrelerine genliği 5-45 μ A, aralığında 5 μ A adımlarla 60Hz AC akım uygulandığında a) akıma karşılık B hücrelerinde üretilen aksiyon potansiyelleri dizisinin frekansı b) Frekans -aksiyon potansiyelleri dizisi zaman ortalaması- standart sapma değişimi c) Bir deneme için B hücrelerinde oluşan aksiyon potansiyeli dizisi d) yapılan her denemede oluşan aksiyon potansiyeli tepe zamanları. 100
- Şekil 2.48. Şekil 2.13’de A hücrelerine frekansı 55-80Hz, aralığında 10Hz adımlarla, 10 μ A AC akım uygulandığında a) Akımın frekansına karşılık B hücrelerinde üretilen aksiyon potansiyelleri dizisinin frekansı b) Bir deneme esnasında B hücrelerinde oluşan sinaptik iletkenlik c) Frekans -aksiyon potansiyelleri dizisi zaman ortalaması- standart sapma değişimi d) B hücrelerinde oluşan aksiyon potansiyeli dizisi. 100
- Şekil 2.49. Şekil 2.13’de A hücrelerine genişliği 20-100ms arasında 10-60 μ A arası düzgün dağılımlı bir akım uygulandığında a) Akıma karşılık B hücrelerinde üretilen aksiyon potansiyelleri dizisinin frekansı b) Frekans -aksiyon potansiyelleri dizisi zaman ortalaması- standart sapma değişimi c) yapılan her denemede oluşan aksiyon potansiyeli tepe zamanları d) B hücrelerinde oluşan aksiyon potansiyeli dizisi (bir deneme için). 101
- Şekil 2.50. a) Tablo 2.1’de MTF8 motifine A hücrelerine uygulanan akım.(0-20 μ A arasında düzgün dağılımlı akım) b) Sinaptik iletkenlik zaman sabiti (τ) değişimi. c) Değişken sinaptik iletkenlik değişimine karşılık C nöronunda gözlemlenen aksiyon potansiyelleri. 109
- Şekil 2.51. a) Tablo 2.1’de MTF8 motifine A hücrelerine uygulanan akım.(0-20 μ A arasında düzgün dağılımlı akım) b) Sinaptik iletkenlik zaman sabiti (τ) değişimi. c) Değişken sinaptik iletkenlik değişimine karşılık C nöronunda gözlemlenen aksiyon potansiyelleri.. 110
- Şekil 3.1. Şekil 2.9’daki modelde B hücrelerinde elde edilen aksiyon potansiyelleri. ; ($g_{max}=0,064\mu S$) a) $\tau=1ms$ b) $\tau=2ms$ c) $\tau=4ms$ d) $\tau=7ms$ e) $\tau=10ms$ f) $\tau=25ms$, $g_{max}=0,084\mu S$, $I_{uyg}=30\mu A$, $F_A=93Hz$, $F_B=73Hz$ 115
- Şekil 3.2. Şekil 2.13’deki motifte A hücrelerine DC akım uygulandığında, A’nın B’ye etkisi (Engelleyici-İnhibitor (I)), B’nin A’ya etkisi (Engelleyici-İnhibitor (I)),durumunda a) B hücrelerinde sinaptik iletkenlik değerleri. b) B hücrelerinde oluşan aksiyon potansiyelleri, (zaman sabiti $\tau=25ms$ alınmıştır).. 116
- Şekil 3.3. Şekil 2.13’deki motifte A hücrelerine DC akım uygulandığında, A’nın B’ye

- etkisi (Uyarıcı–Excitator (E)), B'nin A'ya etkisi (Engelleyici–İnhibitor (I)),durumunda a) B hücrelerinde sinaptik iletkenlik değerleri. b) B hücrelerinde oluşan aksiyon potansiyelleri, (zaman sabiti $\tau=25\text{ms}$ alınmıştır). 117
- Şekil 3.4. Şekil 2.13'deki motifte A hücrelerine homojen dağılımlı akım uygulandığında, A-E, B-E şeklinde uyarma durumunda a)A hücrelerine dışarıdan uygulanan akım 0-20 μA b) B hücrelerinde oluşan sinaptik iletkenlik değişimi c) B hücrelerinde oluşan aksiyon potansiyelleri, d) A hücrelerinde oluşan aksiyon potansiyelleri (zaman sabiti $\tau=25\text{ms}$ alınmıştır). 117
- Şekil 3.5. Şekil 2.26'da Sadece A hücrelerine 10mV'luk akım uygulandığında ve A-C, B-C uyarısı (E;E) olduğunda a) C hücrelerinde oluşan Gsyn1 iletkenliği b)C hücrelerinde oluşan aksiyon potansiyeli (F=69Hz, çıkış sinyal frekansı) 119
- Şekil 3.6. Şekil 2.26'da A ve B hücrelerine 10mV'luk akım uygulandığında ve A-C, B-C uyarısı (E;E) olduğunda a-b) C hücrelerinde oluşan Gsyn1 ve Gsyn2 iletkenliği b)C hücrelerinde oluşan aksiyon potansiyeli (F=69Hz, çıkış sinyal frekansı) 119
- Şekil 3.7. Şekil 2.38'de A-C, B-C C-A uyarısı (E,E,E) olduğunda a) B hücrelerine uygulanan akım b) C hücrelerinde A'dan kaynaklanan sinaptik etki GsynA , C hücrelerinde B'den kaynaklanan sinaptik etki GsynB, A hücrelerinde C'den kaynaklanan sinaptik etki GsynC e) Üstten aşağı sırasıyla B,C ve A'da oluşan aksiyon potansiyelleri 120
- Şekil 3.8. Tablo 2.1'de MTF11 motifinde tüm sinaptik etkiler uyarıcı (E) seçilerek a)A nöronuna uygulanan 20 μA düzgün dağılımlı akım sonucunda b) C hücrelerinde 50 deneyden birisinde oluşan aksiyon potansiyelleri dizisi ve c) her deney için oluşan aksiyon potansiyellerinin tepe noktalarının zamanları. 121
- Şekil 3.9. Tablo 2.1'de MTF8 motifinde tüm sinaptik etkiler uyarıcı (E) seçilerek A nöronuna uygulanan 40 μA düzgün dağılımlı akım sonucunda a) C hücrelerinde 50 deneyden birisinde oluşan aksiyon potansiyelleri dizisi ve b) her deney için oluşan aksiyon potansiyellerinin tepe noktalarının zamanları. 121
- Şekil 3.10. Tablo 2-1'de MTF11 motifinde A-B,A-C,B-C,B-A uyarım şekilleri (EEEE) şeklinde uygulandığında; A nöronuna uygulanan 20 μA düzgün dağılımlı akım sonucunda a) C hücrelerinde 50 deneyden birisinde oluşan aksiyon potansiyelleri dizisi ve b) her deney için oluşan aksiyon potansiyellerinin tepe noktalarının zamanları. 122
- Şekil 3.11. a)Kısa-dönem bellek davranışının sinaptik iletkenlik zaman sabiti değişimi b)Uzun-dönem bellek davranışı için sinaptik iletkenlik zaman sabiti 160

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo1.1. Dinlenme durumundaki hücre zarında, önemli iyonların dağılımı ve denge potansiyelleri (mürekkep balığı dev aksonunda, $T=20^{\circ}\text{C}$ 'de denklem1.1. den hesaplanmıştır).	7
Tablo 1.2. İyon kanal çeşitleri ve geçişine izin verdiği iyonlar	12
Tablo 1.3. Çalışmamızda kullandığımız Hodgkin–Huxley modelde iyon konsantrasyonu ve ona bağlı denklem 1.1'le hesaplanan iyon denge potansiyeli değerleri.	22
Tablo 2.1. Uzun-Dönem ve Kısa-Dönem Bellek davranışı sergileme ihtimali olan üç nöronlu tüm motifler. Çalışmamızda motifler kolaylık açısından kısa adlarla isimlendirilmiştir. Ayrıca motiflerin sinaptik bağlantı sıralaması belirlenmiştir.	104,105
Tablo 2.2. Tablo 2.1'deki MTF8'in giriş, ara ve çıkış hücrelerinin çoğullanmış şekli.	107
Tablo 2.3. Tablo 2.1'deki MTF11'in giriş, ara ve çıkış hücrelerinin çoğullanmış şekli.	107
Tablo 2.4. Tablo 2.1'deki MTF32'in giriş, ara ve çıkış hücrelerinin çoğullanmış şekli.	108
Tablo 3.1. Tek Bölmeli Hodgkin-Huxley Hücre Modelinde, DC Akım Genliğine Bağlı Olarak Aksiyon Potansiyeline Ait Parametrelerin Değişimi.	112
Tablo 3.2. Tek Hücrede Düzgün Dağılımlı Rastlantısal Akım Genliğine Bağlı Aksiyon Potansiyeli Parametrelerinin Değişimi.	113
Tablo 3.3. Farklı genlik ve frekanslarda akımların ürettiği aksiyon potansiyellerinin belirgin şekilde ortak türlerinin kodlandırılarak gösterilmiş şekli.	114
Tablo 3.4. Motiflerin; Uygulanan DC Akım Değerlerine Karşılık Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar (A hücresine 4-100 μA arası akımlar 2 μA aralıklarla 300ms boyunca uygulanarak C çıkış hücresindeki değerler gözlemlendi. B hücresine akım uygulaması yok, hücrelerin uyarı türleri uyarıcı (E)).	124
Tablo 3.5. Motiflerin; Uygulanan AC Akım Değerlerine Karşılık Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar (A hücresine 2-80 μA arası AC akımlar 2 μA aralıklarla $F=60\text{Hz}$ şeklinde 300ms boyunca uygulanarak C çıkış hücresindeki değerler gözlemlenmiştir. B hücresine akım uygulaması yok ve hücrelerin uyarı türleri uyarıcı (E)).	125
Tablo 3.6. Motiflerin; Uygulanan AC Akım Değerlerine Karşılık Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar(A hücresine 20 μA genlikli $F=10-120\text{Hz}$ arası akımlar 5Hz adımlarla 300ms boyunca uygulanarak C çıkış hücresindeki değerler gözlemlendi. (B hücresine akım uygulaması yok ve hücrelerin uyarı türleri uyarıcı (E))	126

Tablo 3.7	Motiflerin; Uygulanan DC Akım Değerlerine Karşılık Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar(A hücre sine 2-10 μ A, 0.2 μ A adımlarla 300ms boyunca uygulanarak C çıkış hücre sinedeki değerler gözlendi. B hücre sine DC 2.5 μ A akım uygulanmıştır, hücrelerin uyarı türleri uyarıcı (E))	127
Tablo 3.8.	Tablo 3.8 Uygulanan Homojen Dağılımlı Akım Değerlerine Karşılık Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar (A hücre sine 5-100 μ A arası akımlar 2.5 μ A aralıklarla 60ms boyunca uygulanarak C çıkış hücre sinedeki değerler gözlendi. B hücre sine akım uygulaması yok, hücrelerin uyarı türleri uyarıcı (E)).	128
Tablo 3.9.	Uygulanan Homojen Dağılımlı Akım Değerlerine Karşılık Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar(A hücre sine 30 μ A akım 40-180ms arasında 10ms adımlarla uygulanarak C çıkış hücre sinedeki değerler gözlendi. B hücre sine akım uygulaması yok, hücrelerin uyarı türleri uyarıcı (E)).	129
Tablo 3.10.	Uygulanan Düzgün Dağılımlı Akım Değerlerine Karşılık Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar(A hücre sine 5-100 μ A arası akımlar 2.5 μ A aralıklarla 60ms boyunca uygulanarak C çıkış hücre sinedeki değerler gözlendi. B hücre sine akım uygulaması yok, hücrelerin uyarı türleri uyarıcı (E)).	130
Tablo 3.11.	Uygulanan Düzgün Dağılımlı Akım Değerlerine Karşılık Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar (A hücre sine 30 μ A akım, 40-180ms arasında 10ms adımlarla uygulanarak, C çıkış hücre sinedeki değerler gözlendi. B hücre sine akım uygulaması yok, hücrelerin uyarı türleri uyarıcı (E))	131
Tablo 3.12.	Uygulanan DC Akım Değerlerine Karşılık Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar (A hücre sine 10 μ A, B Hücre sine 5-100 μ A arası akımlar 2.5 μ A aralıklarla, 300ms boyunca uygulanarak C çıkış hücre sinedeki değerler gözlendi. B hücre sine akım uygulaması yok, hücrelerin uyarı türleri uyarıcı (E))	132
Tablo 3.13.	Hücrelerin Uyarı Türleri ABC Sırasına göre Diğerini Uyarma Değişken Olacak Şekilde Uygulanan DC Akım Değerlerine Karşılık Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar (A hücre sine 30 μ A 300ms boyunca uygulanarak C çıkış hücre sinedeki değerler gözlendi. B'ye akım uygulaması yok)	133-135
Tablo 3.14.	Hücrelerin Uyarı Türleri ABC Sırasına göre Diğerini Uyarma Değişken Olacak Şekilde Uygulanan Düzgün Dağılımlı Akım Değerlerine Karşılık Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar (A hücre sine 30 μ A 60ms boyunca uygulanarak C çıkış hücre sinedeki değerler gözlendi. B'ye akım uygulaması yok).	136-138
Tablo 3.15.	Sinaptik İletişim Zaman Sabiti 5-220ms Arasında 5 ms Adımlarla Değiştirilerek Uygulanan Akım Değerlerine Karşılık Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar(A hücre sine 30 μ A Düzgün Dağılımlı 60 ms Akım Uygulanıyor B hücre sine akım uygulaması yok, hücrelerin uyarı türleri uyarıcı (E))	139

- Tablo 3.16. Sinaptik İletişim maksimum iletkenliği 20-135nS Arasında 3nS Adımlarla Değiştirilerek Uygulanan Akım Değerlerine Karşılık Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar (A hücrelerine 30 μ A Düzgün Dağılımlı 60 ms Akım Uygulanıyor B'ye akım yok, hücrelerin uyarı türleri uyarıcı (E)). 140
- Tablo 3.17. Sinaptik İletişim Zaman Sabiti Büyüyüp-Kalıcı Kalırken 20-50ms tepe değerlerinde 1ms Adımlarla Değiştirilerek 700ms Uygulanan Akım Değerlerine Karşılık Uzun-Dönem Bellek Davranışları (A'ya 30 μ A Düzgün Dağılımlı 60 ms Akım Uygulanıyor B'ye akım yok, hücrelerin uyarı türleri uyarıcı (E)). 141
- Tablo 3.18. Uygulanan Homojen Dağılımlı Akım Değerlerine Karşılık Kısa-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar (A hücrelerine 30 μ A akım 40-180ms arasında 10ms adımlarla uygulanarak C çıkış hücrelerindeki değerler gözlenmiştir. B hücrelerine akım uygulaması olmadan, hücrelerin uyarı türleri uyarıcı (E)). 142
- Tablo 3.19. Uygulanan Düzgün Dağılımlı Akım Değerlerine Karşılık Kısa-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar (A hücrelerine 5-100 μ A arası akımlar 2.5 μ A aralıklarla 60ms boyunca uygulanarak C çıkış hücrelerindeki değerler gözlemlendi. B hücrelerine akım uygulaması yok, hücrelerin uyarı türleri uyarıcı (E)) 143
- Tablo 3.20. Uygulanan Düzgün Dağılımlı Akım Değerlerine Karşılık Kısa-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar (A hücrelerine 30 μ A akım 40-180ms arasında 10ms adımlarla uygulanarak C çıkış hücrelerindeki değerler gözlemlendi. B hücrelerine akım uygulaması yok, hücrelerin uyarı türleri uyarıcı (E)) 143
- Tablo 3.21. Hücrelerin Uyarı Türleri ABC Sırasına göre Diğerini Uyarma Değişken Olacak Şekilde Uygulanan Düzgün Dağılımlı Akım Değerlerine Karşılık Kısa-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar (A hücrelerine 30 μ A 300ms boyunca uygulanarak C çıkış hücrelerindeki değerler gözlemlendi. B'ye akım uygulaması yok) 144-145
- Tablo 3.22. Sinaptik İletişim Zaman Sabiti 5-220ms Arasında 5 ms Adımlarla Değiştirilerek Uygulanan Akım Değerlerine Karşılık Kısa-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar(A hücrelerine 30 μ A Düzgün Dağılımlı 60 ms Akım Uygulanıyor B hücrelerine akım uygulaması yok, hücrelerin uyarı türleri uyarıcı (E)). 146
- Tablo 3.23. Sinaptik İletişim maksimum iletkenliği 20-135nS Arasında 3nS Adımlarla Değiştirilerek Uygulanan Akım Değerlerine Karşılık Kısa-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar (A hücrelerine 30 μ A Düzgün Dağılımlı 60 ms Akım Uygulanıyor B'ye akım yok, hücrelerin uyarı türleri uyarıcı (E)). 146
- Tablo 3.24. Sinaptik İletişim Zaman Sabiti Büyüyüp-Küçülürken 20-50ms tepe

	değerlerinde 1ms Adımlarla Değiştirilerek 700 ms Uygulanan Akım Değerlerine Karşılık Kısa-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar (A hücresine 30 μ A Düzgün Dağılımlı 60 ms Akım Uygulanıyor B'ye akım yok, hücrelerin uyarı türleri uyarıcı (E)).	147
Tablo 3.25.	Sinaptik İletişim Zaman Sabiti Büyüyüp-Kalıcı Kalırken 20-50ms tepe değerlerinde 1ms Adımlarla Değiştirilerek 700 ms Uygulanan Akım Değerlerine Karşılık Kısa-Dönem Bellek Davranışları (A'ya 30 μ A Düzgün Dağılımlı 60 ms Akım Uygulanıyor B'ye akım yok, hücrelerin uyarı türleri uyarıcı (E))	148
Tablo 3.26	Üç Hücreli Motiflerden MTF8'in Girişlerinin Genelleştirilmiş Formunun Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar.....	149
Tablo 3.27.	Üç Hücreli Motiflerden MTF8'in Ara Hücrelerinin Genelleştirilmiş Formunun Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar	150
Tablo 3.28.	Üç Hücreli Motiflerden MTF8'in Çıkışlarının Genelleştirilmiş Formunun Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar.....	151
Tablo 3.29	Üç Hücreli Motiflerden MTF11'in Girişlerinin Genelleştirilmiş Formunun Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar	152
Tablo 3.30.	Üç Hücreli Motiflerden MTF11'in Ara Hücrelerinin Genelleştirilmiş Formunun Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar	153
Tablo 3.31.	Üç Hücreli Motiflerden MTF11'in Çıkışlarının Genelleştirilmiş Formunun Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar.....	154
Tablo 3.32	Üç Hücreli Motiflerden MTF32'in Girişlerinin Genelleştirilmiş Formunun Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar	155
Tablo 3.33.	Üç Hücreli Motiflerden MTF32'in Ara Hücrelerinin Genelleştirilmiş Formunun Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar	156
Tablo 3.34.	Üç Hücreli Motiflerden MTF32'in Çıkışlarının Genelleştirilmiş Formunun Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar	157
Tablo 3.35.	Üç Hücreli Motiflerden MTF8, MTF11, ve MTF32'in Giriş, Ara ve Çıkış Hücrelerinin 3,5,8 Hücrelik Genelleştirilmiş Formunun Kısa-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar	159

SEMBOLLER DİZİNİ

AKSPS	:	Aksiyon Potansiyeli Sayısı
AKSPF	:	Aksiyon Potansiyeli Frekansı
C_M	:	Somasının spesifik zar kapasitansı
c_m	:	Birim uzunluktaki zar kapasitansı
E_{Cl}	:	Klor akımının denge potansiyeli
E_{ion}	:	Bir iyon için denge potansiyeli
E_{syn}	:	Sinaptik iletişim için denge potansiyeli
E_K	:	Potasyum akımının denge potansiyeli
E_L	:	Sızıntı akımının denge potansiyeli
E_{Na}	:	Sodyum akımının denge potansiyeli
e	:	Çizge topolojisinde kenar.
F	:	Faraday sabiti
FFL	:	İleri besleme döngüsü motif
G_r	:	Hücre zarı dinlenme maksimum iletkenliği
G_{syn}	:	Sinaptik akımın maksimum iletkenliği
G_{Na}	:	Sodyum akımının maksimum iletkenliği
G_K	:	Potasyum akımının maksimum iletkenliği
G_{Cl}	:	Klor akımının maksimum iletkenliği
h	:	İnaktivasyon kapısı
h_{∞}	:	İnaktivasyon kapısının sürekli hal değeri
i, i_m	:	Hücre zarı toplam akımı
I_{Na}	:	Sodyum akımı
I_K	:	Potasyum akımı
I_L	:	Sızıntı akımı
I_{uyg}	:	Hücreye zarına dışarıdan uygulanan akım
I_{syn}	:	Sinaptik bölge akımı
LTP	:	Uzun süreli potansiyel
LTD	:	Uzun süreli sönüm
m	:	Aktivasyon kapısı
m_{∞}	:	Aktivasyon kapısının sürekli hal değeri

n	:	İnaktivasyon kapısı
n_{∞}	:	İnaktivasyon kapısının sürekli hal değeri
N_v	:	Çizge topolojisinde tepe
Q	:	Hücre zarında biriken elektriksel yük
r_a	:	Birim uzunluktaki aksiyal direnç
r_m	:	Birim uzunluktaki zar direnç
R_m	:	Spesifik zar direnci
R_i	:	Hücre içi öz direnci
R	:	Evrensel gaz sabiti
STDS	:	Standart sapma
T	:	Kelvin derece türünden sıcaklık
u, v	:	Çizge topolojisinde tepe
$V_e, V_{dış}$:	Hücre zarı dış potansiyeli
V, V_m	:	Zar potansiyeli
$V_i, V_{iç}$:	Hücre zarı iç potansiyeli
V_r	:	Dinlenme hücre zarı potansiyeli
V_{th}	:	Aksiyon potansiyeli üretimi için hücre zarı eşik potansiyeli
α	:	Açılma oran sabiti
β	:	Kapanma oran sabiti
τ_m	:	Aktivasyon kapısının zaman sabiti
τ_h	:	İnaktivasyon kapısının zaman sabiti
w_{ij}	:	Hebbian öğrenme sinaptik bağı

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

Biyoloji bilimi; sezme, hareket etme, öğrenme ve hatırlama'yı kapsayan zeka ve zihin işlemlerinin biyolojik temelini açıklamaya çalışmaktadır [4]. Bakteriden, geniş ölçekli ekosistemlere, tüm biyolojik sistemler büyük ölçüde karmaşık biyolojik ağlardır [28]. Biyolojik sinir ağ yapılarını tanımlamak için deneysel ortamlarda bazı canlıların nöral bağlantı haritaları çıkartılmıştır [26,29,55,60,62]. Hesapsal nöroloji, biyolojik sinir ağlarını modellemek için hesapsal teknikleri kullanmaktadır [21]. Sinir ağları, hücreler arasında karışık bağlantılardan oluşur ve genellikle ağ motifi olarak tanımlanan, ağda çokça görülen özel fonksiyonlu alt ağ'lardan meydana gelir [26,31,50,55,60,61,62]. Zekamızı anlamak için sinir ağı motiflerinin anlaşılabilirliği henüz ortaya koyulamamıştır. Beynin kapasitesini oluşturan kodla ve tut belleklerin, plasticity mekanizmaları yoluyla, aktivitelere bağlı; fonksiyonel ve şekilsel yeniden modellenmesi, beynin karakteristik tanımlanmasında yer almaktadır [66]. Belleklerin nörobiyolojik alttaşları olan aktivasyon-sürümlü sinaptik güç değişimi ve sinir ağı aktivitelerinin öğrenme boyunca yeniden modellenmesi durumları, artık genel bir kabul görmüştür[31,49,65,66]. Uzun-dönem potansiyellerin bulunmasından sonra, "öğrenmede sinaptik güçlenmenin katkısı ve bellek" önemli bir araştırma konusu olmuştur. Bir çok çalışmada, plasticity (fiziksel, fonksiyonel ve kimyasal değişim) yapısının bellek fonksiyonlarına etkisi konusunda yeni anlayışlar ortaya koymuştur. Sinaptik bağlantıların türemesi ve sinapsların yeniden modellenmesi (Sinaptogenesis) ve yetişkin beyinlerinde yeni sinir hücrelerinin doğması ve büyümesi (nörogenesis) elde edilmiştir [66].

Bu çalışmada ilk olarak, tek bölmeli modellenmiş sinir hücresinin çeşitli akım uygulamalarına tepkisi incelenmiştir. Ardından, iki sinir hücresinin çeşitli etkileşimli bağlantılarının farklı akım uyarımlarına tepkisi incelenmiştir. Son zamanlarda biyolojik bellek yapısı ile ilgili modelleme çalışmaları yapılmış olsa da oldukça sınırlı sayıdadır. Yapılmış çalışmalarda genellikle, belirli motifler basit modeller kullanılarak sınırlı çalışmalarla incelenmiştir. Bu tezde biyolojik sinir ağlarında yayınlanmış, çokça görülen üç hücreli ağ motiflerinin ve olabilecek diğer muhtemel bağlantılarla oluşturulmuş motifler üzerinde çalışılmıştır. Motiflerin farklı uyarımlara tepkisi incelenmiş, ardından üç hücreli motiflerde hücrelerin birbirlerini uyarıcı ve bastırıcı uyarımlarının farklılıklarına bağlı

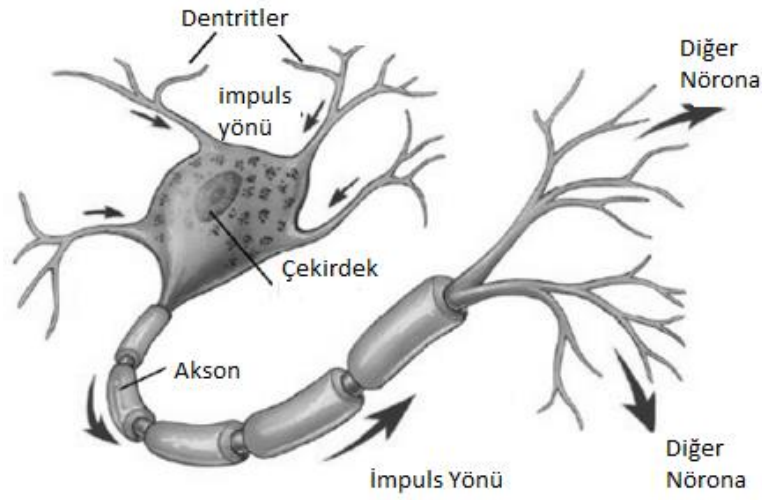
olarak, uzun-dönem ve kısa-dönem bellek davranışları incelenmiştir. Bellek davranışı gösteren motifler bir araya getirilerek küçük ağ yapıları oluşturulmuş ve detaylı incelenmiştir. Son olarak sinaptik iletişimin sonucu sinaptik bölgedeki dentritik spine uçlarının yapısal değişiklikleri uzun- ve kısa dönem bellek davranışı modeli üzerinde çalışılmıştır. Yapılan çalışmalarda kullanılan model deterministik (rastlantısal olmayan, belirli) kabul edilmiştir. Bu kabul motiflerin uzun- ve kısa dönem bellek davranışı gösterip göstermediğine odaklanmak içindir. Motifleri oluşturan hücreler arası bağlantılar güçlü bağlantı şeklinde seçilerek çalışılmıştır. Bu da bağlantılarda en fazla iki hücreden uyarı alma durumundandır. Zayıf bağlantılı çalışmalarda birden çok etkinin toplamsallığı ya da bir kaynaktan çokça uyarılma durumu ayrıca çalışılmalıdır. Çalışmamızda kolaylık olması açısından sinir hücreleri eşdeğer kabul edilmiştir. Hücrenin davranışı gerilim bağımlı kanal davranışlarına bağlı olduğundan ve bazı uyarılardaki nönlinerlik nedeniyle çözümlerde numerik çözüm yapılmak zorundadır.

1.2. Sinir Sistemi

Merkezi sinir sistemi ve çevresel sinir sistemi olarak ikiye ayrılır. Merkezi sinir sistemi vücudun bütünleşme ve kontrol merkezidir, beyin ve omurilikten ibarettir. Çevresel sinir sistemi; vücudun diğer bölümleri ve merkezi sinir sistemi arasında sinir sinyallerinin (mesaj) iletilmesi için bir araçtır. Sinir sisteminin yapısında başlıca, sinir hücresi ve glia (yardımcı) olarak isimlendirilen iki hücre tipi mevcuttur [2].

1.2.1. Sinir Hücresi

Soma, dentritler, akson ve presinaptik terminaller olmak üzere dört bölümden oluşur [4]. Sinir hücreleri; aksiyon potansiyeli (spike) olarak isimlendirilen kısa elektrik sinyalleri yardımıyla iletişim kurarlar [3].



Şekil 1.1. Soma, dentritler, akson ve presinaptik terminallerden oluşan sinir hücresinin şematik gösterimi [48].

1.2.1.1. Soma

Diğer hücelere benzer şekilde sinir hücresinde de hücrenin yaşamsal desteğini sağlayan organelleri içerir [5]. Nonliner işlem adımlarını organize eden bir “merkezi işlem birimi” gibidir. Dentritler yoluyla gelen toplam giriş, belirli bir eşiği aşarsa somada çıkış sinyali üretilir [3].

1.2.1.2. Dentrit

Hücreye bağlantılı diğer sinir hücrelerinden sinyalleri toplayan ve soma'ya ileten giriş aygıtı gibidir [5]. İki sinir hücresi arasındaki iletişim; kortikal sinir hücreleri için dentritik spine'ların ucunda bulunan akso-dentritik sinapslar yoluyla gerçekleştirilir [7].

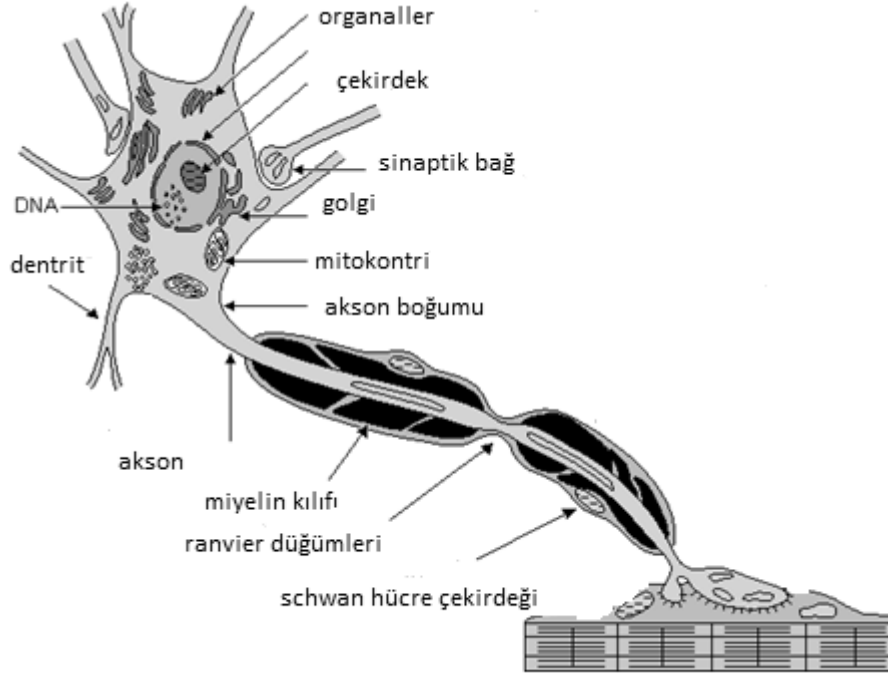
1.2.1.3. Akson

Aksoplazma olarak bilinen, elektriksel olarak uyarılabilen, hücre zarı ile çevrili, iletken bir sıvı ile dolu, uzun, silindirik bir yapı olarak tarif edilmektedir. Hücre zarının özel bir yapısı olduğu için, elektrik sinyali olan aksiyon potansiyeli akson boyunca zayıflamadan taşınabilir. İletkenlik hızı aksonun çapına ve hücre zarının yalıtkanlığına

bağlıdır [9]. Akson yalıtkan bir katman olan miyelin kılıfı tarafından çevrelenmiştir. Aksonu çevreleyen bu kılıf sürekli değildir, ara ara kesintilere uğrayan düzgün dağılmış bu kesintilere Ranvier düğümleri denilir [5]. Miyelin kılıfındaki kesintiler aksiyon potansiyelinin hızında artışa sebep olur, çünkü bu; aksiyon potansiyelinin bir düğümden diğerine geçişini sağlar [9]. Akson; oluşan sinyali diğer sinir hücresine kayıpsız taşıyan bir çıkış aygıtı gibi davranır [3].

1.2.1.4. Post-Sinaptik Terminal

Aksonun sonunda, ince dallara ayrılmış, uçları şişkin bölüm; pre-sinaptik terminal olarak adlandırılmıştır. Burada sinir hücrelerinin iletilen elemanları bulunur. Bu terminallerle sinir hücresi kendisinde bulunan bilgiyi diğer sinir hücrelerine iletir. Bu bağlantı noktalarına sinaps denilmektedir. Bilgi gönderen hücreye pre-sinaptik, bilgi alan hücreye ise post-sinaptik hücre, iletişimin kurulduğu boşluğa da sinaptik yarık denilmektedir. Presinaptik hücrenin bu bağlantısı, genellikle en yakın post-sinaptik dentritte, hücre gövdesinde veya çok nadir de olsa aksonların başlangıç bölümü ve terminal kısımlarında olur [4].

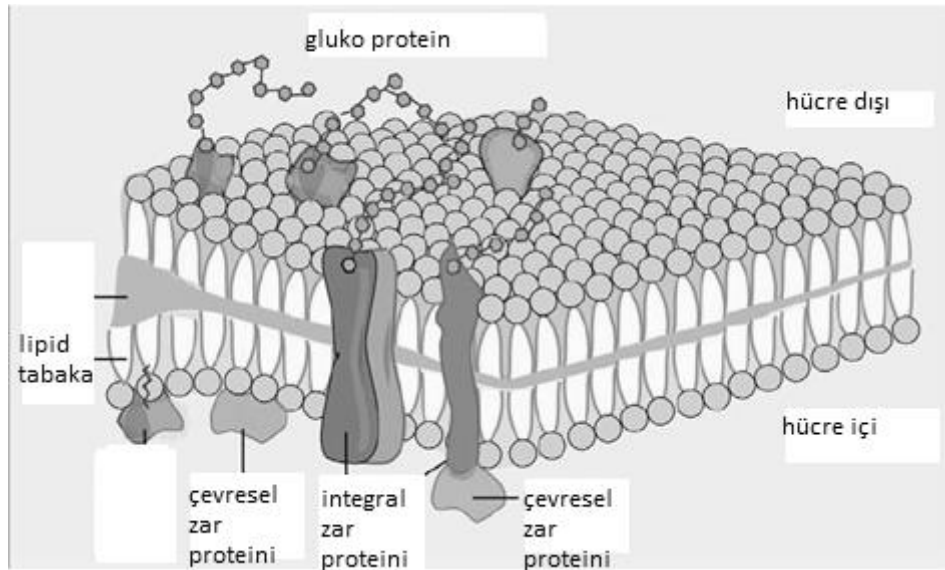


Şekil 1.2. Sinir hücresinin bölümleri [5].

Tüm sinir hücreleri; kimyasal ve elektriksel olmak üzere iki temel sinaptik iletişimden birisini kullanarak haberleşir.

1.3. Hücre Zarı

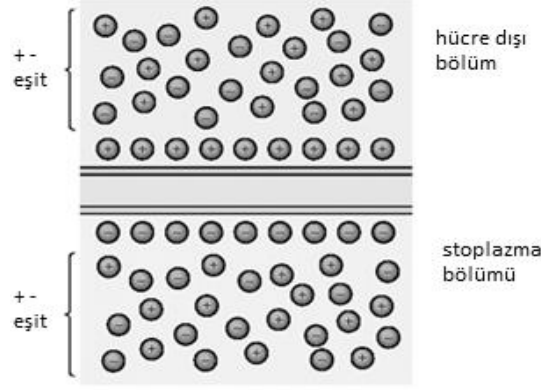
Hücre zarı (plazma zarı) Şekil 1.3'de görüldüğü gibi tamamen ince, kapalı bir yapıdır. Yapısal olarak; hücreyi harici ortamlardan tamamen sınırlamazken, içsel bileşenlerinin tamamını sınırlar. Fonksiyonel olarak; iç ve dış ortamlar arasında madde değişimini düzenler, zarın iki yüzü arasındaki iyonik asimetriyi aktif olarak korur ve hücre fonksiyonları için önemli fiziksel ve kimyasal işaretlerin hücre içine veya dışına taşınmasına aracılık eder. Hücre zarı; iyon, su ve moleküllerin tüm geçişleri üzerinde seçici kontrol görevi yapmaktadır [6]. Hücre zarından taneciklerin geçiş kolaylığının bir ölçüsü olan geçirgenlik, (permeable) zarın ve taneciğin cinsine, zarın iç dış koşullarındaki değişimlerine bağlıdır [10].



Şekil 1.3. Hücre zarının yapısı [6].

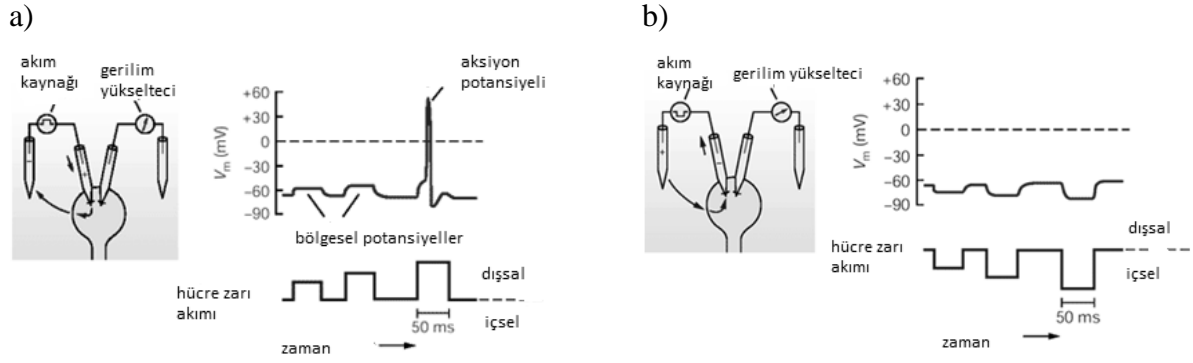
1.3.1. Zar Potansiyellerinin Oluşumu

Hücre zarı boyunca, dinlenme değerinden farklı bir elektrik potansiyele doğru değişen, hücre içine ve dışına doğru gerçekleşen akım akışlarından oluşan geçici değişimler sayesinde üretilen elektrik sinyalleri; reseptör potansiyelleri, sinaptik potansiyeller ve aksiyon potansiyelleri olarak sınıflandırılmıştır. Hücre zarındaki akım akışı iyon kanalları sayesinde gerçekleşir.



Şekil 1.4 Zar potansiyeline sebep olan, hücre zarı boyunca negatif ve pozitif yük yayılımı [4].

Dinlenme durumundaki sinir hücresi, hücre zarının dışında fazla pozitif yüke, hücre zarının içinde ise fazla negatif yüke sahiptir (Şekil 1.4). Hücre zarının iki yüzeyli lipit tabakası, iyonların difüzyonunu engellediğinden yüklerin bu dağılımı korunur ve hücre zarında, zar potansiyeli olarak isimlendirilen elektriksel potansiyelin farklılığına sebep olur. Zar potansiyeli $V_m = V_{iç} - V_{dış}$, şeklinde tanımlanmıştır. Burada $V_{iç}$ hücrenin içindeki gerilimi, $V_{dış}$ hücrenin dışındaki gerilimi temsil eder. Dinlenme durumundaki hücrenin hücre zarı potansiyeli, dinlenme zar potansiyeli olarak isimlendirilir (V_r , V_{rest} , $V_{dinlenme}$). Hücre zarı dış geriliminin sıfır olarak tanımlanması durumunda dinlenme gerilimi V_r , $V_{iç}$ 'e eşit olur. Bu değer sinir hücrelerinde genellikle -60mV, -70mV aralığındadır. Elektrik akımı; pozitif yüklü (katyonlar) ve negatif yüklü (anyonlar) iyonların hücrenin içine veya dışına taşınmasıyla akar. Akımın akış yönü geleneksel olarak net pozitif yükün hareket yönü olarak belirlenmiştir. Zar boyunca yük ayırımının bozulmasıyla polarizasyon değişir. Yük farklılığındaki azalma hücre zarı potansiyelini depolarizasyon olarak isimlendirilen daha az negatif hale getirir. Yük ayırımındaki artma ise hücre zarı potansiyelini hiperpolarizasyon olarak isimlendirilen çok daha negatif bir zar potansiyeline götürür. Depolarizasyon eşik olarak isimlendirilen kritik bir seviyeye yaklaştığı zaman, gerilim kapılı iyon kanallarının açılması ile hücre aktif bir şekilde etkiye cevap verir ve o eşikte, aksiyon potansiyeli üretilir [4].



Şekil 1.5. Sinir hücresinde; a)depolarizasyon b) hiperpolarizasyon [4].

1.3.2. Nernst Potansiyeli ve Dinlenme Potansiyeli

Her bir iyon türünü hücre zarı iyon kanallarına doğru iten; konsantrasyon ve elektrik potansiyel eğimi (gradiend) şeklinde iki güç vardır. İyonlar önce konsantrasyon eğimi ile yayılır. Örneğin K^+ iyonları hücrenin dışına çıkmak ister, çünkü K^+ iyonlarının sayısı hücrenin içinde dışına göre çok çok daha fazladır.

Hücre zarı yüzeyinin zıt yüzlerindeki pozitif ve negatif yüklerin toplamı, hücre zarında bir elektrik potansiyel eğimi oluşturur. Buna hücre zarı potansiyeli denilir. Bazı noktalarda denge olduğundan; konsantrasyon eğimi ve elektrik potansiyel eğimi eşit kuvvetle zıt yönlü güç sarfeder ve zardan geçen net akım sıfır olur. Böyle bir denge potansiyeli; (1.1) eşitliğinde görüldüğü gibi iyonik türlere ve Nernst denklemi ile verilen değişkenlere bağlıdır [11].

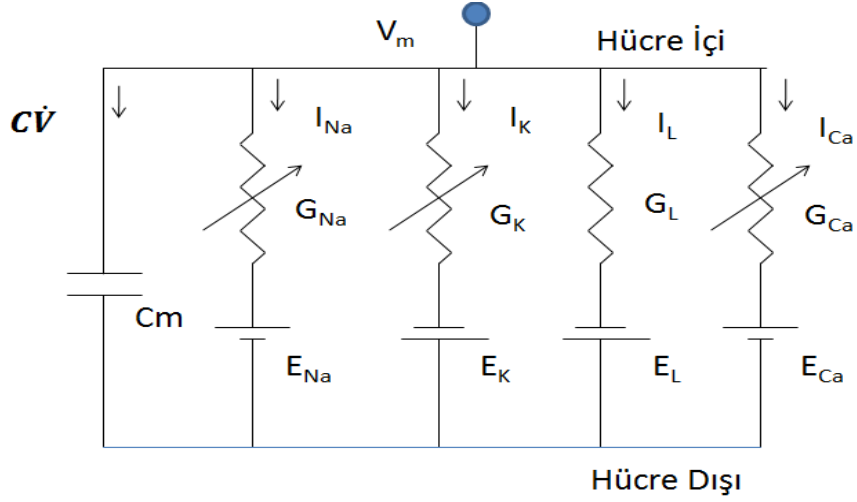
Tablo 1.1. Dinlenme durumundaki hücre zarında, önemli iyonların dağılımı ve denge potansiyelleri (mürekkep balığı dev aksonunda, $T=20^{\circ}\text{C}$ 'de denklem1.1. den hesaplanmıştır) [4].

İyon Türü	Stoplazmadaki Konsantrasyon (mM)	Hücre dışı sıvıdaki konsantrasyon (mM)	Denge Potansiyeli (mV)
Potasyum (K^+)	400	20	-75
Sodyum (Na^+)	50	440	+55
Klor (Cl^-)	52	560	-60
Organik İyonlar (A^-)	385	-	-

$$E_{ion} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[Ion]_{dış}}{[Ion]_{iç}} \quad (1.1)$$

Burada; $[Ion]_{iç}$ ve $[Ion]_{dış}$ hücrenin içinde ve dışındaki iyon konsantrasyonu, R ; evrensel gaz sabiti ($8,315 \text{ J}/(\text{K}^\circ \cdot \text{mol})$), T ; Kelvin derece türünden sıcaklık, ($\text{K}^\circ = 273,16 + \text{C}^\circ$), F ; Faraday sabiti ($96480 \text{ coulombs/mol}$), z ; iyon değeri, (örneğin Na^+, K^+ için $z=1$, Cl^- için $z=-1$, Ca^{2+} için $z=2$) şeklindedir [11].

Bir çok hücre zarı farklı iyon kanalları içerir. Şekil 1.6'da hücre zarı parçasının eşdeğer devresi verilmiştir. Burada $I_{Na}, I_{Ca}, I_K, I_{Cl}$ iyon kanal akımları, $E_{Na}, E_{Ca}, E_K, E_{Cl}$ iyon türüne göre denge potansiyeli, C zar kapasitansı, $g_{Na}, g_{Ca}, g_K, g_{Cl}$ iyon kanal iletkenlikleri şeklinde modellenmiştir.



Şekil 1.6. Hücre zarı parçasının eşdeğer devre modeli [11].

Şekil 1.6'daki elektrik devrenin kirchhoff düğüm denklemleri çözümünden;

$$C \frac{dV_m}{dt} = -I_{Na} - I_{Ca} - I_K - I_{Cl} \quad (1.2)$$

$$C \frac{dV_m}{dt} = -G_{Na}(V_m - E_{Na}) - G_{Ca}(V_m - E_{Ca}) - G_K(V_m - E_K) - G_{Cl}(V_m - E_{Cl}) \quad (1.3)$$

(1.3) eşitliğinde dinlenme durumu için; $I = 0$ ve $\frac{dV_m}{dt} = 0$ olacağından, (net akım akışı sıfır olur ve gerilim değişimi olmaz) yeniden düzenlenirse sonuç ifadesi;

$$V_r = \frac{G_{Na}E_{Na} + G_{Ca}E_{Ca} + G_K E_K + G_{Cl}E_{Cl}}{G_{Na} + G_{Ca} + G_K + G_{Cl}} \quad (1.4)$$

(1.4) eşitliği hücre zarı dinlenme gerilimidir. Hücre dinlenme durumundayken Na^+ , Ca^{2+} kanallarının iletkenlikleri nispeten düşük olduklarından V_r dinlenme gerilimi E_K ve E_{Cl} 'ye yakındır. Bu durumda zar gerilimi V_m , dinlenme gerilimidir. Aksiyon potansiyelinin yukarıya doğru yükselişi süresince Na^+ , Ca^{2+} iletkenlikleri çok büyük olur. V_r , E_{Na} civarlarında değer alacaktır ve V_m , V_r 'yi yakalamaya çalışacağından artacaktır [11].

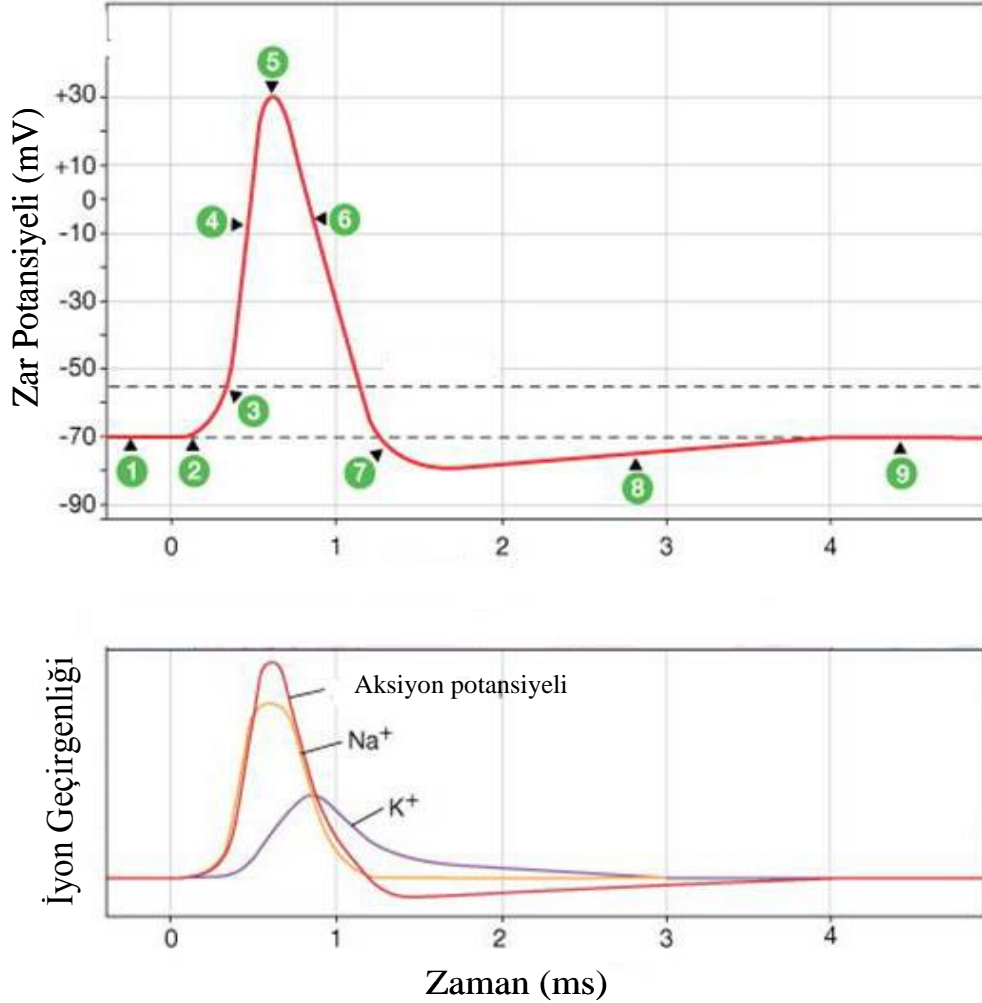
1.4. Aksiyon Potansiyeli

Hücre zarı aksiyon potansiyelinin bilinen şekli mürekkep balığı aksonundan, Alan Hodgkin ve Andrew Huxley tarafından ölçülmüştür. Aksiyon potansiyeli esnasında; hücre zarı potansiyelinin, pozitif değerlere çıktığı depolarizasyon, sonrasında dinlenme potansiyelinin altına düştüğü hiperpolarizasyon ve son olarak hücrenin dinlenme gerilimine döndüğü durumları gözlemlemişlerdir [13].

Aksiyon potansiyeli; Na^+ ve K^+ Nernst potansiyelleri E_{Na} , E_K arasında ileri ve geri salınım yaptırabilen gerilim kapılı iyon kanalları ile anlaşılabilir. K^+ iyonunun geçirgenliği çok çok yüksek olduğundan dinlenme zar gerilimi $E_K = -65mV$ 'un biraz üzerindedir. Sodyum potansiyeli $E_{Na} = 50mV$ civarlarında olduğundan, yeterince Na^+ kanalı açıldığında sodyum geçirgenliği hakim olur ve gerilim E_{Na} 'ya yaklaşır. Aksiyon potansiyeli gerilim-kapılı Na^+ kanallarının açılması ile başlatılır. $-70mV$ civarındaki dinlenme geriliminde Na^+ kanallarının neredeyse tamamı kapalıdır. Na^+ kanallarının aktivasyonu için $-35mV$ 'luk bir değer yeterlidir. Uyarı; zar gerilimini yükseltirse Na^+ kanalları açılır ve Na^+ kanalların içinden geçerek hücre içine girer. Yeterince Na^+ kanalı açıldığı zaman, içsel Na^+ akımı dışsal K^+ akımından üstün olur. Gerilim E_{Na} 'ya doğru taşınmaya başlar. Uyarı kesildiğinde hücre içinde Na^+ bulunuyorsa gerilim taşındığı pozitif yönde tutulacak ve daha çok Na^+ kanalı açılacaktır.

Şekil 1.7-b'de görüldüğü gibi; Gerilim aktivasyon kapılı sodyum kanallarında taşınan Na^+ iyonları aksiyon potansiyelinin yükselme fazından sorumludur. Gerilim aktivasyonlu kapılar, Na^+ kanallarının aktivasyonu ve inaktivasyonundan, dinlenme potansiyelini üreten K^+ kanallarının aktivasyonundan sorumludur. Bu ikisi beraber çalışarak aksiyon potansiyelini başlatır, sonlandırır ve zar gerilimini E_K civarlarında bir değere repolarize ederler. İlave K^+ kanallarının açılması K^+ 'un Na^+ ya göre geçirgenlik

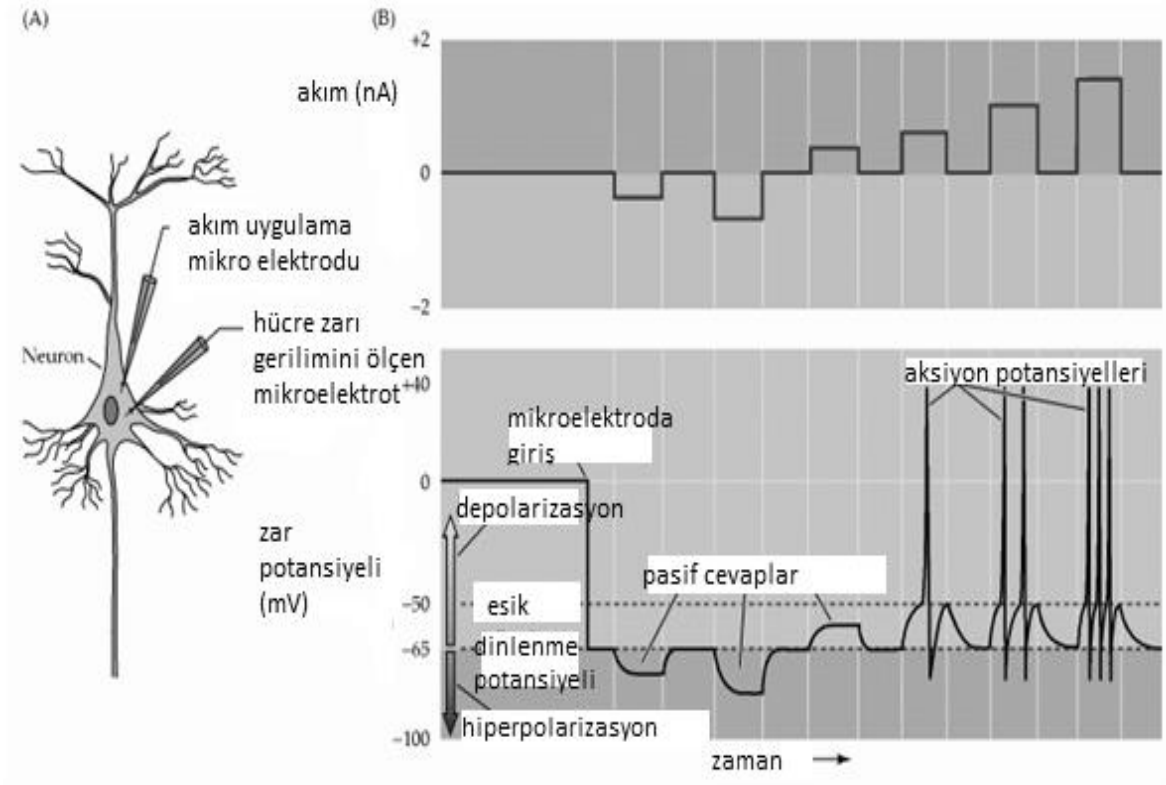
oranını dinlenme değerinden çok daha büyük bir noktaya taşır ve ardından zar potansiyelini E_K 'ya yakın dinlenme gerilimine taşır. Negatif zar potansiyeline dönüş, gerilim kapılı K^+ kanallarını kapatır, böylece zar potansiyeli, dinlenme durumuna geri dönebilir. Aksiyon potansiyelinde toplam üç belirgin gerilim-bağımlı kanal davranışı vardır. Na^+ kanal aktivasyonu, Na^+ kanal inaktivasyonu ve K^+ kanal aktivasyonu [12].



Şekil 1.7. Aksiyon potansiyeli ve zarın iyon geçirgenliği. 1) Dinlenme zar potansiyeli; 2) depolarizasyon uyarımı; 3) Eşik seviye voltajı, voltaj kapılı sodyum kanallar açılır ve sodyum hücre içine girer, potasyum kanalları yavaş bir şekilde açılmaya başlar; 4) Hızlı bir şekilde sodyum iyonları hücre içerisine girer ve hücre depolarize olur; 5) Sodyum kanalları kapanır ve daha yavaş potasyum kanalları açılır; 6) Potasyum iyonları hücre dışına doğru akar; 7) Potasyum kanalları hala açıktır; 8) Potasyum kanalları kapanır fakat sızıntı kanallarından potasyum iyonları hücre içine girer [45].

Şekil 1.8'de hücreye dışarıdan uygulanan çeşitli akım değerlerine karşılık oluşan zar

potansiyeli gösterilmiştir. Uygulanan akımın genliğinin üretilen aksiyon potansiyellerine etkisi gösterilmiştir.



Şekil 1.8. a) Birisiyle hücre zarı gerilimini ölçmek ikincisiyle hücreye akım uygulamak üzere iki mikro elektrot hücre içine daldırılmıştır. b) Hücreye gerilim ölçmek için daldırılan elektrot hücre dinlenme durumundayken negatif bir gerilim okur. Sinir hücresi zarına akım ileten mikro elektrot yardımıyla değişik akımlar uygulanmıştır. Küçük depolarizasyon akımıyla uyarılan hücrede sadece pasif cevaplar oluşurken, bir eşiği aşan veya karşılayan hücre zarı potansiyeline sebep olan depolarizasyonlar aksiyon potansiyelleri uyandırır [20].

1.5. İyon Kanalları

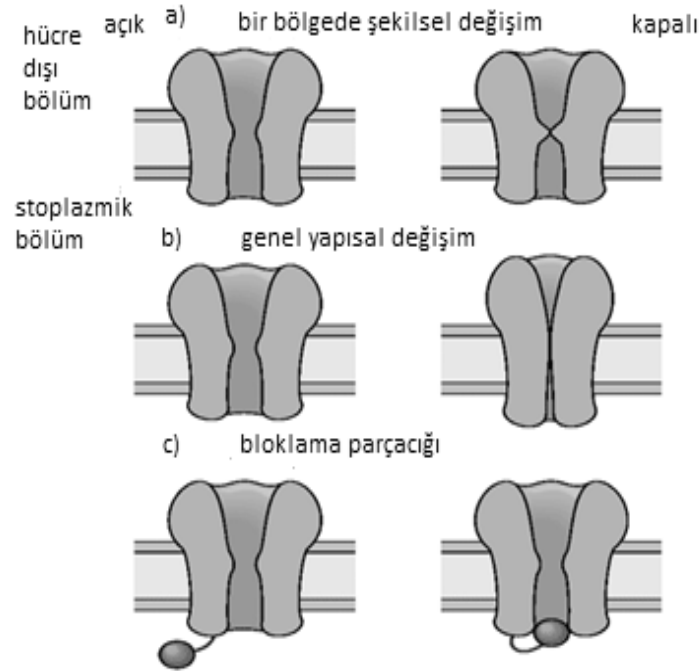
Konsantrasyon ve elektro-kimyasal eğime (gradient) göre iyon geçişlerine izin veren, küçük gözenek şeklinde hücre zarı proteinleridir. Hücre zarı boyunca dağılmış olan iyon kanalları, hücre zarını karşıdan karşıya geçen iyonların düzenli hareketine izin verir ve hücrel sinyalleme süreçlerini, organizmanın normal şartlarının devamlılığını korumayı sağlar. İyon kanalları çeşitli bilgisel girişlere karşılık, mekanik, gerilim (potansiyel) eğimi, içsel ve dışsal kimyasal sinyalleri içeren belirgin şekilsel (konformasyonel) geçişlere uğrayan proteinlerdir [15].

Tablo 1.2. İyon kanal çeşitleri ve geçişine izin verdiği iyonlar [17].

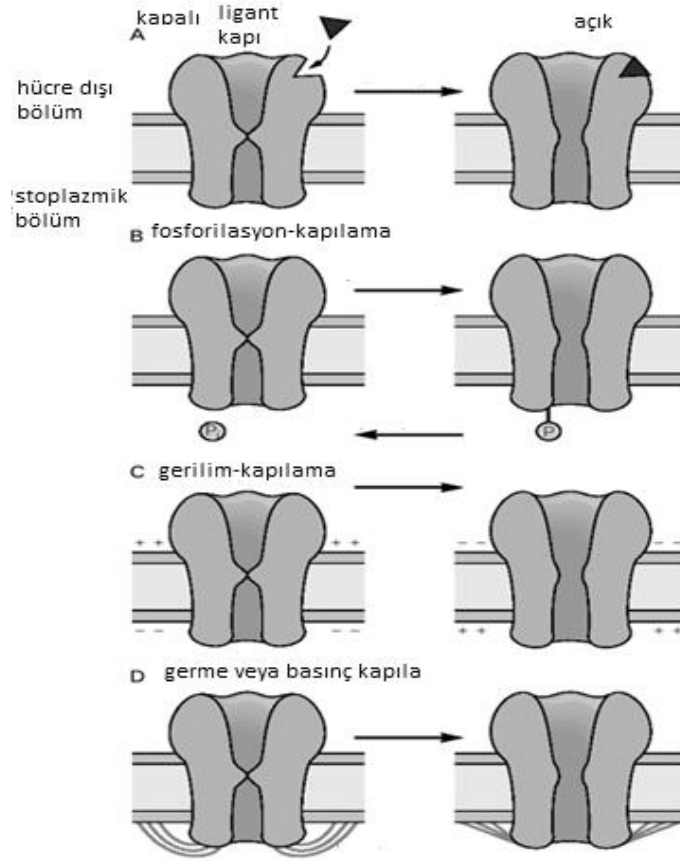
İsim	Geçirgen Maddesi
Gerilim-Kapılı Kanallar	
Sodyum	Sodyum
Geciktirilmiş Doğrultucu	Potasyum
Hızlı Geçiş	Potasyum
İçsel Doğrultucu	Potasyum
Kalsiyum	Kalsiyum
Klorid	Klorid
Ligant-Kapılı Kanallar	
Kalsiyum- Aktivasyonlu Potasyum	Potasyum
ATP- Aktivasyonlu Potasyum	Potasyum
NikotinikAsetilkolin Algılayıcı	Sodyum, Potasyum, Kalsiyum
Uyarıcı AA(NMDA) Algılayıcı	Sodyum, Potasyum, Kalsiyum
Uyarıcı AA(NMDA-olmayan) Algılayıcı	Sodyum, Potasyum
Serotonin Algılayıcı	Potasyum
Glisin Algılayıcı	Klorid
GABA Algılayıcı	Klorid
Mekaniksel Kapılı Kanallar	
Saç Hücresi Mekaniksel Algılayıcılar	Katyonlar
Sitres Kapılar	Katyonlar

Kenneth Cole ve Howard Curtis yaptıkları deneylerde aksiyon potansiyeli sürecinde hücre zarı iyon iletkenliğinin önemli oranda değiştiğini gözlemlemiştir. Bu bulgu hücre zarındaki iyon kanallarındaki akıştan aksiyon potansiyelinin etkilendiğinin ilk delilidir. Alan Hodgkin ve Bernard Katz yaptıkları deneylerde, harici Na^+ konsantrasyonu azaldığında, aksiyon potansiyeli genliğinin arttığını, yani Na^+ 'un içeriye akmasının aksiyon potansiyelinin yükselen fazından sorumlu olduğunu keşfemiştir. Elde ettikleri veriler daha sonra K^+ ilektenliğinin artmasının aksiyon potansiyelinin düşme fazından sorumlu olduğunu göstermiştir.

Hodgkin-Huxley Modeli; elektriksel olarak uyarılabilir mürekkep balığı dev aksonunun, gerilim ve zaman bağımlı sodyum ve potasyum iletkenlikleri ile bağlantılı özelliklerini ortaya koymuştur [17]. Na^+ akımlarının karakteristiğini; Na^+ iyon kanalının üç özdeş aktivasyon (m^3), birinin inaktivasyon kapısının (h) olması ve K^+ akımlarını ise; K^+ iyon kanalının dört özdeş aktivasyon kapısının olmasıyla (n^4) açıklamıştır. Bu kapıların her birinin diğerinden bağımsız olarak çalışması m^3h ve n^4 formlarını oluşturmuştur. Hodgkin ve Huxley kanalların gözeneklerinin içindeki kapıların; iyon kanallarının açılma ve kapanmasına aracılık ettiğini saptamışlardır. Kanalın iyon iletebilmesi için dört kapının da açık olması gerektiğini ortaya koymuşlardır [18].



Şekil 1.9. İyon kanallarının açılma ve kapanmaları için üç fiziksel model. a) Kanalların bir bölgesinde yerel, şekilsel bir değişim olur. b) Kanalların uzunluğu boyunca genel olarak yapısal değişim meydana gelir. c) Bloklama parçacığı, kanal dudaklarının içine ve dışına asılır [4].

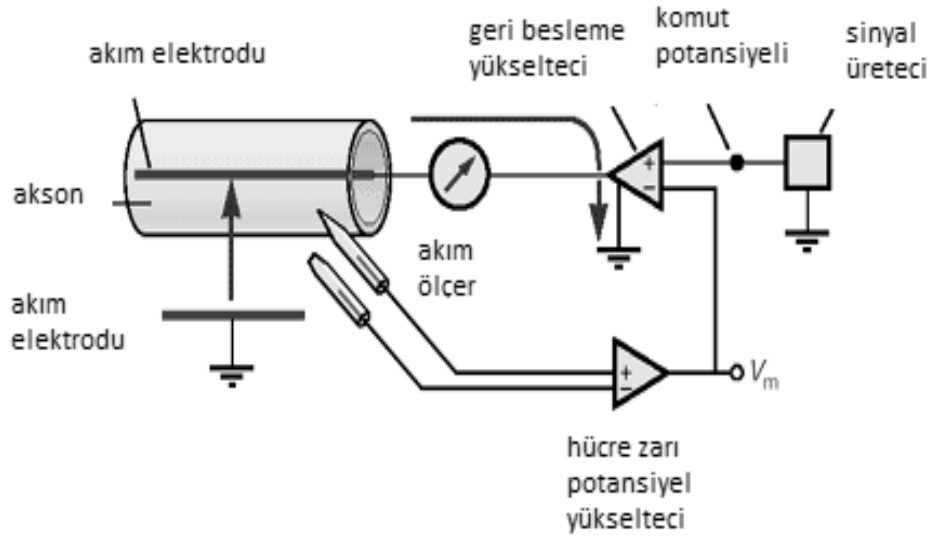


Şekil 1.10. İyon Kanallarının açılma ve kapanmalarından sorumlu olan birkaç uyarı türü vardır. a) Ligant algılayıcılarına tutunduğu zaman açılan Ligant-kapılı kanallar. b) Protein kontrollü kanallar. c) Gerilim-bağımlı kanallar. d) Kapılama için gerekli enerjisini mekaniksel güçten alan germe veya basınç kontrollü kanallar [4].

1.6. Gerilim Kenetlemesi

Gerilim kapılı iyon kanalları hücre zarı potansiyelindeki değişimlerle rastgele bir şekilde sürekli olarak açılır veya kapanır. Fakat gerilim-kenetleme, hücre zarı potansiyelinin etkisinden hücre zarı akımında meydana gelen değişimleri engeller (Şekil 1.11). Gerilim kenetleme tekniği; hücre zarı gerilimini daha önceden belirlenmiş bir seviyede sabitleme şeklindedir. Bu teknik; bir tek iyon türünün, hücre zarının iletkenliği üzerinden, hücre zarının potansiyelindeki değişimlere etkisinin ölçülmesini sağlar. Gerilim kenetleme negatif geri besleme sistemidir. Hücre içi ve dışına bağlanan iki elektrotla ölçülen hücre zarı gerilimi, belirlenen bir komut gerilim (set değeri) ile karşılaştırılır. Komut gerilimi, hücre zarından geçirilen akımlarla, hücreyi depolarize edecek şekilde,

önceden belirlenen gerilim seviyelerine hızlıca adımlandırılan değerlerdir. Bu depolarizasyonlar; gerilim kapılı Na^+ ve K^+ kanallarını açar. Sonuçta hücre zarı boyunca oluşan Na^+ ve K^+ hareketi zar potansiyelini değiştirir. Gerilim kenetleme duruma müdahale ederek zar potansiyelini istenilen seviyede tutar. Uygun düzeyde, bir depolarize gerilim adımına karşılık, Na^+ kanalları açılır. Bu durumda iyonların elektro kimyasal gücünün bir sonucu olarak Na^+ iyonları açılan kanallar boyunca akar ve bir içsel iyonik akım oluşur. Bu iyonik akış; hücre zarının içindeki pozitif yükü artırıp dışındaki pozitif yükü azaltarak zarı depolarize eder.



Şekil 1.11. Gerilim kenetleme elektrik devresi. Hücre zarı potansiyeli bir osilaskop üzerinde gösterilmiş ve aynı zamanda "geri besleme" amplifikatörünün bir bacağına beslemiştir. Bu amplifikatör iki girişe sahiptir; birisi hücre zarı potansiyeli (V_m), diğeri -komut potansiyeli içindir. Geri besleme amplifikatörü komut potansiyelinden zar potansiyelini çıkartır. İki sinyal arasındaki herhangi bir fark, geri besleme amplifikatöründe birkaç bin kat büyütülür ve amplifikatörün çıkışı, akson boyunca yerleştirilmiş akım elektroduna bağlanmıştır [4].

Gerilim kenetleme; hücreden pozitif yükleri eş zamanlı olarak geri alarak ve harici çözelti içinde biriktirerek bu sürece müdahale eder. Gerilim farkı, bu farkı otomatik olarak indirgeyen bir denetleyiciyi aktif eder. Böylece hücre zarı gerilimi tam olarak komut gerilim değerini takip eder (Şekil 1.11) [4].

1.7. Sinir Hücrelerinin Modellenmesi

Sinir hücresi davranışlarının üretilmesinden sorumlu biyofiziksel mekanizmalar hakkında oldukça fazla şey bilinmektedir. Bu, sinir hücresi modeli kurmak için yeterli bir temel oluşturmuştur. Modeller; çok kapsamlı bağlantılardan oluşan ağları oldukça basit bir şekilde şekillendirebilmek için oluşturulmaktadır. Bu amaçla Topla-ve-ateşle model, Fitz Hugh Naguma Model, Hodgkin-Huxley model, gibi bir çok aritmetik model tanımlanmıştır [8].

1.7.1. Topla ve Ateşle Model

Sinir hücresi modellerinde; aksiyon potansiyellerinden sorumlu olan biyolojik mekanizmaların, modelde tam olarak karşılık bulması zorunlu değilse, simülasyonlar büyük ölçüde hızlandırılabilir ve basitleştirilebilir. Topla ve ateşle model en basit hücre modellerindedir ve sadece eşik altı hücre zarı potansiyel dinamiklerini modelleyen çok basit işlemler için kullanılmaktadır. Basit olmasına rağmen sinir hücresi aktivitelerinin tanımlanmasında, hala oldukça kullanışlı bir modeldir. Bu modellerin en basit versiyonunda tüm aktif hücre zarı iletkenlikleri, sinaptik girişler iptal edilmiş, tüm zar iletkenlikleri tek bir pasif sızıntı ifadesiyle modellenmiştir $i_m = \bar{g}_L(V - E_L)$. Model, hücre zarı gerilimindeki küçük değişimleri ve sinir hücresi iletkenliklerini, tüm alt eşik değerleri için yaklaşık sabit kabul eder. Model birbirine paralel kondansatör ve dirençten oluşan bir elektrik devresi gibi davranır. Şekil 1.12-a'daki modelin hücre zarı gerilimi;

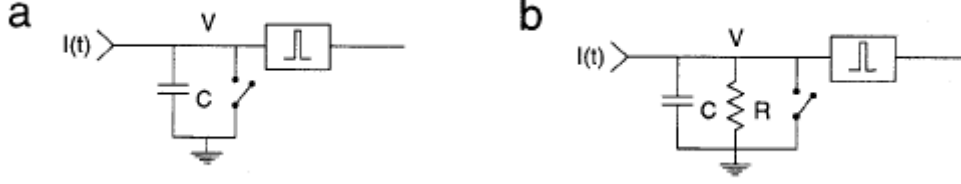
$$C_m \frac{dV_m}{dt} = -i_m + \frac{I_e}{A} \quad (1.5)$$

Pasif topla-ve-ateşle modelin temel denklemi (1.6) bağıntısındaki gibidir.

$$\tau_m \frac{dV_m}{dt} = E_L - V + R_m I_e \quad (1.6)$$

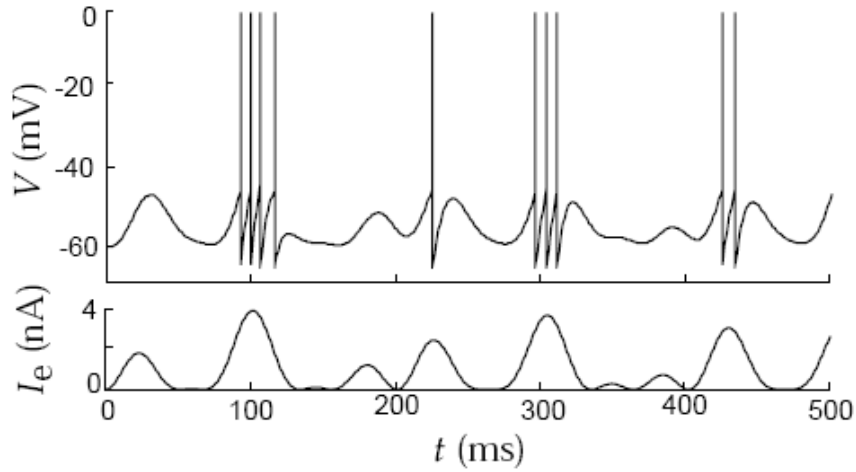
Modele göre sinir hücresinin bir aksiyon potansiyeli ateşleyebilmesi için; V_m geriliminin V_{th} eşik değerine ulaşması gerekir. Aksiyon potansiyeli üretildiğinde gerilim değeri V_{reset} değerine ulaşır. Denklemde I_e değeri sıfır olduğu zaman hücre zarı gerilimi τ_m zaman

sabitiyle E_L değerine doğru exponansiyel olarak dinlenme durumuna geçer. Bu durumda modelin dinlenme zar gerilimi E_L 'dir [8].



Şekil 1.12. a) ve b) de sinir hücresi, tek uzamsal bölme indirgenmiştir (nokta model). Toplam sinaptik giriş $I(t)$ akımıyla tanımlanmıştır [21].

Bu tek hücre modelleri hücre zarı davranışını kavramsallık açısından ayrık iki bölüme ayırır; girişlerin toplanması ve ani bir “ateşleme” (Şekil 1.12-a,b). Hücre gerilimi sıfırdan başlar, sinaptik girişe göre artar veya azalır. Gerilim belirli bir eşik kazandığı zaman (V_{th}) hücre aniden bir çıkış pulsi ateşler ve sonra gerilim baştaki konumuna geri gelir. Sabit DC giriş akımı ile giriş akımına bağlı oranlarda düzenli çıkış pulsleri üreten, dinlenme osilatörü veya akım ferkans dönüştürücüsü gibi davranır.



Şekil 1.13 Zaman değişkenli bir elektrot takımıyla sürülen pasif topla ve ateşle model için üstteki şekil zar potansiyeli, alttaki şekil sürme akımıdır. Zar bir eşik gerilimi kazanır kazanmaz hücre zarı aksiyon potansiyelleri oluşturur [8].

1.7.2. Fitz Hugh-Naguma Modeli

Bu modelde; Hodgkin-Huxley denklemlerinden daha basit, fakat niteleyici özelliklerin çoğunu barındıran, önemli değerlerin var olduğu denklem sistemleri çalışması mevcuttur. Temel olarak Fitz Hugh-Naguma denklemleri, Hodgkin-Huxley hızlı-yavaş evre düzleminin temel davranışını içerir ve Hodgkin-Huxley modelin basitleştirilmiş bir şeklidir. Böylece Fitz Hugh-Naguma modeli birisi hızlı (v) birisi yavaş (ω) iki değişkene sahiptir. Hızlı değişken kübik uyarma değişkeni olarak isimlendirilir. Yavaş değişken ise, geri kazanma değişkeni olarak isimlendirilir [22].

1.7.3. Hodgkin-Huxley Modeli

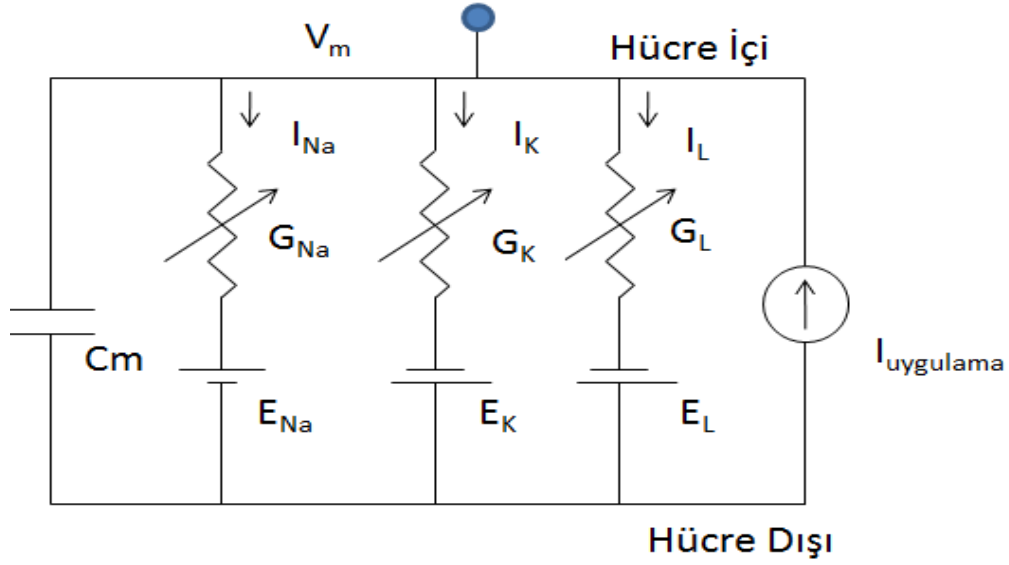
1952 yılında Hodgkin ve Huxley mürekkep balığı aksonu içinde, sinir hücresi iletkenlikleriyle ilgili; kapsamlı sayısal deney sonuçlarını gerçekleştirmek için gerilim kenetleme metodunu kullanmış ve sonuçlarını özetleyen ve organize eden diferansiyel denklem çözümleri ortaya koymuştur [23].

Hodgkin ve Huxley gerçekleştirdikleri deneylerde üç farklı tip iyonik akım tanımlamıştır; sodyum, Na^+ , potasyum K^+ ve başlıca Cl^- iyonlarından oluşan sızıntı akımı. Bu deneyler doğrultusunda Şekil 1.14'de görülen elektriksel devre modelini oluşturmuşlardır. Modelde yarı geçirgen hücre zarı, hücre içindeki sıvıyla hücre dışındaki iletken sıvıyı birbirinden ayıran bir yalıtkan gibi davrandığından modelde kondansatör olarak düşünülmüştür. Hücreye dışarıdan I_{uyg} akımı uygulanırsa; kapasitör üzerindeki yüklere eklenerek ilave edilir, veya hücre zarı boyunca kanallardan sızır [24].

Hücre zarı parçasında elektrik yükünün korunumu durumundan; dışarıdan uygulanan I_{uyg} akımı, kapasitör akımı I_{Cm} ve iyon kanalları toplam akımı I_k şekline ikiye ayrılır.

$$I_{uyg}(t) = I_{Cm}(t) + \sum_k I_k(t) \quad (1.7)$$

Burada toplam ifadesi tüm iyon kanallarının etkisini ifade etmektedir. Standart Hodgkin- Huxley modelde üç tip iyon kanalı vardır. Bunlar; Na^+ , K^+ ve sızıntı kanalıdır. C_m ; zar kapasitörü ($C_m = Q/V$). Q ; kapasitör içindeki yük, V ; kapasitör üzerindeki gerilimi ifade edece şekilde, kapasitör akımı $I_{Cm} = C dV_m/dt$ şeklinde bulunarak (1.7) bağıntısında yerine yazılacak olursa;



Şekil 1.14. Hodgkin–Huxley temel sinir hücresi modeli [3].

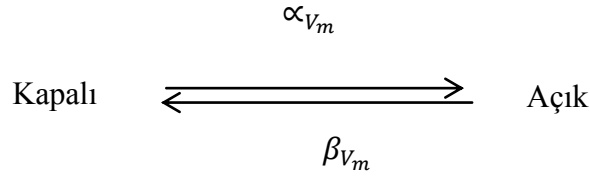
$$C_m \frac{dV_m}{dt} = -\sum_k I_k(t) + I_{uygulama}(t) \quad \text{veya} \quad C_m \frac{dV_m}{dt} = -I_{iyon} + I_{uygulama}(t) \quad (1.8)$$

şeklinde ifade edilir. Biyolojik koşullarda; V_m hücre zar gerilimi ve $\sum_k I_k$ hücre zarı boyunca geçen akımların toplamıdır. Tüm kanallar, dirençleri veya eşdeğer olan iletkenlikleriyle karakterize edilmiştir. Sızıntı kanalları; gerilim-bağımsız iletkenlikle tanımlanmıştır; $G_L = 1/R_L$. Diğer kanalların iletkenlikleri gerilim ve zaman bağımlıdır [3]. Hodgkin–Huxley modeli; eş potansiyelli bir bölmede üç iyonik akımla tanımlanmış bir hücre zarı denkleminde dayalıdır. Modelde düğüm denkleminde;

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = -G_L \cdot (V_m - E_L) - G_{Na}(V_m) \cdot (V_m - E_{Na}) - G_K(V_m) \cdot (V_m - E_K) + I_{uygulama}(t) \quad (1.9)$$

Hodgkin–Huxley modelinden, iletkenlikler $G_{Na}(V_m)$ ve $G_K(V_m)$, hücre zarı gerilimi V_m 'ye bağlıdır. Hücre zarı içinde ve dış yüzeyinde bulunan yüklerin içeriye ve dışarıya taşınımının gerilime bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu taşınımın iyon kanallarının içinde bulunan bağımsız kapılar sayesinde olduğu şeklinde yorumlanmıştır. İyon kanalları bu kanal kapıları sayesinde rastlantısal bir şekilde açılır ve kapanır. Kanalın açık durumdan kapalı duruma veya kapalı durumdan açık duruma geçişi bu kapılar sayesinde gerçekleşir. Bir kapının açık ve kapalı durumları arasındaki geçişler $\alpha(V_m)$ ve $\beta(V_m)$ oran sabitleri ile tanımlanmıştır. Birimleri 1/sn dir. $\alpha(V_m)$ kapalı durumdan açık duruma geçişlerin sayısı,

$\beta(V_m)$ açık durmdan kapalı durma geçişlerin sayısını ifade etmektedir.



Burada bir aktivasyon kapısının açık olma olasılığı m ise, kapalı olma olasılığı $(1 - m)$ dir. Kapının kapalı olması durumunda kanaldan akım akmaz. Bu durumu ifade eden kinetik denklem 1.10'da gösterilmiştir. Aynı durum h ve n kapıları içinde geçerlidir.

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V_m)(1 - m) + \beta_m(V_m) m \quad (1.10)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V_m) (1 - h) + \beta_h(V_m) h \quad (1.11)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V_m) (1 - n) + \beta_n(V_m) n \quad (1.12)$$

İletkenlik; m 'in bazı fonksiyonlarına orantılı olmalıdır. Mürekkep balığı aksonundaki gibi Hodgkin ve Huxley Na^+ ve K^+ akımlarının doğrusal olmayan davranışlarını keşfetmiştir.

$$G_{Na} = \bar{G}_{Na} m^3 h \quad (1.13)$$

$$G_K = \bar{G}_K n^4 \quad (1.14)$$

1.13 ve 1.14 denklemlerindeki \bar{G}_{Na} , \bar{G}_K , sırasıyla Na^+ ve K^+ kanallarının maksimum iletkenlik değerlerini ifade eder.

İyon kanalının kapılarını açarak depolarizasyonu organize eden m ve n 'nin $\alpha(V_m)$ ve $\beta(V_m)$ oran sabitleri Aktivasyon olarak isimlendirilen bir işlem yaparlar. Diğer taraftan h 'nin oran sabitleri kapıyı kapayarak depolarizasyonu organize ettiğinden İnaktivasyon olarak isimlendirilen bir işlem yaparlar. Hodgkin ve Huxley'in deneyleri üç özdeş aktivasyon kapısı m^3 ve tek bir inaktivasyon kapısı h 'nin Na^+ akımlarının karakteristiğini açıklamak için yeterlidir. Mürekkep balığı aksonu K^+ akımları inaktivasyona sahip değildir ve bağımsız dört aktivasyon kapısı ile tanımlanmıştır (n^4). Buraya kadar ki

adımların hepsi bir araya getirilirse Hodgkin–Huxley eşitliği olarak isimlendirilen aşağıdaki diferansiyel denklem takımı yazılabilir;

$$C \frac{dV_m}{dt} = -G_L(V_m - E_L) - \bar{G}_{Na}m^3h(V_m - E_{Na}) - \bar{G}_Kn^4(V_m - E_K) + I_{uyg}(t) \quad (1.15)$$

Deneysel verilere uygun oran sabitleri Hodgkin-Huxley model için aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır. Başlangıçta dinlenme gerilimi $V_r = 0mV$ alınarak çalışılmıştır. Daha sonraki çalışmalar neticesinde $V_r = -65mV$ şeklinde olduğu görülmüştür [25].

$$\alpha_m = \frac{-0.1(V_m - V_r - 25)}{\exp[-(V_m - V_r - 25)/10] - 1} \quad V_r - V_m > 24.99 \text{ ise} \quad (1.16)$$

$$\alpha_m = \frac{-1}{\exp[-(V_m - V_r - 25)/10]} \quad V_r - V_m \leq 24.99 \text{ ise} \quad (1.17)$$

$$\beta_m = 4(\exp[-(V_m - V_r)/18]) \quad (1.18)$$

$$\alpha_h = 0.07(\exp[-(V_m - V_r)/20]) \quad (1.19)$$

$$\beta_h = \frac{1}{1 + \exp[-(V_m - V_r - 30)/10]} \quad (1.20)$$

$$\alpha_n = \frac{0.01(V_m - V_r - 10)}{1 + \exp[-(V_m - V_r - 10)/10]} \quad V_r - V_m > 9.99 \text{ ise} \quad (1.22)$$

$$\alpha_n = \frac{0.1}{\exp[-(V_m - V_r - 10)/10]} \quad V_r - V_m \leq 9.99 \text{ ise} \quad (1.22)$$

$$\beta_n = 0.125(\exp[-(V_m - V_r)/80]) \quad (1.23)$$

$$m_\infty(V_m) = \alpha_m(V_m) / (\alpha_m(V_m) + \beta_m(V_m)) \quad (1.24)$$

$$h_\infty(V_m) = \alpha_h(V_m) / (\alpha_h(V_m) + \beta_h(V_m)) \quad (1.25)$$

$$n_\infty(V_m) = \alpha_n(V_m) / (\alpha_n(V_m) + \beta_n(V_m)) \quad (1.26)$$

Burada m_{∞} ; Na^+ akımının kararlı-durum aktivasyonu h_{∞} ; Na^+ akımının kararlı-durum inaktivasyonu h_{∞} ; K^+ akımının kararlı-durum aktivasyonudur. Denklem 1.15'de m,n,h yerine bu değerler kullanılacaktır.

E_{Na} , E_K , E_L parametreleri denge potansiyelleridir [3]. Hodgkin–Huxley modelde, bu değerleri denklem 1.1 Nernst bağıntısı ile elde edilir. Denklem 1.1'den $T = 6.3^{\circ}C$ için tablo 1.3'deki hücre içi ve dışı iyon konsantrasyonları için hesaplandığında çalışmamızda kullandığımız değerler elde edilmektedir. Hücre içi ve dışı iyon konsantrasyonunun etkisi ayrıca çalışılması gereken bir konudur. Biz çalışmamızda bu parametreleri sabit kabul ettik. Bu değerlere bağlı olarak, dinlenme gerilim değerleri; sodyum, $E_{Na} = 50mV$, potasyum $E_K = -77mV$ ve sızıntı gerilimi $E_L = -54.4mV$ olarak kullanılmıştır.

Tablo1.3. Çalışmamızda kullandığımız Hodgkin–Huxley modelde iyon konsantrasyonu ve ona bağlı denklem 1.1'le hesaplanan iyon denge potansiyeli değerleri [3].

x	Hücre içi mmol	Hücre dışı mmol	$E_x(mV)$
Na^+	55	440	50
K^+	368	15	-77
Cl^-	55	527	-54.4

1.7.4. Pasif Zar Modeli, Kablo Teoremi

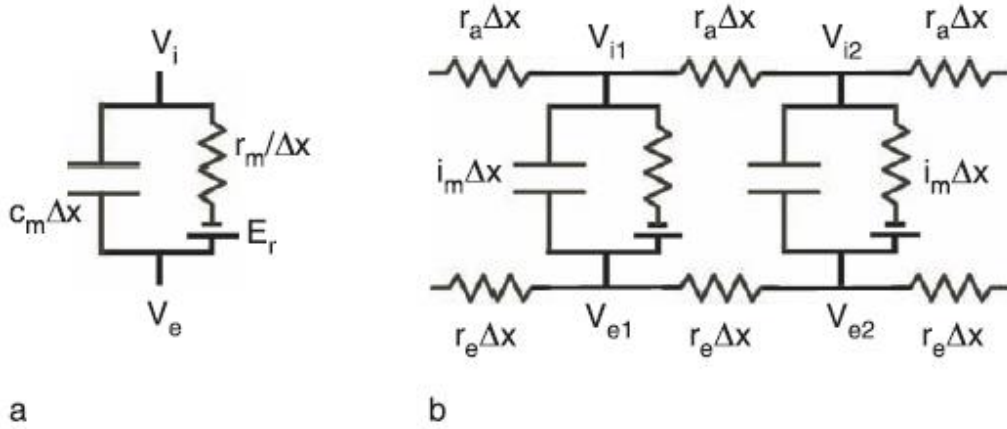
Hücreler çok karmaşık geometrilere sahip olabilirler. Bu durumda hücre zarı gerilimi önemli bir biçimde farklılık gösterebilir. Hücre zarının sınırlı bir bölgesinden iyonik akım akarsa; zar potansiyeli bulunduğu bölgede hızla değişecektir. Fakat bölgenin uzağındaki zar potansiyeli oldukça yavaş değişecektir ve değişim çok küçük olacaktır. Bölgesel gerilim değişimi hücre boyunca yayılarak hücre zarının özelliklerini değiştirecek bir davranış sergiler. Bu değişim hücre zarının dışına tanecik taşınması veya bir kasın kasılması gibi hücresel olayları tetikler. Hücre zarı iletkenlikleri gerilimden bağımsız kabul edilirse gerilimin dağılımı pasiftir. Bu tür sinyallerin dolaşımı sınırlıdır. Diğer taraftan gerilim zar iletkenliğini değiştiriyorsa, gerilim sinyali kendisini yeniden üretir ve sınırsız uzaklıklara kayıp olmaksızın yayılır [12].

Pasif kablo teorisinde hücre zarının özelliklerinin sabit olduğu kabul edilmiştir (gerilim ve zamandan bağımsız). Hücre zarı özelliklerinin pasif olmadığını ortaya koyan bir çok çalışma olmasına rağmen; pasif kablo teorisi ve pasif kablo modeli birkaç nedenle kullanılmaya devam edilmektedir. Bunlar; anlaşılması güç olan, sezgisel olmayan nonliner sinir hücresi fonksiyonlarının anlaşılabilmesi, nonliner durumların devam ettirilmesi konusunda, neyin gerekli olduğunun anlaşılması, pasif sinir hücresi modellerin, uyarılabilir özellikleriyle daha karmaşık modellerin nasıl oluşturulacağı konusunda bir başlangıç noktası sağlaması, sinaptik girişlerin toplanması ve yayılmasının pasif özelliklerle fazlasıyla tanımlanmasıdır. Sonuç olarak gerilim bağımlı iletkenliklerin dentrit üzerindeki etkisini; pasif, sadece sınırlı bir bölgede oluşup yayılmayan (electrototic) yapı vasıtasıyla açıklamak önemli oranda mümkündür [18].

Uyarılabilir bir hücrenin sinaptik girişlere nasıl cevap verdiğinin anlaşılması için giriş direnci ölçülmesi gereken önemli bir parametredir. R_N giriş direnci, pasif sistemler için ohm kanunu ile hesaplanabilir, $R_N = \Delta V / \Delta I$ e. Burada ΔV ; uygulanan akım ΔI 'nın değişmesi sonucundaki gerilim değişimidir. Ölçümler her ne kadar somada yapılmışsa da elektrod yerleştirilebilirse dentritten de yapılabilir.

Hücre zarı, sınırlı kalınlıkta lipit bir tabaka olduğu için yükleri tutar ve ayırır. Bu nedenle hücre bir kapasitansa sahiptir. $Q = C.V$ formülü ile verilen kapasitör, Q yükünü ayırır. Burada C hücre zarının karakteristik kapasitansı, V ; tüm hücre zarının gerilim farkıdır. Sipesifik hücre zarı kapasitansı C_m ; $1\mu F/cm^2$ değeriyle sinir hücreleri için biyolojik sabit olarak kabul edilmiştir. Yakın zamanda kortikal pramidal, omurilik, hipokompus'a ait sinir hücreleri üzerinde doğrudan yapılan ölçümlerde C_m ; $0.9\mu F/cm^2$ olarak elde edilmiştir. Sipesifik hücre zarı direnci R_m ; $10\Omega cm^2$ civarlarında veya daha yüksektir.

Şekil 1.15'de gösterildiği gibi kablo teorisi yaklaşımıyla hücre zarı modeli geliştirilmiştir. Modelde E_r ; zar potansiyeli olup, zar akımı kollardan akan akımların toplamıdır.



Şekil 1.15. Sinir hücresi, hücre zarı için modeller. a) Hücre zarı yaması için basit elektrik devre. b) sinir hücresi için kablo devresi [18].

Şekil 1.15'de V_i ; hücre içi gerilim, V_e ; hücre dışı gerilim, E_r ; hücre zarı bataryası, r_m ; hücre zarının birim uzunluğunun özdirenci (Ωcm), c_m ; birim uzunluk başına zar kapasitansı (F/cm), r_a ; (r_i olarak da isimlendirilir) kablonun birim uzunluk başına eksenel özdirenci (Ω/cm), r_e ; birim uzunluk başına hücre dışı direnç (Ω/cm) ve Δ_x yamanın uzunluğu. Burada ölçülerin sipesifik birimleriyle ilişkilendirmek için şu tanımlamalar yapılmıştır; $r_m = 4R_M/\pi d$ $c_m = C_M\pi d$ $r_a = 4R_i/\pi d^2$, burada d kablo yarıçapıdır. R_M ; sipesifik zar direnci ($\Omega.\text{cm}^2$), C_M ; sipesifik zar kapasitansı (F/cm^2), R_i hücre içi özdirenç ($\Omega.\text{cm}$). d çaplı, l uzunluklu bir silindir parçasının gerçek kapasitansı $C_m = C_M\pi dl = lc_m(F)$, gerçek zar direnci $R_m = R_M/\pi dl = r_m/l$ (Ω), gerçek aksiyal direnç $r_a = 4lR_i/\pi d^2$ (Ω) şeklindedir. Bu tanımlamalardan Hücre zarı zaman sabiti; $\tau_m = r_m c_m = R_M C_M = R_m C_m$ şeklindedir. Çalışmalarda genellikle, hücre içi ortam sayesinde oluşan aksiyal direnç boyunca akan akım dikkate alınır. Hücre dışı direnç r_e modellerde hücre dışı boşluk çok geniş olduğundan genellikle ihmal edilmiştir [18] [25].

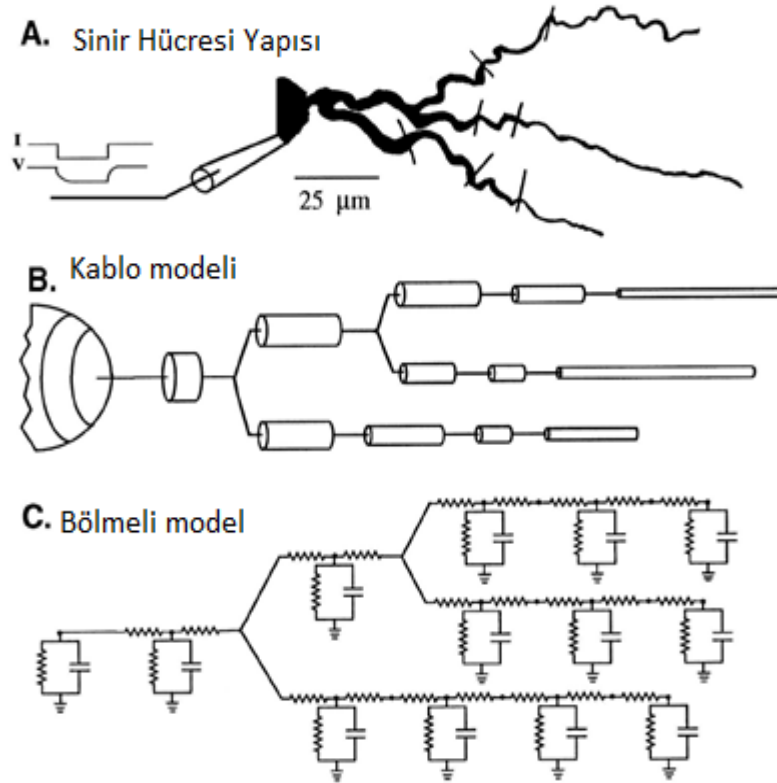
1.7.5. Bölmeli Modelleme

Geometrik ve elektriksel özellikleri değişmeyen pasif kablo için analitik çözümler geliştirilebilir. Bu çözümler; dentrit ağacı boyunca hücre zarı gerilimini tanımlamak için kullanılmaktadır. Ancak çok sayıda dallanmalar, çapta değişiklikler ve bir dentrit boyunca oluşan elektriksel özellikler zar potansiyelini analitik olarak bulmanın zor olduğunu gösterir. Karmaşık dentritik yapılarda; sayısal olarak hücre zarı gerilimini çözmek için

bahsedilen ayrışmaların sonuçları kullanılır. Dentrit ağacı hücre zarı gerilimi, aşağı yukarı tek tip alınarak küçük silindirik bölümlere ayrılmıştır. Şekil 1.16'da görüldüğü gibi her bölme bir kapasite ve bir enine direnç ile karakterize edilmiştir. Hücre dışı direnç ihmal edilmiş, diğer bölmelere dentritin geometrik özellikleriyle belirlenmiş olan uzunlamasına bir direnç ile bağlanılmıştır [3].

Dentrit ağacı yeterince küçük parçalara ayrıldığında (bölmeler), çözüm sürekli kablo modeline yaklaşır. Bir bölme; gerilim kapılı (uyarılabılır) ve sinaptik kanalların (gerilim değişkenli) bulunduğu bir hücre zarı yamasını temsil eder. Tek düze silindir parçalarından her birinin, uzunluğu l olan özdeş bölümlere bölünerek; bir örnek düzenlenmiştir. Eğer dışarıdan uygulanan bir I_j akımı tanımlarsak j . bölüm boyunca aktif kanallardan akan akım (1.27) bağıntısındaki gibidir;

$$\frac{l^2}{R_a} \frac{\partial^2 V_j}{\partial x^2} = C_m \frac{\partial V_j}{\partial t} + \frac{V_j}{R_m} + I_{jh} \quad (1.27)$$



Şekil 1.16 a) Dentrit yapısı b) silindirik hücre zarı kablo modeli c) değişmeyen potansiyellerle ayrılcı R-C bölmeli modeli [25].

V_j ; j . Bölmedeki gerilimi temsil eder, bu denklemde ohm ve farad olarak direnç ve kondansatörün birim uzunluk yerine gerçek değerleri kullanılmıştır. R_m ; I_j akımı uygulanmasından dolayı hücre zarı gerilimi değişmeden önce zar dinleme direncidir. l 'nin küçük değerleri için Toylor serisi yaklaşımıyla denklemin sol tarafında V_j gerilimi ve bitişik bölmelerdeki gerilimlerin V_{j-1} , V_{j+1} farkları şeklinde yeniden düzenlenirse;

$$\frac{V_{j+1}-2V_j+V_{j-1}}{R_a} = C_m \frac{\partial V_j}{\partial t} + \frac{V_j}{R_m} + I_j \quad (1.28)$$

Bu denklem dal yapılarını içermek için kolayca geliştirilip çoğaltılabilir.

Kablo gösteriminde (Şekil 1.16-b), gerilim, devam eden kablo denklemi kullanılarak ve bir ağaç ile uygun sınır koşulları uygulanarak, ağaçta herhangi bir noktada hesaplanmıştır. Bilinen boyutlarıyla ve bilinen sipesifik hücre zarı direnci ve kapasitansı (RM , CM) ve sipesifik stoplazma (eksenel) direnç (RA) ile keyfi karmaşıklığı olan pasif bir ağaca herhangi bir akım uygulanması için analitik çözüm elde edilmiştir. Bölmeli gösterimde, ağaç bağlantılandırılmış R-C bölmelerinin bir seti halinde ayrıştırılmıştır [25].

1.7.5.1. Tek Bölmeli Model

Hücre zarı gerilimi, tek bir değişken V ile tanımlanmış olan modellere tek bölmeli modeller denilir. Tek bölmeli model denklemleri, iyonların hücrenin içine ve dışına nasıl taşındığını ve hücre zarı gerilimine etkisini tanımlar.

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = \frac{dQ}{dt} \quad (1.29)$$

1.29 eşitliği tek bölmeli modeller için, hücre zarı gerilimini belirleyen temel bir tanımdır. Bu eşitlik; hücre zarı geriliminin değişim oranının, hücre içinde yük birikme oranıyla orantılı olduğunu ortaya koyar. Yükün zaman türevi $\frac{dQ}{dt}$ hücre zarından geçen akıma eşittir. Bu yüzden $\frac{dV_m}{dt}$ oranında, toplam kapasite C_m ile bir sinir hücrenin hücre zarı geriliminde değişiklik oluşturacak akımın miktarı $C_m \frac{dV_m}{dt}$ dir. Yükün artış oranı, dönüşerek sinir hücreğine giren toplam akım miktarına eşittir. Önemli akımlar; tüm hücre

zarında meydana gelenler, sinaptik iletkenlik toplamları ve deneysel düzenekte; hücre içine yerleştirilen bir elektrotla yapılan akım uygulamasıdır. Hücre zarı akımları, genellikle birim alan başına düşen akımlar şeklinde karakterize edildiğinden $i(m)$, bu şekilde bir sinir hücresinin yüzey alanını bölmelere ayırarak kullanmak çok daha uygundur. Bu yüzden birim alana düşen toplam akım $c_m \frac{dV_m}{dt}$ dir (burada $c_m = C_m/A$) sipesifik hücre zarı gerilimidir. Bu uygulamadaki en büyük handicap elektrod akımıdır. I_{uyg} birim alan için ifade edilen bir akım değildir bu nedenle sinir hücresinin yüzey alanı A ile bölünmelidir. Tüm bunlar yerine yerleştirilirse tüm tek bölmeli modeller için temel eşitlik aşağıdaki denklemde görüleceği gibi olacaktır.

$$c_m \frac{dV_m}{dt} = -i_m + \frac{I_{uyg}}{A} \quad (1.30)$$

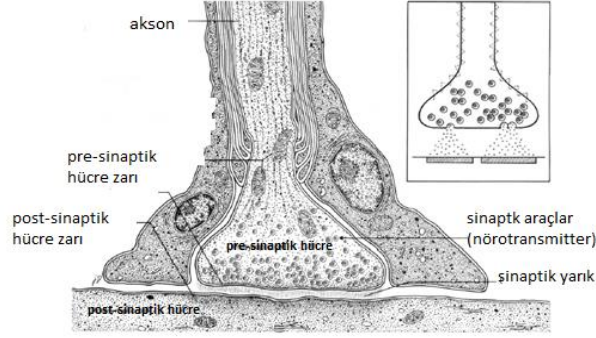
Kural olarak akımlar; elektrot boyunca sinir hücresine doğru girenler ve pozitif içsel, zar akımları ise pozitif dışsal olarak tanımlanmıştır. Bu durum yukarıdaki denklemde zıt işaretle belirtilmiştir. Denklemedeki zar akımları; $i_m = \sum_i g_i (V_m - E_i)$ denklemiyle tanımlanmıştır. Burada g_i iletkenlik değişkenidir.

Bu tür modellerin yapısı eşdeğer devre olarak isimlendirilen ve farklı hücre zarı iletkenlikleriyle ilişkili olan değişken ve değişken olmayan direnç setlerinden ve kapasitörden ibaret olan bir elektrik devresinin yapısı gibidir. Şekil 1.14 bölmeli model için eşdeğer devredir [8].

1.7.6. Hücreler Arası Haberleşme ve Sinaptik Bağlantı

Hücreler hem kendi büyüme ve davranışlarını düzenler, hem de tüm organizmanın doğru davranışlarını sağlamak için komşularıyla iletişim ve etkileşim kurarlar. Hücreler arası iletişim başlıca iki şekilde meydana gelir. Bazı hücreler komşu hücreye; nispeten seçici olmayan, elektriksel akım ve kimyasal taneciklerin akışı esnasında düşük dirençli gözenekler şeklinde, hücre zarları arasındaki boşluk bağlantısıyla doğrudan bağlanmıştır. Boşluk bağlantısı elektriksel sinaps olarak adlandırılır. İkinci bir iletişim yolu; mesajın bir hücreden bir kimyasalın yayılması ve komşusunun üzerindeki algılayıcılar tarafından fark edilmesiyle gerçekleşen kimyasal sinaps şeklindedir. Sinir hücresi gibi elektriksel aktif

olan hücreler kimyasal sinaps yoluyla haberleşir. Bu durum sinir sisteminin çok önemli bir özelliğidir. Kimyasal sinaps elektriksel sinaps'tan çok daha fazla karmaşıktır [22].



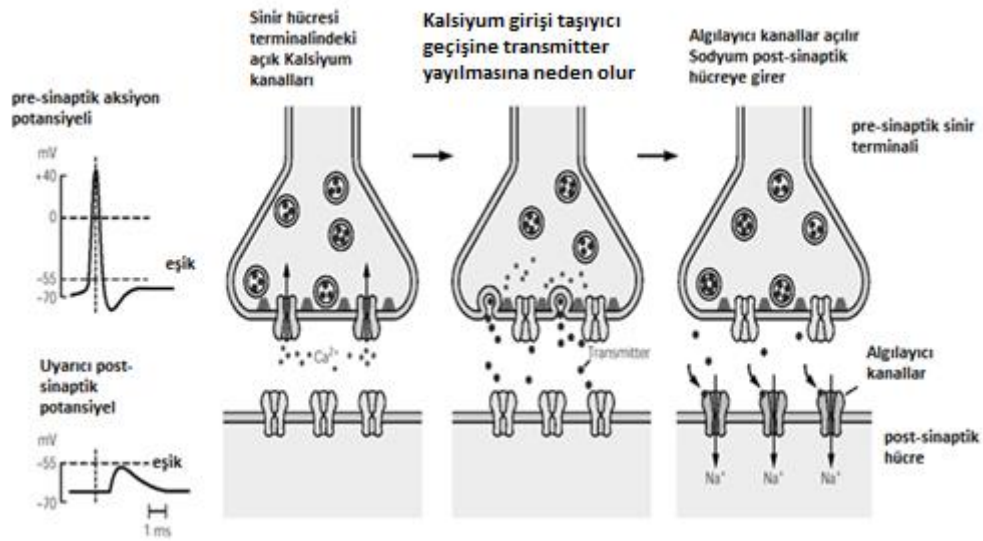
Şekil 1.17. Kimyasal sinapsın şematik diyagramı. Küçük resim nörotransmitterin keseciklerinden sinaptik boşluğa yayılmasını gösterir [22]

1.7.6.1. Kimyasal Sinaps

Kimyasal sinapsta hücre aksonu ve postsinaptik hücre; 500 angstrom genişliğindeki sinaptik yarığın vasıtasıyla birbirinden ayrılmış şekilde yakın durumdadırlar. Pre-Sinaptik hücre terminali bir aksiyon potansiyeli değeri kazandığı zaman, bu, gerilim kapılı Ca^{2+} kanallarını açar ve Ca^{2+} 'un hücre terminali içerisine akmasına sebep olur. $[Ca^{2+}]$ 'un artması nörotransmitterlerin yayılmasına sebep olur. Sinaptik yarığın boyunca oluşan bu yayılma, postsinaptik hücre üzerindeki algılayıcılara tutunur ve hücre zarı gerilimindeki bir değişim başlatır. Daha sonra nörotransmitterler yarıktan difüzyon ve hidroliz yoluyla ayrılır. Postsinaptik zarı farklı etkiye sebep olan 40'ın üzerinde farklı tip sinaptik transmitter vardır. Örneğin asetilkolin (ACh) ; ACh algılayıcılarına tutulur ve hücre zarı geriliminde değişime neden olacak katyon iyonları akar ve hücre zarı ya depolarize ya da hiperpolarize olur, eğer kanal Na^+ ise akış içseldir ve depolarizasyon olur, eğer K^+ ise akış dışsaldır ve hiperpolarizasyon olur. Diğer algılayıcılar örneğin γ -aminobutyric acid (GABA) gibi algılayıcılar için anyon kanalları (başlıca klorid) açılır ve postsinaptik hücre zarı hiperpolarize olur. Sinapslar post-sinaptik hücre zarını depolarize veya hiperpolarize etme durumlarına göre uyarıcı (excitatory) veya bastırıcı (inhibitory) olarak sınıflandırmıştır.

Şekil 1.18'de görüldüğü gibi Nörotransmitterler sinaptik yarığı geçerek postsinaptik

hücre zarındaki algılayıcılara tutunur. Bu reseptörlerin aktivasyonu iyon kanallarının açılıp kapanmasına sebep olur. Bu iyonik akışın bir sonucu olarak postsinaptik hücrenin zar iletkenliği ve potansiyeli değişir. Bu işlemler birkaç mili saniye veya daha fazla zaman alır (genelde 0.3 ms). Bir kaç milyon nörotransmitter salınır ve sadece iki tanesinin tutunması tek bir iyon kanalının açılmasına sebep olur. Post sinaptik hücreye Na^+ iyonlarının girmesi bu hücrede bir aksiyon potansiyelinin oluşmasını sağlar [4].

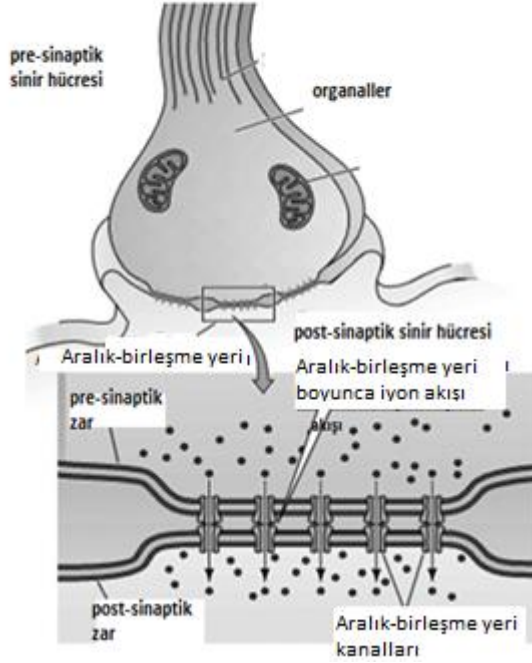


Şekil 1.18. Kimyasal sinaptik iletimin modeli [4].

1.7.6.2. Elektriksel Sinaps

Şekil 1.19'da görüldüğü gibi; presinaptik hücre ile post sinaptik hücre düşük dirençli (yüksek iletkenlik) iyon kanallarıyla (Aralık-birleşme yeri, Gap-Junction) birbirine bağlıdır ve presinaptik hücrede oluşan aksiyon potansiyeli çok az bir kayıpla postsinaptik hücreye bu iyon kanalları yardımıyla aktarılır.

Aralık-birleşme yeri iyonlar veya diğer küçük moleküllerin hücre içi sıvı boyunca aktığı küçük seçici olmayan kanallardır (1-2 nm civarındaki yarıçaplarıyla). Aralık-birleşme yeri protein moleküllerinin çeşitli şekillerde birleştirilmesiyle farklı isimler alırlar [22].



Şekil 1.19. Bu tür sinapslar bilgiyi aralık-birleşme yeri kanalları aracılığıyla doğrudan iyon geçişi sayesinde iletirler. Pre-sinaptik ve post-sinaptik hücreler birbirlerine bitişiktir ve iyon kanalları vasıtasıyla hücre içi sıvıları ortakır [67].

1.7.7. Sinaptik Uyarı Türleri

İki tür iyon kanalı olan Gerilim-aktivasyonlu ve Kalsiyum-aktivasyonlu iyon kanallarının yanı sıra, sinaptik iletişimle ilişkisi olan üçüncü bir iyon kanalı transmitter-aktivasyonlu iyon kanallarındır. Sinaptik iletişim esnasında; algılayıcıların aktivasyonu sonucu iyon kanalları tam olarak açılır. Böylece uyarıcı (excitatory-EPSP) veya bastırıcı (inhibitory-IPSP), postsinaptik akım akar. Çalışmalarda Sinaptik-yarık'daki transmitter konsantrasyonunun davranışı; çalışmaları basitleştirmek için, pre-sinaptik spike geldiğinde açılan, zaman bağımlı $g_{syn}(t)$ iletkenliği ile transmitter-aktivasyonlu iyon kanalları olarak tanımlanmıştır. Bu kanallardan geçen akım; tersine çevirme gerilimi (denge gerilimi) E_{syn} ve hücre zarının gerçek gerilim değeri V_m arasındaki farka bağımlıdır;

$$I_{syn}(t) = g_{syn}(t)(V_m - E_{syn}) \quad (1.31)$$

E_{syn} parametresi ve g_{syn} fonksiyonu farklı tip sinapsları karakterize etmek için, $g_{syn}(t)$ üstel fonksiyonların üst üste koyulması şeklinde kullanılır. Bastırıcı (inhibitory) sinaps için E_{syn} potasyum iyonlarının dinlenme gerilimine yakındır (-75mV civarında). Uyarıcı (excitatory) için $E_{syn} \approx 0mV$ civarındadır. Çalışmalarımızda -70mV ve -10mV değerleri kullanılmıştır [3].

1.7.7.1. Bastırıcı Sinaptik Uyarım (İnhibitory)

Eğer bir sinaps; iletkenlik artışı üretir ve V_{th} 'den daha negatif olan tersine çevirme gerilimi hücrenin ateşlemesini engellemeye çalışırsa; böyle bir gerilim IPSP (Bastırıcı Post Sinaptik Potansiyel) olarak isimlendirilir. $E_{syn} \leq -65mV$ şeklinde sinaptik kaynağın, dinlenme geriliminden daha negatif olduğu sinaps, bastırıcıdır. Böyle bir sinapsın aktivasyonu hücreyi hiperpolarize eder. $E_{syn} = -65mV$ olduğu zaman sinaps, gerilimde değişiklik olmadan sadece iletkenliği artırır. Her iki durumda sinaps hücre üzerine çarpan uyarıcı girişler vasıtasıyla üretilen EPSP'nin etkisini azaltacak şekilde davranır. $-65mV < E_{syn} < V_{th}$ olması durumunda bir sinaps, bastırıcı olmasına rağmen hala depolarizasyon üretir [25].

$$V_m = \frac{g_{syn}}{g_{syn} + g_{rest}} E_{syn} = \frac{1}{1 + g_{rest}/g_{syn}} E_{syn} \quad (1.32)$$

1.7.7.2. Uyarıcı Sinaptik Uyarım (Excitatory)

İşlevsel olarak tanımlanabilmesi mantıklı olan sinaps, aksiyon potansiyeli ateşlemek için eşik gerilimi V_{th} değeriyle ilgili olarak; uyarıcı veya bastırıcı olabilir. Böylece bir sinaps; iletkenliği artırır ve V_{th} 'den daha pozitif olan tersine çevirme gerilimi hücreyi uyarmaya meyyleder. Bu ancak yeterince büyük g_{syn} olmasıyla mümkündür, V_{th} 'den çok daha depolarize olan bir PSP üretir. Böyle uygun gerilim EPSP (Uyarıcı Post Sinaptik Potansiyel) olarak isimlendirilir [25].

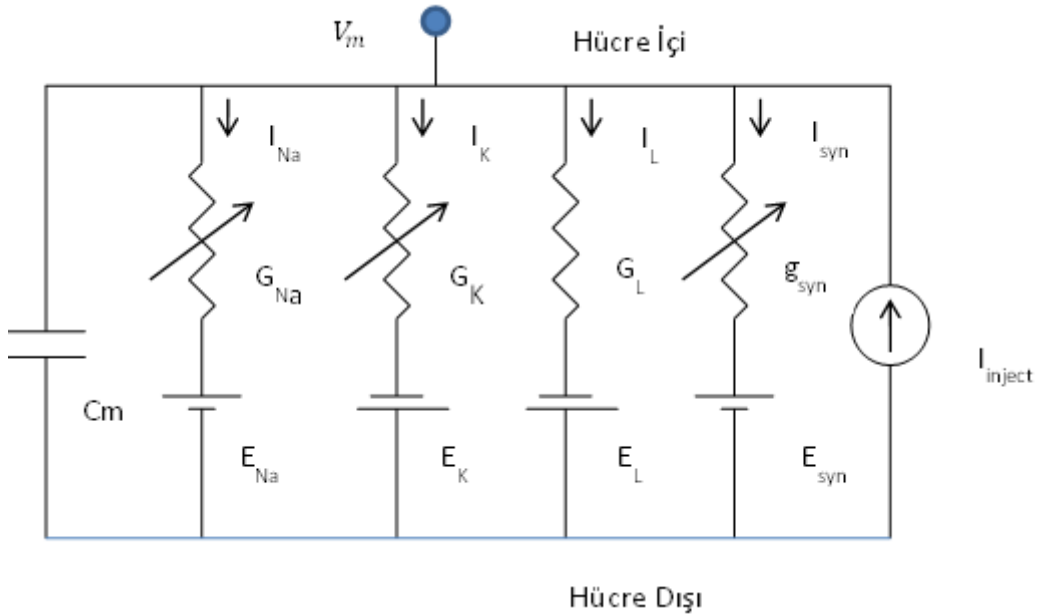
1.7.8. Post Sinaptik Potansiyellerin Oluşumu

Sinaptik iletimin temel mekanizmasında pre-sinaptik aksiyon potansiyelleri sinaptik

terminali depolariza eder. Presinaptik kalsiyum kanalları boyunca kalsiyumun akması nörotransmitter keseciklerinin sinaptik yarığa akmasına neden olur. Nörotransmitterler post-sinaptik kanallara geçici olarak tutunurlar açarlar. Bu durum hücre zarı boyunca iyonik akımların akışını sağlar. Bu sürecin tamamını modellemek tercih edilse de; sadece sinapsların algılanabilirlik açısından çok basit modelleri, sinaptik akımların zaman ve gerilim bağımlılığını çok daha iyi ortaya koyar.

Bir hücreye farklı presinaptik kaynaklardan sinaptik girişler, post-sinaptik sinir hücresi üzerinde birleşir. Bu birleşme soma-dentrit zar yüzeyi üzerinde olur. Bu girişler birbirini etkiler ve aksonda çıkış haline gelmeden önce bir araya toplanır. Sinaptik girişlerin sayısı, karakteristikleri, uzaysal ve zamansal dağılımları, farklı hücre tiplerinde ve aynı hücre tipinde farklı koşullarda değişir. Bazı sinir hücreleri bir kaç sinaptik giriş alırken, memelilerin merkezi sinir sisteminde özgün bir sinir hücresi böyle girişlerin birkaç bin tanesini alabilir.

Daha öncesinde sinir hücresi hücre zarının elektrik modeli tanımlanmıştır (R-C). Bu analog devreye sinaptik dal ilave edilmiş (Şekil 1.20) ve PSP üretiminin nasıl olduğu tartışılmıştır.



Şekil 1.20. Sinaptik iletişimin yer aldığı tek bölmeli model [25].

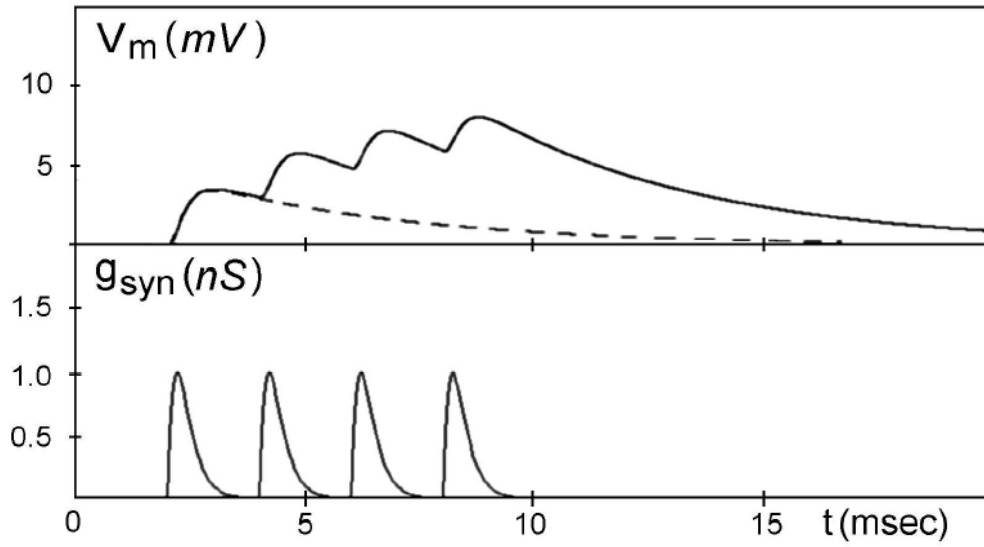
Devrede bulunan iletken ve kaynaklardan dolayı hücre zarı gerilimi V_m ; iyon kanal iletkenlikleri ve g_{syn} 'in değerlerinin değişmesiyle değişecektir. Post sinaptik hücre zarında transmitter-bağımlı iyon kanalları açıldığında bu durum gerçekleşir [25].

1.7.8.1. Alfa Fonksiyonu

Sinaptik iletkenlik değişiminin deneysel gözlemlerinin analitik açıklaması için uygun bir yaklaşımdır. Alfa fonksiyonu ilk olarak Rall tarafından önerilmiştir ve (1.33) eşitliğinde gösterilmiştir.

$$g_{syn}(t) = g_{max} \frac{t}{\tau} e^{(1-\frac{t}{\tau})} \quad (1.33)$$

$t = \tau$ 'da fonksiyon g_{max} 'ın maksimum değerine hızlı bir şekilde ulaşır. Tepe değerinden sonra $g_{syn}(t)$ sifira daha büyük bir üstel değerle azalır. $g_{syn}(t)$; g_{max} ve τ 'ye bağlıdır. Yavaş sinaps (kanal kinetikleri yavaş olan sinaps) nispeten büyük bir τ ile modellenecektir. Güçlü bir sinaps (bir çok kanalı açan ve önemli bir iletkenlik değişimi üreten) büyük bir g_{max} değeri ile elde edilecektir.



Şekil 1.21. 2 ms aralıklarda, dört özdeş uyarıcı sinaptik giriş dizisinin aktivasyonuna Şekil 1.20'deki modelin cevabı. Alfa fonksiyonu formundaki iletkenlik alt çizimde görülmektedir [25].

(Şekil 1.21)'de çizim tek bir sinaptik giriş için (kesikli çizgiler) ve dört giriş dizisi için (düz çizgiler) potansiyel değişimini (PSP) göstermiştir. Altındaki çizim dört özdeş sinaptik uyarıyı göstermektedir.

1.7.9. Sinaptik Kanalların Modellenmesi

Sinaptik giriş ve bir akım pulsi uygulanan elektrottan yapılan girişlerden her ikisi, hücre zarında iyon akışıyla sonuçlanır. Bu girişlerin ikisi birbirinden önemli ölçüde farklıdır. Elektrodun akım uygulaması hücre zarının özelliklerini değiştirmemesine rağmen, sinaptik girişin doğal karakteristiğinden dolayı post-sinaptik hücrenin hücre zarı özellikleri değişir. Sinaptik akım yeni kanallar açar. Elektrod durumunda akım harici bir kaynak tarafından üretilir. Halbu ki sinaps durumunda akım kaynağı sinir hücreleri yani sisteminin bir parçasıdır [25].

1.7.9.1. Postsinaptik Hücre Zarı Akımı

Hücre zarının özdeş gerilim değerlerine sahip küçük bir yamasında, sinaptik kanalların açılması, zaman bağımlı iletkenlik değişimi ile modellenmiştir $g_{syn}(t)$. Bu iletkenlik; sinaptik süreçle ilgili olan iyonları harekete geçiren bir kaynakla seri bağlıdır, E_{syn} . Sinaptik kanalların zaman-bağımlı gerilim-bağımsız olduğu kabul edilmiştir. Bu durum hepsi için değilse de birçok sinaptik kanal için geçerlidir. Şekil 1.20’de sinaptik dal ohm kanununa göre;

$$I_{syn}(t) = g_{syn}(t)(V_m - E_{syn}) \quad (1.34)$$

V_m hücre zarı gerilimi, E_{syn} sinaptik kaynak gerilimlerinin her ikisi de dinlenme gerilimiyle orantılıdır.

Harici bir akım kaynağı olmaksızın, sadece sinaps aktif olduğu zaman sinaptik kanalların aktivasyonundan meydana gelen post-sinaptik potansiyel V_m ’dir. Şekil 1.23’den görüldüğü gibi g_{syn} ’de bir artış V_m ’i E_{syn} ’e yakınlaştırmaya neden olur. Bu nedenle V_m ’de değişimin yönü $(V_m - E_{syn})$ farkının işaretine bağlıdır. E_{syn} , V_m ’den daha pozitifse g_{syn} ’deki artış V_m ’in daha pozitif yapar. $V_m > E_{syn}$ ise bir sinapsın aktivasyonu hücreyi hiperpolarize eder. $V_m = E_{syn}$ olduğunda sinaps aktivasyonunda sinaptik akımın üretilmediğine dikkat etmek gerekir, böyle bir sinaps (sesiz sinaps) aktif olduğu zaman hücre zarı boyunca gerilim değişmez.

1.7.9.2. Postsinaptik Hücre Zarı Potansiyeli

Sinaptik girişlerin aktivasyonu nedeniyle Şekil 1.20 devresinde üretilen gerilim (PSP); sinaptik dalın karakteristiği (g_{syn}, E_{syn}) kadar pasif elemanlara da (g_r, C_m) bağlıdır. Şekil 1.20'de hücre modeli içine enjekte edilen bir akım olmadığı zaman hücre zarı boyunca net akım sıfırdır. Kapasitif akımların toplamı I_C , dinlenme kanalları boyunca akan iyonik akım I_r ve sinaptik akım I_{syn} 'dir.

$$I_C + I_r + I_{syn} = 0 \quad (1.35)$$

$$C_m \frac{dV_m}{dt} + g_r V_m + g_{syn}(t)(V_m - E_{syn}) = 0 \quad (1.36)$$

Genişletilmiş temel çözüm sinaptik kanallar açıkken ($g_{syn} > 0$) gerilimin büyümesini sağlar $V_m(t)$. Genliği g_{syn} süresi t_{syn} olan dikdörtgen dalga şeklinde değişen bir sinaptik iletkenliği olan özel durum için, çözüm elde etmek amacıyla önce değişkenler ayrıştırılıp integral alınarak, geliştirilmiş temel çözüm aşağıdaki şekilde yazılmıştır.

$$V_m(t) = \frac{g_{syn}}{g_{syn} + g_r} E_{syn} \left(1 - e^{-\frac{t(g_{syn} + g_r)}{C_m}}\right) \quad 0 < t \leq t_{syn} \quad (1.37)$$

Bu denklem nörotransmitter ile uyarılan iletkenlik değişimiyle ve post-sinaptik hücre zarında geçici bir PSP üretilmesiyle ilişkilidir. Kararlı durum çözümü sinaptik kanalların son derece uzun süreler için açık olduğu zaman elde edilmiştir ($t_{syn} \rightarrow \infty$).

$$V_m(t) = \frac{g_{syn}}{g_{syn} + g_r} E_{syn} = \frac{1}{1 + g_r/g_{syn}} E_{syn} \quad (1.38)$$

Sinaptik mekanizmanın fonksiyonel özelliklerinden önemli bir kaçı şu şekildedir. $E_{syn} = 0$ olmadıkça PSP daima E_{syn} 'den mutlak değer olarak küçüktür (1.38) eşitliği ve sadece $g_{syn} \gg g_{rest}$ olduğu zaman; sinaptik kanalların toplam iletkenliği dinlenme kanallarınınkinden çok çok daha büyüktür. Böyle durumda V_m, E_{syn} 'e yaklaşır. V_m, g_{syn} 'in nonliner fonksiyonudur. Bu nonlinerlik üst üste sinaptik girişlerin birbiri ile

doğrusal olarak toplanmamasını sağlar. Denklem 1.37'den elde edilen üçüncü bir nokta; dikdörtgen biçiminde g_{syn} olması durumunda bir akım adımıyla sinaptik giriş bulunduğu sürece PSP üstel olarak artar. Post-sinaptik hücre zarı yamasının aynı, gerilim değişimi olmayan yaması üzerine etki eden, her biri kendi iletkenlik değişimleri ve bataryaları olan birkaç sinaps olması durumunda; bunun sonuçları denklem 1.36'ya benzer şekilde, ilave sinaptik akımlar bir toplama eklenmesi şeklinde gerçekleşir.

$$C_m \frac{dV_m}{dt} + g_{rest} V_m + g_{syn}^{(1)}(t)(V_m - E_{syn}^{(1)}) + g_{syn}^{(2)}(t)(V_m - E_{syn}^{(2)}) + \dots = 0 \quad (1.40)$$

Her bir sinaptik giriş farklı sinaptik geri dönüşüm gerilimlerine (denge) ($E_{syn}^{(1)}, E_{syn}^{(2)}, \dots$) ve sırasıyla farklı zamanlarda ($\Delta t_1, \Delta t_2, \dots$) aktif olan farklı, karşılık gelen iletkenlik değişimlerine ($g_{syn}^{(1)}, g_{syn}^{(2)}, \dots$) sahip olabilirler. ($V_m - E_{syn}$) farkının işaretine bağlı olan bazı sinapslar; diğerleri hiperpolarize akım katkısında bulunurken, depolarize akım katkısında bulunabilirler. PSP tüm sinaptik girişlerin etkisinin (nonliner) toplamıdır. (1.37) eşitliğinde g_{syn} dikdörtgen dalga olmak kaydıyla (1.40) eşitliğinin genelleştirilmiş hali;

$$V_m(t) = \frac{g_{syn}^{(1)} E_{syn}^{(1)} + g_{syn}^{(2)} E_{syn}^{(2)} + \dots}{g_{toplama}} (1 - e^{-(g_{toplama} t)/C_m}) \quad (1.41)$$

Burada $g_{toplama}$ hücre zarının yamasındaki tüm iletkenliklerin toplamıdır;

$$g_{toplama} = g_{rest} + g_{syn}^{(1)} + g_{syn}^{(2)} + \dots \quad (1.42)$$

$E_{syn} = 0$ olduğu zaman (sessiz bir sinapsta) paydadaki toplama katkıda bulunurken paya bulunmaz. Böylece bu tür bir sinaps $V_m(t)$ 'de bir azalmaya sebep olur ve inhibitör sinaps olarak isimlendirilir [25].

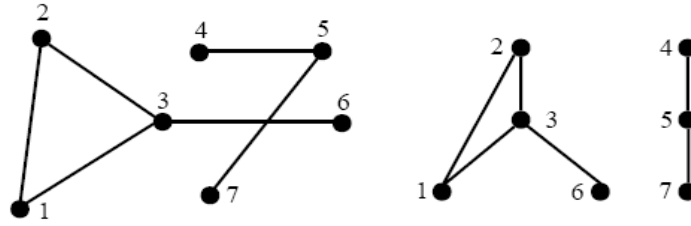
1.8. Biyolojik Ağlar

Ağ terimi; kendi aralarında bağlantı veya etkileşim olan bir takım elemanlar için yapılan bir tanımlamadır. Ağlar biçimsel analizleri için çizge olarak isimlendirilen grafiklerle modellenmiştir [27]. Dinamik sistemlerin grafiksel olarak temsili olan ağ

haritaları, biyolojik sistemlerin karışık yapılarını analiz etmek için kullanılan önemli bir yöntemdir. Biyolojik ağın yapısı statik olmasına rağmen, davranışı dinamiktir. Son çalışmalar; hayat organizmasının işlevini yerine getirmesini ve gelişmesini sağlayan; yerel bağlantıları olan belirli patternlerin olduğunu göstermiştir (ağ motif). “Ağ motif” terimi yönlendirilmiş alt grafikleri gösterir. Birkaç düğümden meydana gelir ve büyük, yönlendirilmiş çizgelerin içine gömülmüştür [29].

1.8.1. Çizge Yapısı

$G = (V, E)$ şeklinde tanımlanan bir çizge; V tepeleri (düğüm veya nokta) dizisinden ve E kenarları dizisinden (yay, bağlantı) ibarettir. Burada her bir kenar iki tepelyi birbirine bağlar. u, v tepelerini birbirine bağlayan e kenarı $\{u, v\}$ şeklinde gösterilir. u, v ‘nin e ’ye ait olduğu ve birbirlerine yakın (komşu) oldukları söylenebilir.

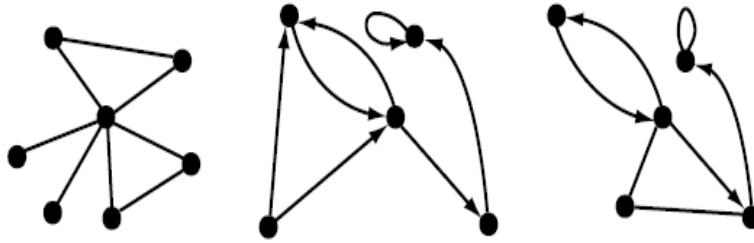


Şekil 1.22. $G = (V, E)$, çizgesinin tepe dizisi, $V = \{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7\}$ ve kenar dizisi $E = \{\{1, 2\}, \{2, 3\}, \{1, 3\}, \{3, 6\}, \{4, 5\}, \{5, 7\}\}$ ile iki grafiksel gösterimi [27].

Bir kenara ait olan tepeler; uç-tepeleri olarak isimlendirilir. Tepenin derecesi; e kenarların sayısıdır. İki son tepesi aynı olan bir çizge döngü olarak isimlendirilir. Bu tanımlamalar yönlendirilmemiş çizgeleri tarif eder. Bu çizgelerde tepeler birbirlerine bir yönlendirme olmaksızın bağlıdır. Yönlendirmesiz çizgeler; protein etkileşim ağlarında, türün evrimi ile ilgili ağlarda ve organlar arası etkileşim ağları için kullanılmıştır. Yönlendirilmiş çizgeler ise biyolojik sinir ağı, gen diziliş ağları ve protein (besin) ağı modellerinde kullanılmıştır [27].

1.8.1.1. Özel Çizgeler

Farklı ağlar için belirli çizge modeller düzenlenmiştir. Çizgeler Şekil 1.23'de gösterildiği gibi; yönlendirilmemiş, yönlendirilmiş ve karma (miks) olabilir. u, v tepeleri arasındaki kenar, sırasız tepe çifti $\{u, v\}$ şeklinde gösterildiğinde çizgeler yönlendirilmemiştir. u, v tepeleri arasındaki kenar, tepe çiftinin sıraya konulmasıyla (u, v) şeklinde gösterilirse yönlendirilmiştir. Çizgenin görüntülenmesinde kenarların yönü; genellikle bir ok başı ile temsil edilmiştir. u, v tepeleri arasındaki iki kenar (u, v) ve (v, u) ; Şekil 1.23'de görüldüğü gibi hem iki hat vasıtasıyla hem de her iki sonda okbaşı ile tek çizgi şeklinde de düzenlenebilir. Yönlendirilmemiş ve yönlendirilmiş kenarlardan oluşan çizgeler karmaşıktır. Biyolojik ağlarda bu türe de rastlanmıştır.

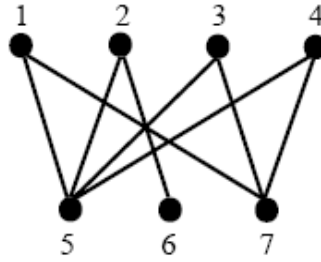


Şekil 1.23. Soldan sağa doğru, yönlendirilmemiş, yönlendirilmiş ve karmaşık çizge [27].

Yönlendirilmiş bir kenar (u, v) ; başlangıç noktası veya baş olarak isimlendirilen kaynak tepeye (u) ve hedef tepeye (v) sahiptir. Yönlendirilmiş bir çizgede, tepenin çıkış kenarlarının sayısı çıkış derecesini ve giriş kenarlarının sayısı giriş-derecesini belirler. Bir tepenin derecesi giriş ve çıkış dereceleri toplamıdır. Yönlendirilmiş bir çizgede hareket, tepe ve çizgelerin dizisidir, bu harekette her e_i kenarı bir kaynak tepeye (v_{i-1}) ve bir hedef tepeye (v_i) sahiptir $(v_0, e_1, v_1, e_2, v_2, \dots, v_{k-1}, e_k, v_k)$ şeklinde hareket yönü belirlenir. Aynı iki tepeye gelen iki veya daha fazla kenar ve yönlendirilmiş çizge olması halinde aynı yöne sahip olan kenarların olduğu çizgelere çoklu çizgeler denilmiştir. Çoklu kenar içeren çizgelerdir. Yönlendirilmemiş, döngü-bağımsız, çoklu kenar olmayan çizgeler basit çizgeler olarak isimlendirilmektedir [27] .

1.8.1.2. Ağaçlar

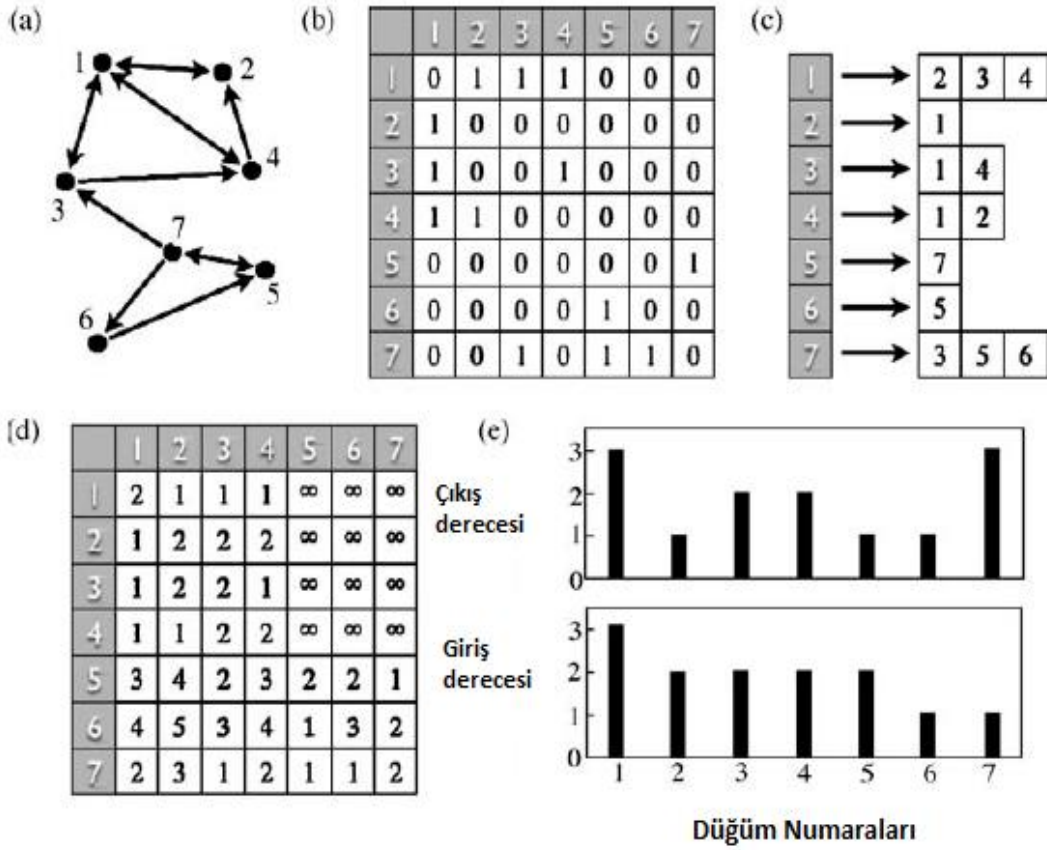
Özel çizgelerin bir türü biyolojide önemli rol oynayan ağaçlardır. Köklü bir ağaç; $G = (V, E)$ ağacından ve kök olarak isimlendirilen $r \in V$ seçilmiş tepesinden meydana gelmiştir. Bir tepenin derinliği kök ile bu tepenin arasındaki yolun uzunluğudur. İkili ağaç her bir tepesi en fazla üç dereceye sahip olan bir ağaçtır. Köklü ağaçlar genellikle, tüm kenarlar bir kökten uzağa yönlendirilmiş olan çizgeler içindir [27].



Şekil 1.24. Tepe dizisi $S = \{1, 2, 3, 4\}$ ve tepe dizisi $T = \{5, 6, 7\}$ ile iki taraflı çizge $G = (S \cup T, E)$, bir ağaç örneğidir. [27].

1.8.2. Karmaşık Ağların Genel Özellikleri

Ağlarda bulunan çizgelerde; her bir kenar mümkün olan belli bir değerdeki etkileşim gücüyle, kendine ait kenarları üzerinde, akış miktarlarını belirleyen sayısal bir değerle ilişkilendirilmiştir. Ağlar bitişiklik matrisi A ile tanımlanabilir. Bu matriste n_i .ve n_j tepeleri arasında bir kenar olma durumundaki gösterim $A_{ij} = 1$, aksi durumda $A_{ij} = 0$ kabul edilir. Şekil 1.25’de yönlendirilmiş çizgelerden oluşan, N_v tepelerinden oluşan bir ağda n_i , n_j iki tepesi arasındaki d_{ij} uzaklığı; n_i tepesinden n_j tepesine hareket için karşıdan karşıya geçişi sağlayan köşelerin minimum sayısı olan en kısa yolun uzunluğu ile belirtilir. İki tepe arasında bir bağlantı yolu olmayabilir böyle durumlarda; kendi tepeleri arasındaki mesafe Şekil 1.25’deki örnekte görüldüğü gibi tanımsızdır $d_{ij} = \infty$ [27].



Şekil 1.25. Karmaşık ağların gösterimi. (a) $NV = 7$ tepe ve $NE = 13$ yönlendirilmiş kenardan oluşan yönlendirilmiş ağ. (b) Ağların bitişiklik matrisi \mathbf{A} . (c) Her bir tepenin, hangi tepeye bağlı olduğunu gösteren bitişiklik listesinin dizisi. (d) d_{ij} elemanları ile uzaklık matrisi \mathbf{D} , tüm tepeler, tüm diğer tepelere erişirilmiş değildir. (e) Her bir tepenin giriş derecesi k_{in}^i ve çıkış derecesi k_{out}^i [27].

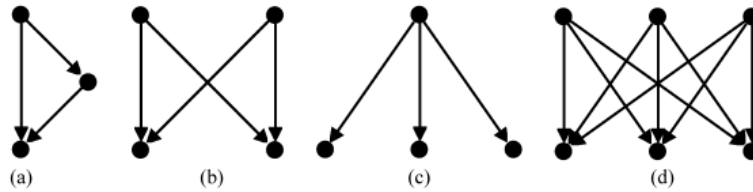
1.8.3. Ağ Motifleri

Moleküler biyolojide son ilerlemeler ve deneysel metodolojideki gelişmeler verilerde ciddi bir potansiyel ortaya koymuştur. Moleküler veri ayrıntılarının elde edilebilmesi biyolojik süreç ve sistemlerin yapı ve dinamiklerinin yeniden yapılanmasının yolunu açmıştır. Karmaşık biyolojik sistemlerin düzen ve fonksiyonlarının anlaşılabilmesi için, moleküler düzeyden sistem düzeyine geçmek gereklidir. Bu bakımdan; sistem düzeyinde biyolojik verilerin analizleri için matematiksel ve hesapsal metotların uygulanması; sistemlerin karmaşıklığı ve verilerin bolluğu dolayısıyla oldukça önemlidir.

Karmaşık biyolojik sistemleri modellemek için uygulanabilecek bir matematik sahası çizge (graph) teorisidir. Sistemlerin elemanları; bir çizgenin tepeleri ve aralarındaki etkileşimleri sağlayan kenarlar şeklinde düzenlenmiştir. Çizge algoritması, analiz yapmak, benzeşim yapmak, sistemi gözünde canlandırmak için kullanılmıştır. Karmaşık ağ yapısı doğada bolca mevcuttur. Son zamanlarda biyolojik sinir hücresi ağlarının “ağ motifleri” olarak isimlendirilen ve ağların temel yapı blokları olup içinde önemli fonksiyonel roller gerçekleştirdikleri düşünülen, yinelenen bağlantı örüntülerini içerdikleri bulunmuş ve birçok hesapsal model sayesinde sinir hücresi ağ motiflerinin fonksiyonları araştırılmıştır. Motiflere uygulanan işaretlere verilen tepkilerin sonucu uzun- ve kısa dönemli bellekler gibi bir kaç önemli fonksiyon ve dinamik bulunmuştur. Bu sahadaki çalışmalar henüz yenidir.

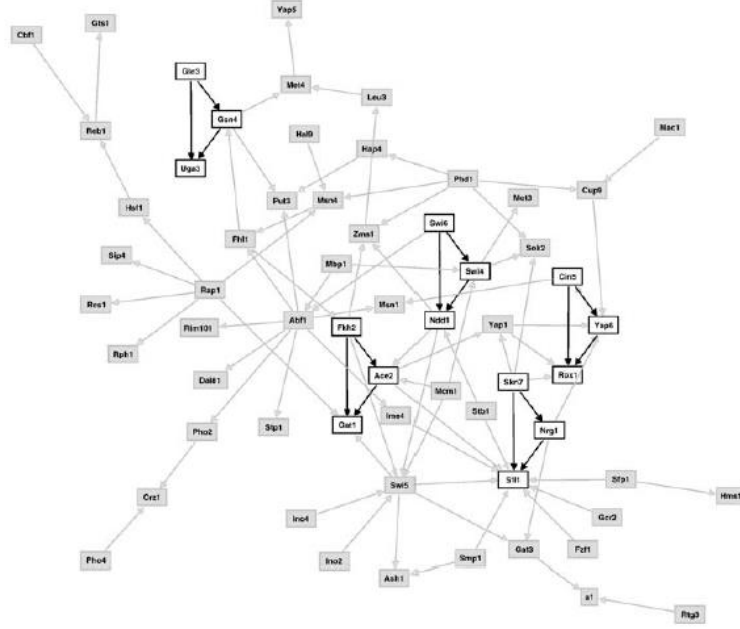
Motifler; özellikle gen dizilişi, beyin fonksiyonları, ve sinir hücresi ağları gibi bazı biyolojik ağlarda bulunur. Bu ağlarda bulunan motiflerin, temel yapı blokları olduğu ve özel fonksiyonel roller gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Motiflerin fonksiyonlarının anlaşılması, tüm ağların davranışlarının anlaşılması için bir adımdır. Genetik ağ motiflerinin fonksiyon ve dinamikleri geçmiş yıllarda yoğun olarak çalışılmıştır. Fakat zekamızın anlaşılması için sinir hücresi motiflerinin anlaşılması henüz çalışılan ve tam olarak ortaya koyulamamış bir çalışma sahasıdır [26].

Şekil 1.26 ‘da farklı sinir hücresi ağlarında, farklı yaklaşımların kullanılmasıyla belirlenmiş bir kaç ortak ağ motifleri görülmektedir. Motiflerdeki hücreler arası bağlantının, diğer hücrelerle olan bağlantılardan çok daha güçlü olduğu bulunmuştur. Bu nedenle motiflerin, ağlarda önemli bir rol oynadığına inanmak oldukça mantıklı bir yaklaşımdır. Ağ motiflerinin bireysel fonksiyonlarının, diğer sinir hücrelerine bağlandıkları zaman da korunuyor olması yüksek bir olasılıktır [26].

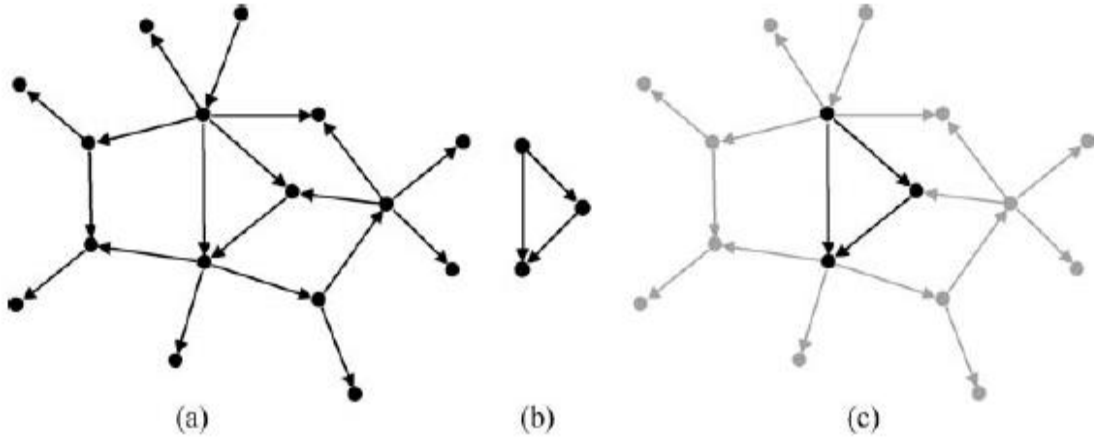


Şekil 1.26. İşlevsel olarak biyolojik ağlarda görülmüş olan Ağ motifleri.
 (a) İleri-besleme döngü motif (b) bifan motif (c) tek-giriş motif
 (d) çok-girişli motif [27].

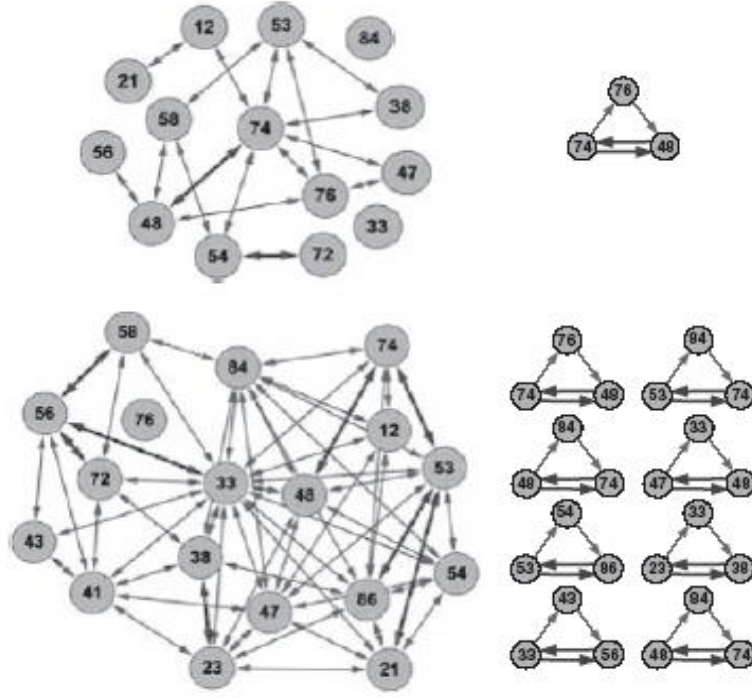
Bir çok ağda; fonksiyonel veya yapısal özellikleri itibariyle, bazı motifler çok sayıda bulunmaları nedeniyle; modellenen ağ oluşumlarında seçilmişlerdir. Örneğin şekil 1.26-a'da gösterilmiş olan ileri-besleme döngü motifi; (feed-forward loop) bir çok ağda bulunan ve çok çalışan bir motiftir.



Şekil 1.27. Maya'nın (Bir çeşit maya) gen-dizilişi ağlarının bir parçasının içinde ileri besleme döngü motiflerinin oluşumları. (Şekil 1.26-a) [27].



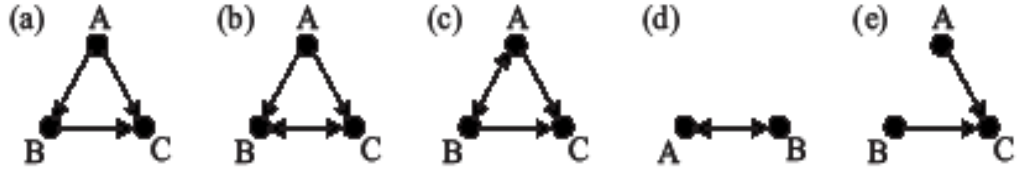
Şekil 1.28. (a) Hedef çizge G 'nin, (b) G' motifi, ve (c) hedef çizge G de, G' motifinin belirtilmiş eşi G'' resimleri [27].



Şekil 1.29. (a) Biyolojik ortamda bir farenin beynine ait küçük bölümlerin elektrotlardan oluşan bir düzeneğin üzerinde özel çözelti ile tohumlanarak yapılan kayıtlarda, işlenmemiş kültür içinde tanımlanmış, direk ve dolaylı pozitif geri besleme döngüsü ağ haritası iki yönlü oklarla solda gösterilmiştir. Burada sadece direk ve dolaylı pozitif geri besleme vardır. (b) sinir ağındaki negatif etkileşimleri bloklayan w-bastırıcı GABA algılayıcıların Bicuculline tedavisinden sonra ağ haritası solda gösterilmiştir. Bu durumda işlenmemiş kültürle karşılaştırıldığında çok sayıda ilişkilendirilmiş direk ve dolaylı pozitif geri besleme tanımlanmıştır [31].

1.8.3.1. Ağ Motiflerinin Dinamik Özellikleri

Motiflerin dinamik özelliklerini anlamak için yapılan bazı çalışmalarda, Şekil 1.30-a; ileri besleme döngüsü, Şekil 1.30-b ve Şekil 1.30-c; karışık ileri-geri besleme döngüsü ve bu motifler tarafından içerildiği için Şekil 1.30-d; temel motif olarak adlandırılan iki-sinir hücresi ağ motiflerinin fonksiyonları çalışılmıştır. Ayrıca Şekil 1.30-e'de geri besleme döngüsünün farkını anlamak için C'nin A ve B ile basit sürümü çalışılmıştır. [26].



Şekil 1.30. (a)-(e) Biyolojik ağlarda çok rastlana iki ve üç-düğümlü biyolojik sinir ağ motifleri [26].

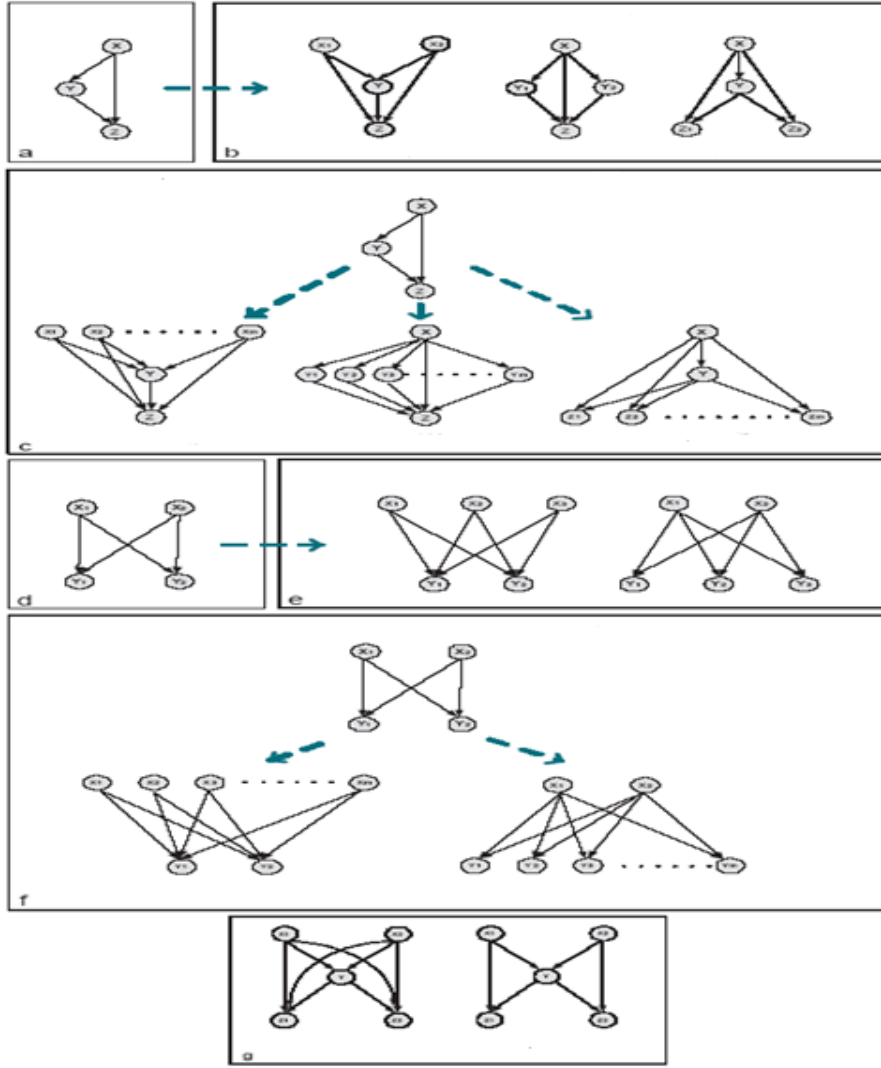
İleri-besleme döngüsü ağ motifi, bir çok biyolojik ve teknolojik ağda ortaya çıkmıştır. Bu güne kadar en çok çalışılan motiftir. İleri-besleme döngüsü ağ motifin fonksiyonel özellikleri; bölüm 2.3'deki çalışmamızda daha detaylı şekilde analiz edilmiştir [27].

1.8.3.2. Ağ Motiflerinin Dinamik Kararlılığı

Biyolojik ağlar; özel bir zamanda bileşenlerinin sadece belirli bir parçasının aktif olmasıyla, genellikle geniş-ölçekli dinamik sistemlerin statik temsilidir. Dinamik ağların yapısal özelliklerinin önemli oranda belirlenmiş olmasına rağmen, dinamik özellikleri tam anlayamamıştır. Sistem dinamikleri bağlamında ağ motiflerini analiz etmek için, üç ve dört tepeli ağ motiflerinin dinamik özellikleri sistematik olarak çalışılan bir konu olmuştur. Dinamik davranış; bir motifin küçük bir kararsızlıktan sonra tekrar kararlı duruma dönme olasılığını temsil eden, yapısal kararlılık yaklaşımıyla karakterize edilmiştir. Motiflerin tepelerindeki etkileşime bağlı olarak üç kararlılık sınıfı tanımlanmıştır. Geri besleme etkileşimi olmaksızın kararlı motifler, iki tepe arasında bir tek geri besleme ile kısmen kararlı motifler, üç veya daha fazla tepe arasında geri besleme etkileşimleriyle kararsız motifler şeklindedir [27].

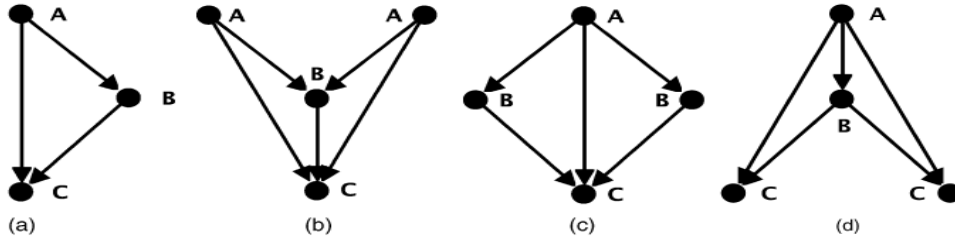
1.8.3.3. Biyolojik Ağlarda Motiflerin Genelleştirilmesi

Büyük yapılı biyolojik ağlar içerisindeki ağ motiflerinin; giriş, çıkış ve ara hücrelerinin kombinasyonları, ortak mimari temayı paylaşan farklı büyüklükteki motiflerin oluşturulmasında, motif genellemeyi tanımlayan sistematik bir yaklaşım ortaya koymuştur. Yapısal olarak aynı olan motif tepelerinin rolleri, motif genellemenin tanımlanması için kullanılmıştır. Motif genelleme, tepe rollerinin çoğullamasına dayalıdır.



Şekil 1.31. (a) X (giriş), Y(ara-içsel) ve Z(çıkış) tepesi olacak şekilde üç role sahip ileri-besleme döngü motifi (b) İleri-besleme döngüsünün dört tepeli basit genelleştirilmesi. (c) İleri-besleme döngüsü'nün çoklu tepe genellemesi (d) İki rollü, X (giriş rol), Y (çıkış rol) olmak üzere dört tepeli motif ikili yelpaze (Bi-fan) (e) ikili yelpaze'nin 5 tepe basit genelleştirmesi (f) ikili yelpaze'nin basit çoklu tepe genelleştirmesi: X veya Y düğümü sırasıyla ikili yelpaze'nin genelleştirmesinden çoklu-giriş veya çoklu-çıkış şeklinde genelleştirilmiştir. (g) İki X tepesi bir Y tepesi ve iki Z düğümü ile ileri-besleme döngüsü'nün 5-tepe genelleştirmesi [30].

Şekil 1.31 ve 1.32 'de ileri besleme döngüsünün, üç rolün (giriş, ara, çıkış hücreleri) her birinin iki ile çarpılmasına dayalı genellemesi ve dört hücreli motif genellemeleri görülmektedir [27,30]



Şekil 1.32. Motif genelleme kavramının gösterimi. (a) Giriş (A), ara (B), ve çıkış (C) şeklindeki motif tepelerinin rolleri belirlenmiş olan ileri-besleme döngü motifi gösterilmiştir. Ardından ileri-besleme döngü motifinin üç basit genelleştirilmesi iki ile çarpılarak genelleştirilmiştir, (b) giriş tepesi A (c) ara-işsel tepe B ve (d) çıkış tepesi C genelleme [27].

1.8.4. Biyolojik Ağların Modellenmesinde Kullanılan Sinir Hücresi Modeli

Biyolojik sinir hücreleri için, hedeflenen amaca göre değişik modeller geliştirilmiştir. Deneysel çalışmalardan elde edilen verilerin simülasyonunda kullanılacak modeller, ilgili sinir hücrelerinin yapısını, zar özelliklerini ve içerdikleri iyon kanallarının türlerini, buldukları yerleri ve yoğunluklarını dikkate almalıdır. Çalışmalarda kullanılan bir çok sinir hücresi modeli vardır. Çalışmamızda Şekil 1.20’de gösterilen tek bölmeli Hodgkin-Huxley modeli, özellikle sinaptik iletkenliği modellemesi açısından tercih edilmiştir. Bu modelde iyonik akımlar üç bileşenden oluşur; sodyum akımı (I_{Na}), potasyum akımı (I_K), ve sızıntı akımı (I_L). (G_{Na}), (G_K), (G_L); sırasıyla sodyum, potasyum ve sızıntı iyonik akımlarının geçtiği iyon kanallarının iletkenlik değerleridir. (E_{Na}), (E_K), (E_L); sırasıyla, sodyum, potasyum ve sızıntı iyonik akımlarının dinlenme gerilim değerleridir. Sinaptik uyarılar, post-sinaptik iletkenlik g_{syn} ve buna seri bağlı post-sinaptik kanalın ters potansiyeli E_{syn} ile modellenmiştir. I_{uyg} harici akım uyarısını temsil etmektedir. Şekil 1.20’deki devrede zar potansiyeli V_m ;

$$C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{ion} + I_{syn} = I_{uyg} \quad (1.43)$$

diferansiyel denklemin çözümünden elde edilebilir. Bu denklemde, I_{ion} toplam iyonik akım olup;

$$I_{ion} = G_{Na}(V_m - E_{Na}) + G_K(V_m - E_K) + G_L(V_m - E_L) \quad (1.44)$$

ifadesiyle, sinaptik akım ise

$$I_{syn} = g_{syn}(t)(V_m - E_{syn}) \quad (1.45)$$

ifadesiyle verilir. Sinaptik iletkenlik ise, g_{max} maksimum sinaptik iletkenlik ve τ iletkenlik değişimi zaman sabiti olmak üzere denklem 1.33'de verildiği gibi;

$$g_{syn}(t) = g_{max} \frac{t}{\tau} e^{(1-\frac{t}{\tau})} \quad (1.46)$$

ile modellenmiştir [25].

1.9. Biyolojik Ağlarda Öğrenme ve Hafıza (Bellek) Kavramı

Bellek; bilginin depolanabilme ve yeniden kullanılabilme yeteneği olarak tanımlanmaktadır. Hücresel boyutta ele aldığımızda bellek, sinir hücresi demetlerinin ateşlenmesi olarak açıklanabilmektedir. Dinlenme halinde iken yüz milisaniyede bir defa ateşleme meydana getiren bir sinir hücresi, herhangi bir düşünce ile meşgul olduğunda yüz milisaniyede defalarca ateşleme meydana getirebilmektedir. Sinir hücrelerinin ateşlenmesi ile belleğin yeniden yapılandırıldığı düşünülmektedir. Bu düşünceden yola çıkarak bellek, sinir sistemindeki nöral grup topluluklarının dinamik bir özelliği olarak da tanımlanabilmektedir. Araştırmalar, sık kullanımın nöral ağların kuvvetlendiğini ortaya koymaktadır. Sinir hücrelerindeki her bir ateşleme, bu işlemin tekrar yapılması için bir eğilim doğmasına neden olmaktadır. Bu nedenle belleğin güçlendirilmesi ve öğrenmenin daha etkin gerçekleştirilebilmesi için öğrenilen bilgilerin sık sık tekrarlanması gerekmektedir. Duygusal kayıtlar, kısa süreli bellek (çalışan hafıza) ve uzun süreli bellek şeklinde farklı aşamalar kat ettiği bilinmektedir [33].

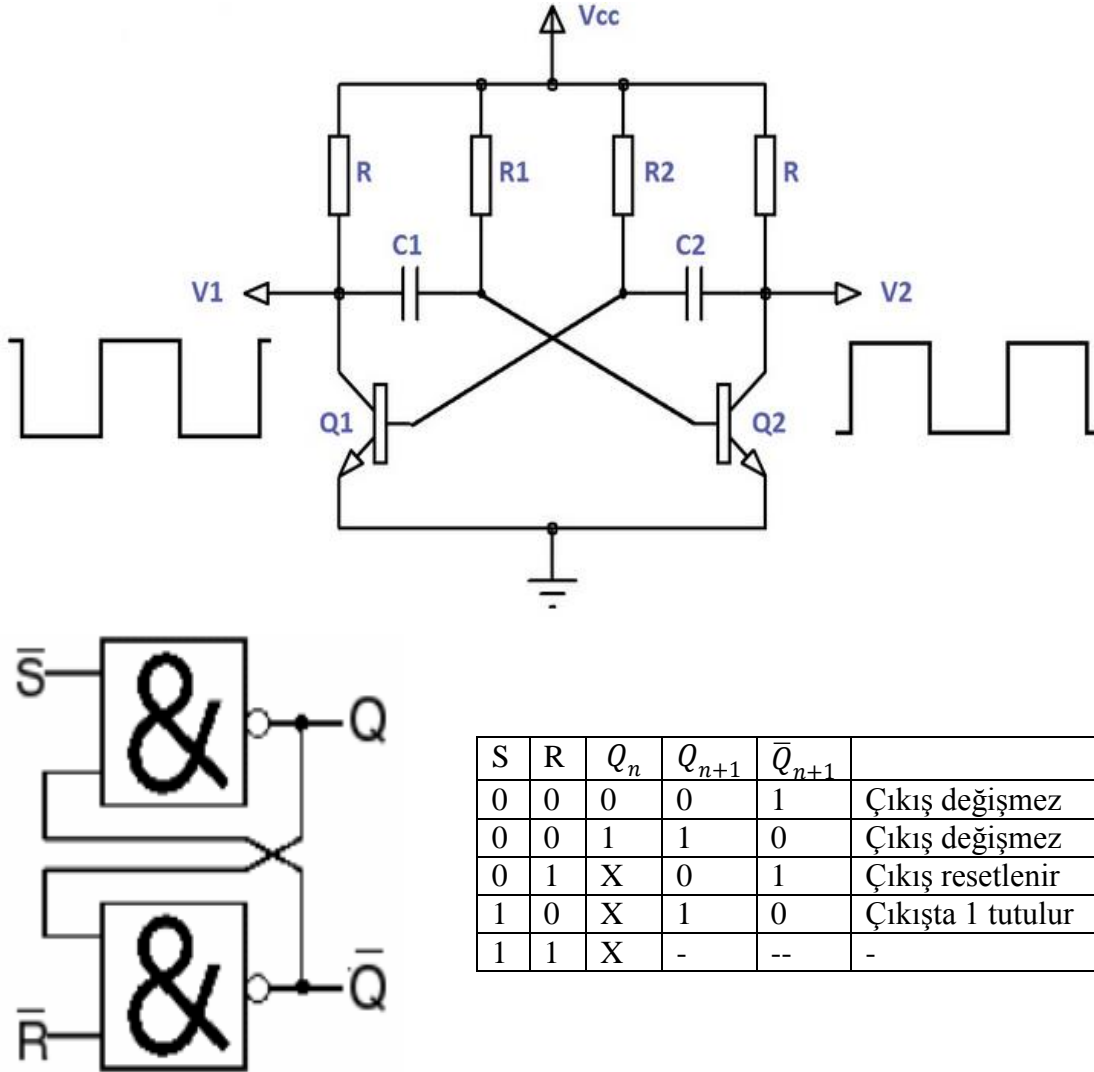
Bir başka yorumda bellek iki katagori olarak düşünülmüştür. Omurgalı canlı beyinlerinde, bir konu hakkındaki bilinenleri bilinçli geri çağırabildiği açık bellek, motor ve algısal beceri kadar, diğer görevler ve bilinçli olmaksızın geçmiş deneyimlerin geri çağırıldığı örtük bellek yapısı vardır. Açık ve örtük bellekler beynin farklı bölümlerindedir ve bu mekanizmalar dakikalar süren kısa-dönemli bellek ve günler aylar veya daha uzun süren uzun-dönemli bellek şeklinde tanımlanmıştır [42].

Bir sinir hücresi sinapsında oluşan bir uyarı, birkaç saat kalabilen cevaplara sebep

olabilirken, çoklu uyarılar, 24 saatten daha büyük veya süresiz olabilen uzun-sürelili potansiyellere sebep olabilir. Bu cavaplara, sinaptik seviyede bir karşılık olarak; öğrenme davranışının temeli olan kısa-dönemli ve uzun-dönemli bellek davranışı denilmiştir. Tek bir aksiyon potansiyeli veya dizisi, uygun faz gecikmeli sinaptik uyarı ile somayı, postsinaptik olarak uyardığı zaman; Uyarıcı sinaptik iletişim uzun-dönem potansiyeller (LTP) ve uzun-dönem aktivite azalması LTD (uzun dönem depresyon) sonuçları ortaya çıkar. Hebb'in hipotezine göre uyarıcı bir bağlantının, uzun süren sinaptik potansiyeli sonucu "A hücresinin aksonu, B hücrelerini uyararak için yeterince yakınsa ve tekrar tekrar ve ısrarla ateşlemede rol alıyorsa" senkronize olmuş pre- ve post-sinaptik aktivasyon, sinapsın; sürekli, aksiyon potansiyeli oluşumu için, yeterli ve gerekli durumu sağlar şeklindedir [35].

Yapılan çalışmalarda; hem canlı dokularda hemde test tüpü içinde neokorteks ve hippokompüs beyin hücrelerinde tanımlanmış olan uyarıların zamansal birleşmesi; sinaptik iletişim potansiyeli dinamiğinin, birleşmeli yapısını ortaya koyar. Sinaptik girişin aktivasyonu ile birlikte, büyük bir post-sinaptik depolarizasyon oluştuğunda LTP üretilir. Pre-sinaptik aktivasyonlar; duysal uyarı, veri ileten sinirlerle oluşturulan düşük frekanslı elektriksel şoklar, yüksek frekans uyarılar, veya tek-sinaptik giriş olarak bağlantılandırılmış sinir hücrelerinin ateşleme girişlerinde tek aksiyon potansiyeli şeklinde gerçekleşebilir. Post-sinaptik sinir hücrelerinin aktivasyonu ile pre-sinaptik uyarının zamansal birleşimi çok önemlidir. Post-sinaptik depolarizasyon; yama kenetleme tekniği kullanılan bir hücrede, gerilim kenetleme ile enstrümental ortalama alınarak ölçülebilir [35]. Karmaşık ağlarda yapılan deneylerde farklı cevaplar gözlemlenmiştir. Bu motifler ve kombinasyonlarının ne tür bellek cevapları verdiği araştırılmıştır [34].

Karşılaştırılması açısından değerlendirildiğinde elektronik bellek yapılarının temelini oluşturan devreler, çalışmamızın temelini oluşturan motiflerle oluşturulan bellek yapılarına benzerdir. Özellikle biyolojik yapılardan uzun-dönem bellek davranışlarıyla örtüşmektedir. Biyolojik bellekte tutulan bilgi, bellek girişine gelen işaretin frekans kodlaması şeklinde saklanmasına örnektir. Girilen bilginin genliği tutulan bilginin frekansını değiştirmektedir. Bu bilgi tutma şekli elektronik belleklerinde tek kararlı multivibratörlere ve bellek elemanı olarak kullanılabilen Flip-floplara benzerdir. Motiflerden oluşturulan biyolojik belleklerde bu devrelerde görülen veri giriş veya okuma uçları gibi nöronların varlığı değerlendirilecektir [68,69].



Şekil 1.33. Üstte görülen kararsız-multivibratör devresinde V1 ve V2 çıkışları faz kaymış şekilde çalışan ve birbirini tetikleyen şekilde çalışır. Devrede V1 çıkışı bilginin alındığı uç olarak düşünülürse belirli bir frekansta kodlanmış bir verinin devrede enerji olduğu müddetçe tutulması olarak değerlendirilebilir. Altta devre ise elektronik bellek yapılarında bulunan R-S flip floplarının blok diyagramıdır. Sağ taraftaki blok diyagramdan da takip edilebileceği gibi S ve R ucu 0 olduğunda çıkış değişmez, R(reset) 1 olduğunda çıkış sıfırlanır S(set) 1 olduğunda çıkış 1 olur. Böyle bir devrede set sonrası greset oluncaya kadar bilgi tutulur [68,69].

1.9.1. Hebbian Öğrenme

Hebbian öğrenme şemasına göre iki sinir hücresi arasındaki bağlantı aynı anda ateşlerse kuvvetlenir şeklindedir. Böyle bir kuralın ifadesinde $w_{i,j}$ artışı;

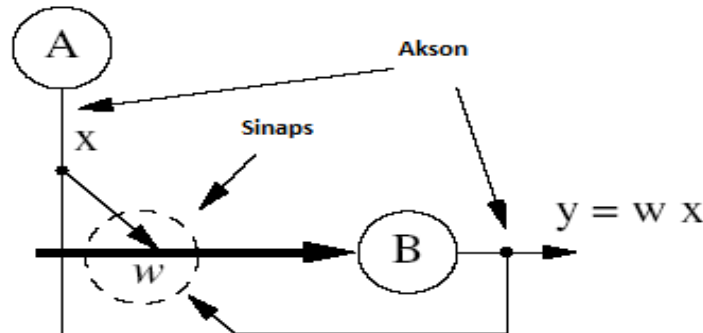
$$\Delta w_{ij} = k y_i x_j \quad (1.47)$$

şeklinde ifade edilmiştir. Bu-formülasyonda, ateşleme oranı x_j olan pre-sinaptik-sinir hücresi ile ateşleme oranı y_i olan post-sinaptik sinir hücresi, w_{ij} sinapsı ile birbirine bağlıdır. Hebb'in formülünde, güçlenme ve daha sonra yine güçlenme sonunda doyuma ulaşma gibi bir sıkıntı olmaktadır. Bu durum bazı kayıplar oluşturmaktadır. Von der Malsburg'un önerdiği çözümle verilen bir modelde sinaps etkisi normalize edilmiştir. Bunun çözümü için önce Hebbian hesaplanıp, toplam, varsayılan sinaptik ağırlığa bölünmüştür.

$$\frac{w_{ij} + \Delta w_{ij}}{\sum_k w_{kj} + \Delta w_{kj}} \quad (1.48)$$

Burada k_j bir sinir hücresine gelen tüm girişler üzerinde dağılır. Bu yeni kuralla, hücrenin aktivitesiyle ilişkili olarak giriş kuvvetiyle sinapsın gücü artmadığı gibi, diğer bağlantının sinaptik gücünde de bir azalmaya sebep olunmamaktadır [21].

A hücresi B hücresini ardı ardına ateşleyecek olursa, hücrelerin birinde veya her ikisinde bazı metabolik büyümeler meydana gelir. Hebb'in bu hipotezi, beynin bazı bölümlerinde doğrulandı ve artık, terim ifadesiyle yasalaştı. Bu formülasyonu oluşturmak için A,B ve bunların sinaptik bağlantılardan ibaret olan basit bir ağ çalışılmıştır. Sinaps'ın Şekil-1.34'deki gibi bir w gücüne sahip olduğu varsayılmıştır.



Şekil1.34. Hebbian öğrenmenin gösterimi [32].

Hebb'in yasasının formülasyonuna göre; sinir sinyalleri ve sinaptik büyüklüğün muhtemel akım değerlerinin her ikisine bağlı olan, sinaptik ağırlığın değişimine dayalı bir öğrenme olduğu düşünülmüştür. Formülasyona ağırlık değişikliğiyle başlanmıştır.

$$\omega(n + 1) = \omega(n) + \Delta\omega(n) \quad (1.49)$$

Burada n , işlem adımlarını ifade eder. $\omega(n + 1)$, $\omega(n)$ ağırlığının bir sonraki değeridir ve $\Delta\omega(n)$ ağırlık değişimidir. Bu ağırlık değişim mekanizması Şekil 1.34'de kesik daire ile sembolize edilen sinapsta meydana gelir. Hebb'in yasasının birinci matematik formülasyonunda gözlemlendiği gibi götüren ve getiren sinyalleri üreten form 1.50 eşitliğindeki gibidir.

$$\Delta\omega = \alpha xy \quad (1.50)$$

Burada α “öğrenme oranı”dır. x ve y 'nin her ikisi de büyük olduğu zaman hem A hem B ateşler, bu durumda ω artırılmıştır. x ve y 'nin her ikisi veya birisi küçükse ω çok az değiştirilmiştir. Uzun bir süre boyunca A ve B birlikte ateşlemeyi sürdürürse ω çok büyük bir değer alır. Bu biyolojik olarak sürekli olmaz ve hiçbir duyu herhangi bir şekilde bunu yapamaz. Hesapsal nörolojinin katkılarından birisi, Hebb'in yasasının sabit öğrenme için yeterli olmadığını göstermiş olmasıdır. Azalan ω ağırlığı için de bir mekanizma tanımlanmalıdır çünkü “unutma” öğrenmenin ayrılmaz bir parçasıdır. Böyle bir durumu formülize etmek için, ağırlık değişim kuralı aşağıdaki gibidir.

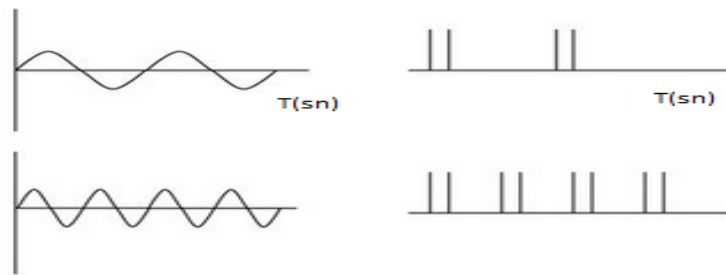
$$\Delta\omega = \alpha_1 xy - \alpha_2(x + y) \quad (1.51)$$

Burada α_1 ve α_2 uygun bir şekilde seçilir. Sinaptik ağırlık sabit bir değere konumlanırsa; buna “kararlı öğrenme” denilir. Kararlı durum değeri negatif olunca; sinaps bastırıcı (inhibitory) olur [32].

1.9.2. Hafıza-Biyolojik Motif İlişkisi ve Sinir Hücrelerinde Bilgi Kodlama

Biyolojik ağlarda oldukça farklı yapılara ve işlevlere sahip bellek sistemleri tespit edilmiş olmasına rağmen, bunların dinamiği karmaşık yapılarından dolayı etraflıca

anlaşılmiş değildir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, pek çok karmaşık ağ yapılarının, ağ motifi olarak da adlandırılan küçük alt çizgeler içerdiği gözlenmiştir. Ağlarda bulunan motif yapılarının belirlenmesi ve bu yapıların dinamiğinin çıkarılması konularında son yıllarda yoğun araştırmalar yapılmaktadır [52,30]. Bu sistemlerin dinamiğinin anlaşılması, yapısındaki motiflerin dinamiğinin bilinmesine gerek duymaktadır. Yapılan çalışmalarda pek çok ağda, motiflerin kendi fonksiyonlarını bozmayacak şekilde birbirlerine bağlandığı da tespit edilmiştir [54]. Biyolojik ağlardaki bellek sistemlerinin, temelde bellek yeteneğine sahip motifleri içerdiği düşüncesinden hareketle bu sistemlerin fonksiyonları hakkında bilgi elde edilmeye çalışılmaktadır [34]. Biyolojik bellekler kısa-dönem bellek (Long-term memory), Uzun-dönem bellek (Short-Term memory), İlişkili bellek (Associative memory); öğrenme yeteneği olarak tanımlanmıştır. Örneğin birisinin ismini alkol veya özel bir parfümün aroması gibi alakasız parçalar arasındaki ilişkiden hatırlarız [71]. Çalışma belleği (Working memory); görsel şekilleri veya sözlü bilgileri depolayan ve işleyen, alt sistemi kontrol eden bir merkezi yönetimdeki gibi, alt sistemler içerir. Pasif bilgi korumanın yerine bilgilerin işleme kavramı üzerinde daha kuvvetli vurgularla markalanması şeklindedir. Çalışma belleği öğrenme aşamalarında ilgi dağıtan şeylerin arasından amaca yönelik faaliyetlerin tamamlanması için izleme yapılır. Bu bellekteki kavramsal süreçler, bilginin, geçici bütünleşmesine, işlenmesine, yok edilmesine ve geri kazanılmasına izin veren kısa-dönem belleğin yönetimi ve dikkatli kontrolünü da içerir [72]. Genellikle çalışmalarda üç sinir hücresinden oluşan motiflerin, uzun-dönem ve kısa-dönem bellek davranışı incelenmiştir [51-52]. Bazı memeli hayvanların beyinde bulunan sinir ağlarında tespit edilen motif yapıları yayınlanmıştır [55].

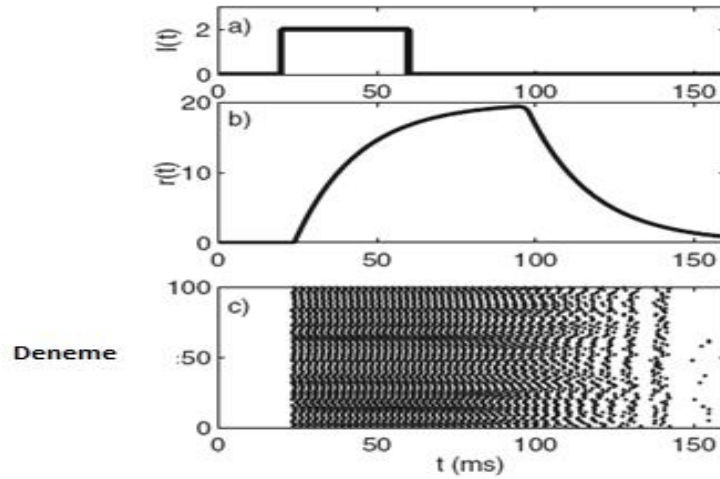


Şekil 1.35. Bir kulak salyangozunda zamansal kod teorisinin örneği görülmektedir. Düşük ve yüksek frekansların her ikisinde, her iki pozisyonda cevaplar üretilir. Fakat yüksek frekansa verilen cevapta daha çok aksiyon potansiyeli vardır [71].

Uzun- ve kısa dönem bellek yapısını çalıştığımız biyolojik ağ motifi çalışmalarında, derinlemesine odaklanmadığımız biyolojik bilgi kodlama (nöral kodlama) birkaç çeşittir. 1)İlişki (Korelasyon) kodlama; Sinir hücrelerine ait ateşlemenin korelasyon kod modeli; aksiyon potansiyelleri veya spayklar arasındaki korelasyonların, spayk dizisi içinde, basit spayk zamanlamasının gerekenden fazla bilgi taşıyor olabileceğini değerlendirmiştir. Bu düşünce göre, teorik olarak bir uyararla alakalı iki spayk dizisi arasındaki korrelasyon, toplam karşılıklı bilgiyi sadece indirger asla artırmaz. 2)Bağımsız spayk kodlama; Her bir ayrık aksiyon potansiyeli veya spayk, spayk dizisinin içinde her biri diğerlerinden bağımsızdır. Korelasyon kodlamanın karşıtıdır. 3)Ateşleme faz kodlama; düşük veya yüksek frekanslarda, lokal devam eden osilasyonların fazına bağlı bir zaman referansına göre her bir spayk için zaman etiketini dikkate alan kod tipidir. 4)Populasyon kodlama; Nöronların birkaçının ortak aktivitesinin kullanılmasıyla bir uyarı temsil etmek için yapılan bir kodlamadır. Populasyon kodlamada her bir nöron bazı giriş setlerinin cevaplarının dağılımına sahiptir ve bir çok nöronun cevapları girişler hakkında bazı değerleri hesaplamak için birleştirilebilir. 5)Oran kodlama; Sinir hücresine yapılan bir uyarıyla oluşan aksiyon potansiyellerinin ateşleme oranını ifade eder. Her denemede ayrı sonuçlar oluşacağından girişe karşılık üretilen aksiyon potansiyelleri dizisini, belirli bir spayk dizisinden daha iyi karakterize edebilir. Bu iki çeşittir; Spayk sayma oranı; Zaman ortalamasıyla ilgilidir. Bir denemede ortaya çıkan spayklar sayılır ve denemenin süresine bölünür. Zaman bağımlı ateşleme oranı; Sinir hücresine bir çok kez tekrarlanan deneylerde her deneme için kayıtlar alınır ve her denemenin her Δt adımında elde edilen spaykların aritmetik ortalaması alınır böylece $r(t)$ şeklinde ateşleme oranı değeri ortaya çıkar. Bu hangi zaman diliminde nasıl ateşleme olduğunu ortalama olarak gösterir. 6) Seyrek kodlama; Her bir öge, nispeten küçük nöron setlerinin güçlü aktivasyonları ile kodlanmıştır. Her bir öge için kodlama yapılmıştır. Bu tüm uygun nöronların farklı bir alt kümesidir. 7)Zamansal kodlama; Spayk zamanlamasının veya yüksek-frekans ateşleme oranlarının bilgi taşıdığı görülmüştür. Zamansal kodlar ateşleme oranının tanımlayamadığı spayk aktivitelerinin bu özelliklerini kullanır. Örneğin uyarı başlangıcından sonraki ilk spayk zamanı, ISI olasılıksal dağılım, spaykların rastgele olması, veya spaykların kesinleşmiş zaman gruplarının olması, gibi saniye ve daha yüksek istatistiksel zamanlara bağlı olan özellikler, zamansal kodlardır (Şekil 1.35) [70]. Bizim çalışmamızda bilgi zamansal olarak kodlanacaktır.

1.9.2.1. Kısa-Dönem Bellek (Short-Term Memory)

Düşünmenin çoğunun ve bilgi işlemenin gerçekleştiği kısa-dönem bellek, belleğimizin en fazla iş gören bölümü olarak kabul edilmektedir. Bu bellekte tutulan bilginin miktarı ve bilginin tutulma süresi yaşa göre değişmektedir. Örneğin bir yetişkin tekrarlama yapmaksızın 10 ile 20 saniye arasında 5 ila 9 öğeyi kısa-dönem bellekte tutabilmektedir. Ancak çoğu kişi bir seferde yedi şeyden fazlasını hatırlayamamaktadır. Kısa-dönem belleğe gelen bilgi için üç alternatif bulunmaktadır. Ya bilgi ihmal edilir (unutulur), ya tekrar edilerek kısa süreli hafızada tutulur ya da tekrarlama ile daha önceki bilgilerle birleştirilerek uzun süreli belleğe transfer edilir. Kısa-dönem belleğin işleyişinden sinir hücresi grupları arasındaki uyarı yapısı sorumludur. Bilgiler bir süre hipokampüste saklandıktan sonra uzun-dönem belleğe aktarılmaktadır [33].



Şekil 1.36. Sinir hücreleri EEI şeklinde uyarı durumunda olan Şekil 1.30-b'deki motifin kısa-dönem bellek davranışı. a) A hücresine giriş sinyali b) C sinir hücresinin ateşleme oranı c) 100 deneme sonunda C sinir hücresinde oluşan aksiyon potansiyeli zaman grafiği [26].

Yapılan çalışmalarda; kısa-dönem belleklerin (Short-Term Memory) farklı tipleri, oluşumları, iç etkenlerin ve sinaptik yapının etkisinin nasıl olduğu, ve bu yapıların uzun-dönem belleğe zamansal akış açısından nasıl dönüştürüldüğü araştırılmaktadır. Bu tür çalışmalar; psikolojik yapının özelliklerini tanımlama ve anlama, kısa-dönem bellek işleminin karakterizasyonunda biyofiziksel veya biyokimyasal özelliklerin ilişkisini kurma detayına girmekten daha ziyade, bu yapıların, görünüşte farklı, çok çeşitli biyolojik

işlemlerin altında yatabileceği ve beynin fonksiyonlarını anlamakla ilgili olabileceği üzerinde yoğunlaşmıştır [21].

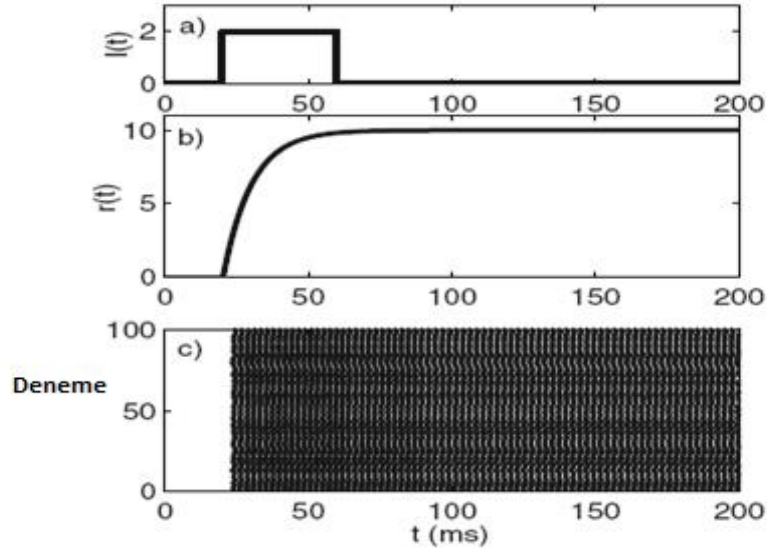
Topla ve ateşle modelle şekil 1.30-b'deki motif için yapılmış olan çalışmalarda, ABC hücrelerinin etkileşimlerinin (Uyarıcı-uyarıcı-bastırıcı, EEI) olduğu durum için motif fonksiyonlarının kısa-dönem bellek gibi davrandığı gösterilmiştir, şekil 1.36. Yaptığımız çalışmada tüm motifler için kurulan modelimizde bu davranış incelenmiştir.

1.9.2.2. Uzun-Dönem Bellek (Long-Term Memory)

Sekonder bellek ve tersiyer bellek olarak iki bölüm şeklinde tanımlanmıştır. Bilgilerin yıllarca saklanabildiği sekonder bellekteki herhangi bir bilginin hatırlanması güçtür. Bir bilginin bu belleğe aktarılması için 30 dakika ile 3 saat arasında bir zaman dilimi gerekmektedir. Kısa-dönem bellekteki bilgilerin sekonder belleğe aktarılması için bilgilerin kodlanması gerekmektedir. Benzerlik ya da zıtlıkların sınıflandırıldığı bu bellekte detaylar geri planda, genellemeler ise ön plandadır. Bu bilgilerin uzun-dönem belleğe aktarılması, bilgilerin tekrar edilmesi ile gerçekleşmektedir. Bilginin hem görsel hem de sözel olarak depolanabildiği tersiyer belleğin en belirgin özellikleri ise; limitsiz kapasiteye sahip olması, depolanan bilgiler arasında güçlü bir bağlantılar ağı oluşturması ve uzun bir sürece sahip olmasıdır. Bilgilerin tersiyer belleğe aktarılması güç olmakla birlikte, bu bellekte depolanan bilgiler bir ömür boyu hatırlanabilir. Bir bilginin uzun-dönem belleğe yerleştirilebilmesi için sık sık tekrar edilmesi gerekmektedir. Uzun-dönem bellekte sözcükler genellikle işitildikleri sesleriyle birlikte değil, taşıdıkları anlamları ile saklanmaktadır. Bunun dışında uzun-dönem bellekte ses, koku ve görüntülerin saklanması da mümkündür. Bir bilginin uzun-dönem bellekte saklanması ancak beynimizdeki nöral bağlantılarda meydana gelen kalıcı fonksiyonel, biyokimyasal ve yapısal değişikliklerle mümkün olabilmektedir. Bellekteki bir bilginin hiçbir zaman uzun-dönem belleğe aktarılmamış olması, uzun-dönem bellekteki bilgiyi hatırlama yeteneğimizi kaybetmemiz ve uzun zamanın geçmesi gibi faktörler öğrendiğimiz bilgileri unutmamıza neden olmaktadır [33].

Topla ve ateşle model kullanılarak yapılan bir çalışmada, şekil 1.30-c motifindeki A sinir hücresine 20ms ve 60ms arasında, 0-10nA düzgün dağılımlı rastlantısal bir akım, hücreler arası uyarım (uyarıcı-uyarıcı-uyarıcı, EEE) şeklindeyken uygulandığında, C çıkış hücresinin ateşleme oranı ve aksiyon potansiyeli oluşma zaman grafikleri, sırasıyla şekil

1.37 a-c’de gösterilmiştir. Bu çalışmada motifin bu şekliyle uzun dönem bellek davranışı sergilediği gösterilmiştir. Yaptığımız çalışmada tüm motifler için kurulan modelimizde bu davranış incelenmiştir.



Şekil 1.37.Şekil 1.30-c’deki motifte hücrelerin uyarıları EEE şeklinde uzun-dönemli bellek çalışması. (a) Topla-ateşle modeline giriş sinyali, (b) C sinir hücresi ateşleme oranı (c) 100 deneme sonunda C sinir hücresinde oluşan aksiyon potansiyeli zaman grafiği [26].

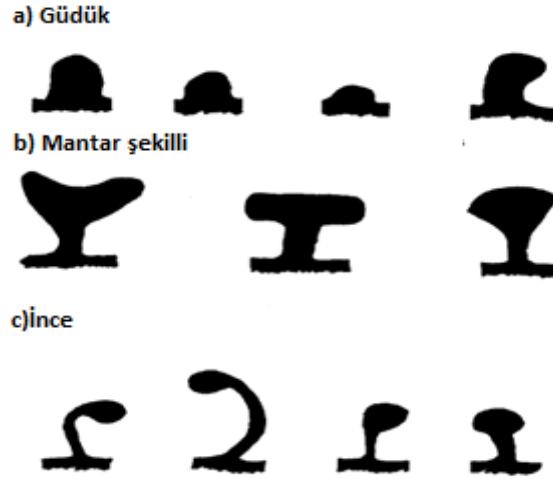
1.10. Spine’lerin Modellenmesi ve Bellek Organizasyonuna Katkısı

Keşfedildiklerinden sonra detritik spineler üzerinde çok çeşitli yorumlar yapılmıştır ve hücreler arası iletişimde önemli rolleri olduğu düşünülmüştür. Yapılan deneylerde elektron mikroskopuyla sinapsların spineler üzerinde bulunduğu gözlemlenmiştir (Gray-1959). Çalışmalar; ince spine gövdesi vasıtasıyla elektriksel direnç üzerine odaklanmış ve gövde çapındaki değişimin sinaptik değişkenlik için önemli olduğunu düşünülmüştür. Daha sonraki araştırmalarda; gerilim bağımlı iletkenliklerin spine’ler üzerinde bulunmasından spine’lerin hücrenin davranışında etkili olacağını ortaya koymuştur [21].

1.10.1. Spine Yapısı

Dentritik spine’ler bir çok hücre tipinde bulunan kısa, uzantı şeklinde yapılardır. Dentrite ince bir boyun veya gövdeyle bağlanmış soğan biçiminde bir kafadan oluşur.

Genellikle küçük yapıdadırlar ve bazı hücrelerde 1-2 spine/ μm veya daha yoğun olabilir. Bir araştırmada spine'ler; güdük (Şekil 1.38-a), mantar (Şekil 1.38-b), ince veya uzun-ince (Şekil 1.38-c) şeklinde sınıflandırılmıştır [21].



Şekil 1.38. Korteks duvarında Spine'lerin türleri [21].

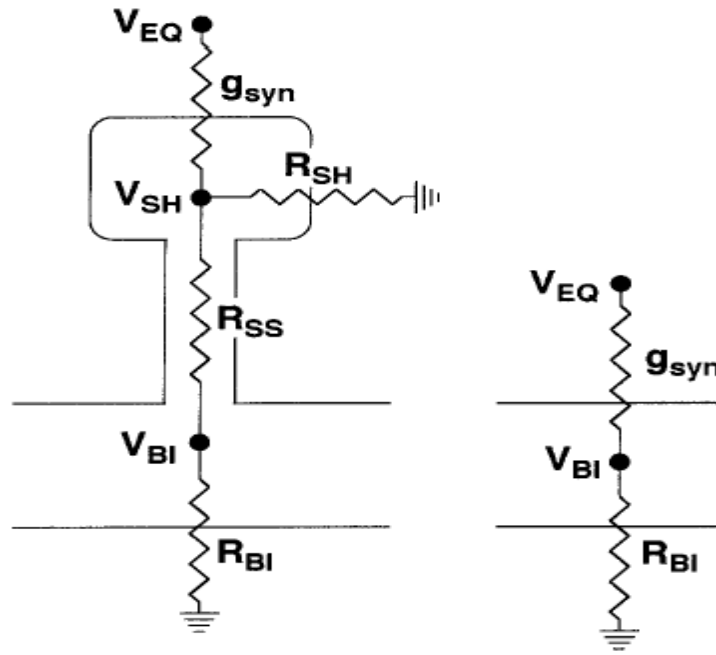
1.10.2. Spine Fonksiyonunun Pasif Modeli

Spine; modelleri pasif elektrik devresi olarak düzenlenmiştir. Böyle bir model şekil 1.39'da görülmektedir. Sabit iletkenlik varsayımı ile spine başındaki akan akımlar Kirchhoff yassı ile hesaplanabilir.

$$V_{SH}/R_{SH} + g_{syn}(V_{SH} - V_{EQ}) + V_{SH}/(R_{SS} + R_{BI}) = 0 \quad (1.48)$$

Bu denklemdeki akımlar; spine başı hücre zarı boyunca sızıntı akımı, sinaptik akım, spine gövdesinin içine doğru akan akımdır. R_{SH} büyük olduğundan diğerleriyle karşılaştırıldığında ihmal edilebilir. Bu sadeleştirmeden sonra kararlı-durum spine kafa potansiyeli;

$$V_{SH} = V_{EQ}/[1 + 1\{g_{syn}(R_{SS} + R_{BI})\}] \quad (1.49)$$



Şekil 1.39. Bir Dentritik spine'nin Elektrik Devresi. V_{EQ} sinaptik geri-dönüşüm potansiyeli, V_{SH} spine kafasındaki gerilim, ve V_{BI} spine'nin tabanındaki dentritik gerilim. R_{SH} spine kafası direnci, R_{SS} spine gövde direnci, ve R_{BI} spine'nin tabanında giriş direnci dallanması, g_{syn} sinaptik iletkenliktir. Sağda görülen; spine olmayan dentrit üzerine giriş için eşdeğer devre [21].

Benzer şekilde dentritteki akımda aşağıdaki şekilde ikinci bir denklem tanımlanmıştır;

$$V_{BI}/R_{BI} + (V_{BI} - V_{SH})/R_{SS} = 0 \quad (1.50)$$

$$V_{BI} = V_{SH}R_{BI}/(R_{BI} + R_{SS}) \quad (1.51)$$

(1.49) ve (1.51) eşitlikleri birleştirildiğinde;

$$V_{BI} = V_{EQ}/[1 + 1/(g_{syn}R_{BI})]/(R_{SS}/R_{BI}) \quad (1.52)$$

Dentritteki sinaps, Kirchof'un akım yasasıyla tekrar yazılırsa [21].

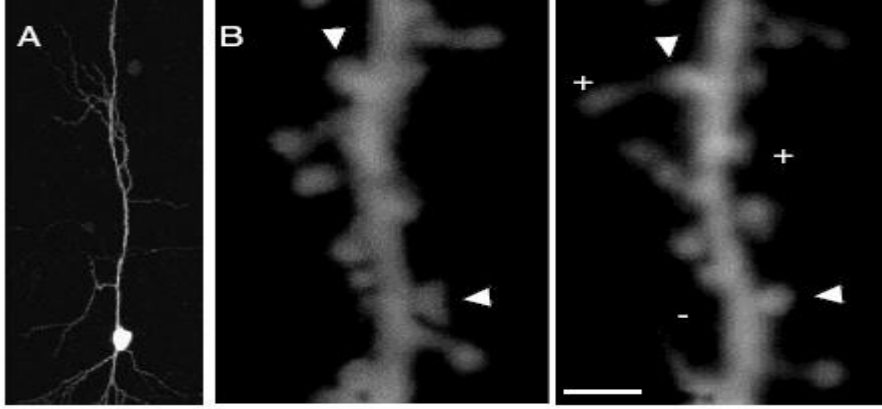
$$g_{syn}(V_{BI} - V_{EQ}) + V_{BI}/R_{BI} = 0 \quad (1.53)$$

$$V_{BI} = V_{EQ}/[1 + 1/(g_{syn}R_{BI})] \quad (1.54)$$

1.10.3. Spine'lerin Öğrenme ve Bellek Fonksiyonuna Etkisi

Son yıllardaki çalışmalardan; sinaptik iletişimin tesirindeki spine değişiminin, öğrenme mekanizmasının temelini temsil ettiği düşünülmektedir. Dentritik spinelerin veya post-sinaptik dentritlerin, şekil ve büyüklüğündeki yapısal değişikliklerin varolan spinelerde büyüme ve uyarıyı takiben oluşan yeni spine çıkıntıları şeklinde olduğu biyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Sinaptik iletişimin sürekliliği dolayısıyla hedef sinir hücresindeki sinaptik cevapların toplamı sonucunda aksiyon potansiyellerinin ateşleme olasılıklarının değiştiği önceki bölümlerde değerlendirilmiştir. Sinaptik esnekliğin bu özelliklerinin öğrenme ve bellek mekanizması için önemli olduğu görülmüştür.

Yapılan biyolojik deneylerde, çıkıntı büyümesi saatle orantılandırılmıştır. Bu temel oran mantığına göre spine'ler saate göre %2 oranında değerlerini artırmıştır. Şekil 1.40'da görüldüğü gibi spine yoğunluğunun kararlı kalma nedeni, yeni çıkıntıların bir müddet sonra gözden kaybolması ve bunların sadece küçük bir kısmının kalıcı spine sinapslar halinde kalmasıdır [36].

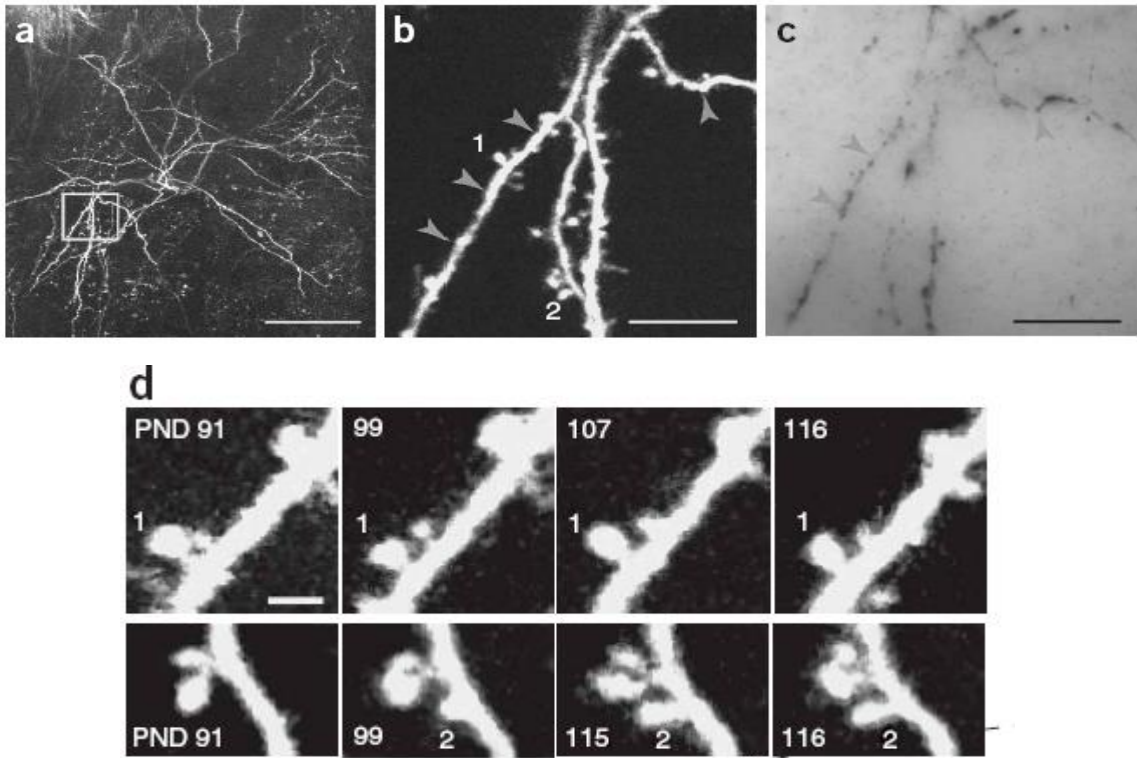


Şekil 1.40. (a) CA1 piramidal sinir hücrelerinin uyarıldığı durum. (b) Dentritik bir parçada, 24 saat sonrasında yeni ve eski çıkıntıların görüntüsü [36].

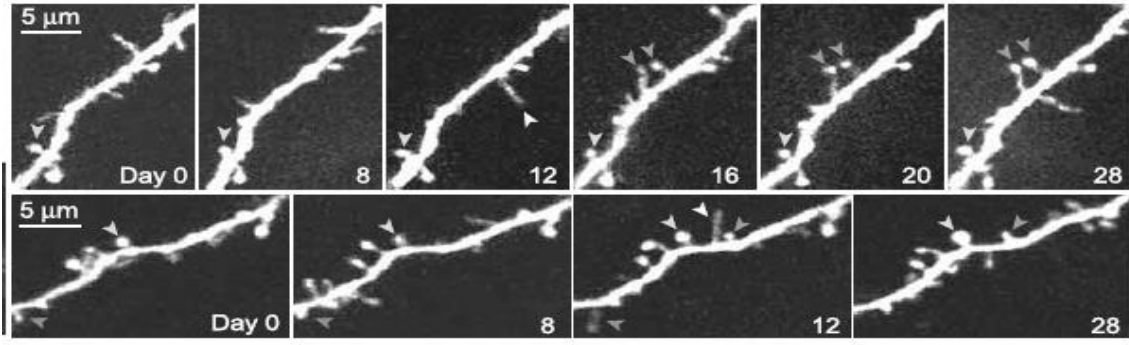
Deneyler genellikle genç beyin yapıları üzerindedir ve sinir hücresi üzerinde sinaptik bağlantıların gelişmesinden; deneme yanılma ve hatalar sonucunda değişen bir mekanizmaya sahip olduğu görülmüştür. Ortaya çıkan çıkıntıların çoğu aslında hızlı bir şekilde yok olur. Kararlılığın düşük olduğu genç dokular tercih edildiğinden dentritik spine'lerin yer değiştirmesinin yüksek oranda olduğu görülmüştür. Bu belirgin artışların

öğrenme ve bellek mekanizmalarını ortaya çıkarttığı ve bu işlemler için sinapslardaki plasticity'nin önemli olduğu vurgulanmaktadır [36].

Spine'nin boyu sinaptik kuvvetle doğrudan ilişkilidir. Elektron mikroskobu ile canlı dokuda görüntüleme deneylerinde, yeni spine'ların sinapsla ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır. Yeni ortaya çıkan spine'ler civarında, akson ve dentritlerin bağlantı ve geometrilerinin analizi sonucu, spine büyümelerinin sinaps oluşumu sonrasında gerçekleştiği görülmüştür. Dentritik spine'ler üzerindeki post-sinaptik konumlarda yapısal değişim nedeniyle oluşan bu değişiklikler, saatler veya günler sonra aktif olarak kararlı hale gelebilir. Sinaptik iletişimdeki değişim hücre içi kalsiyumdaki artışla birlikte başlatılır ve post-sinaptik sinir hücrelerinde, iyon kanallarının aktivasyonu ile sonuçlanır. Öğrenme süresince sinaptik transmisyondaki tersinir değişimler, geçici ise kısa-dönem bellek, kalıcı ise uzun-dönem bellek olarak adlandırılır [37]. Şekil 1.41 ve 1.42'de dentritik spinelerin bu davranışları yüksek çözünürlüklü elektron mikroskop resimleriyle görüntülenmiştir.

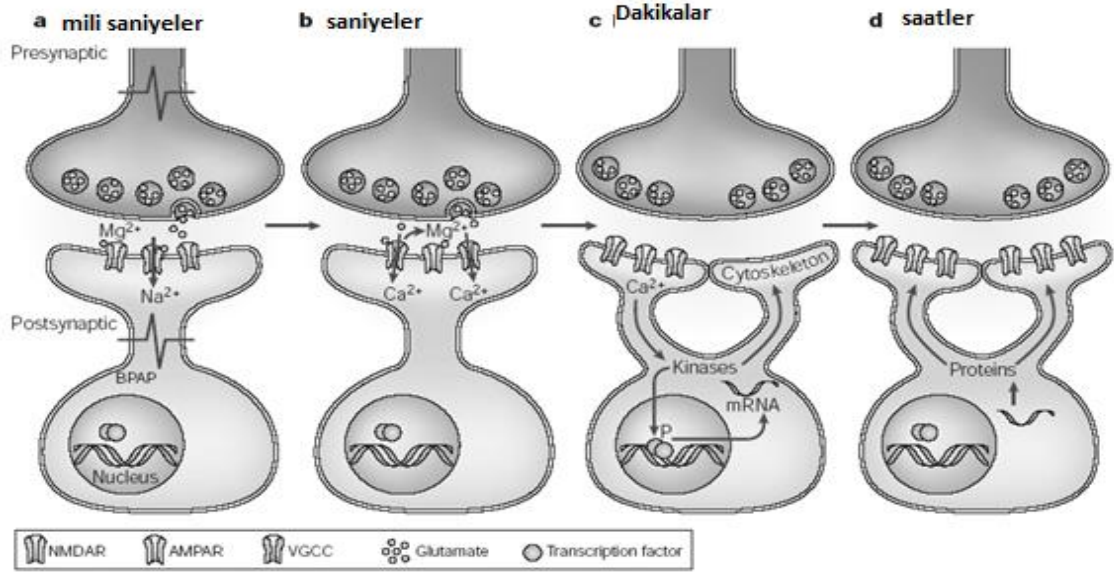


Şekil 1.41. Canlı dokuda belli zaman aralıklarıyla seri olarak elde edilmiş yüksek çözünürlüklü elektron mikroskop resimleri a) Piramidal sinir hücresi'nin tepe dentritik püskülüne ait canlı doku resimleri, b) kutu içine alınan bölümün canlı doku içindeki büyük resmi, c) ok başı ile gösterilen dentrit bölümleri d) b' de görülen 1 ve 2 noktalarına ait seri resimler [37].

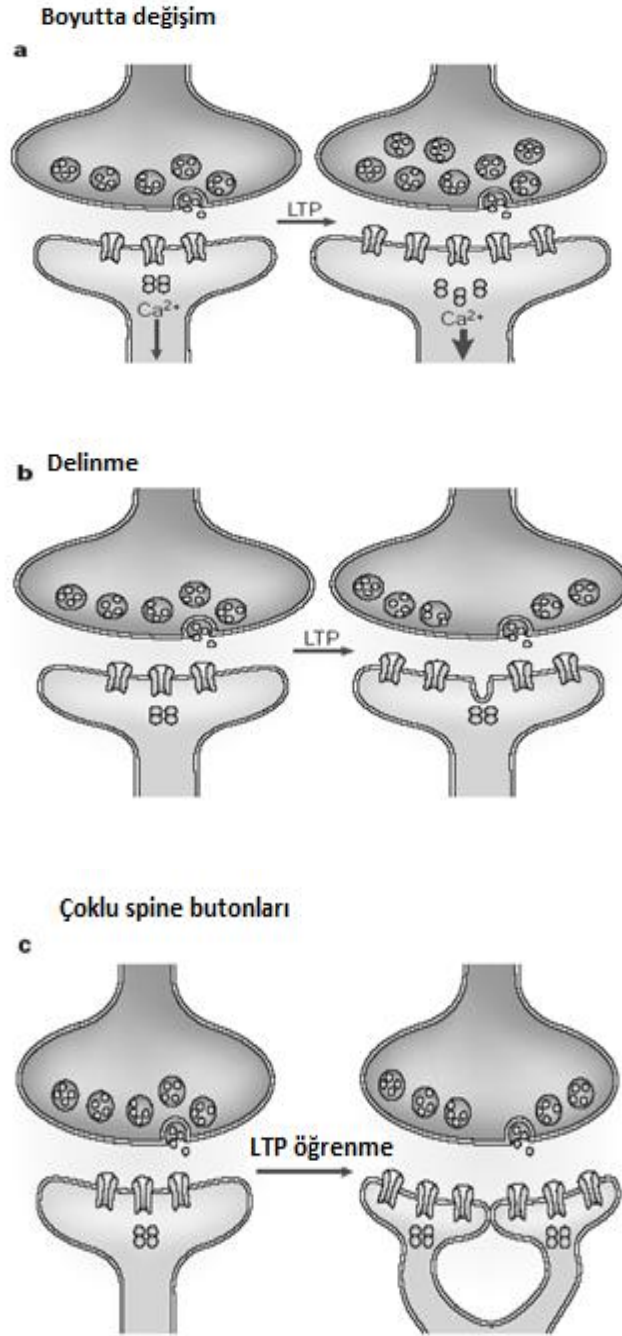


Şekil 1.42. İki dentrit parçasında spine'lerin büyüme, küçülme ve kararlı bölümleri için 0-28 günlük resimleri [39].

Zaman ölçeğinde bir hücrenin sinaptik bağlantı bölgesindeki iletişim şekilleri şekil 1.43 ve 1.44'de gösterilmiştir. Burada yeni bir spine büyümesi modellenmiştir. Moleküler mekanizmalar, sinaptik değişikliğin başlaması ve korunmasıyla ilişkilidir.

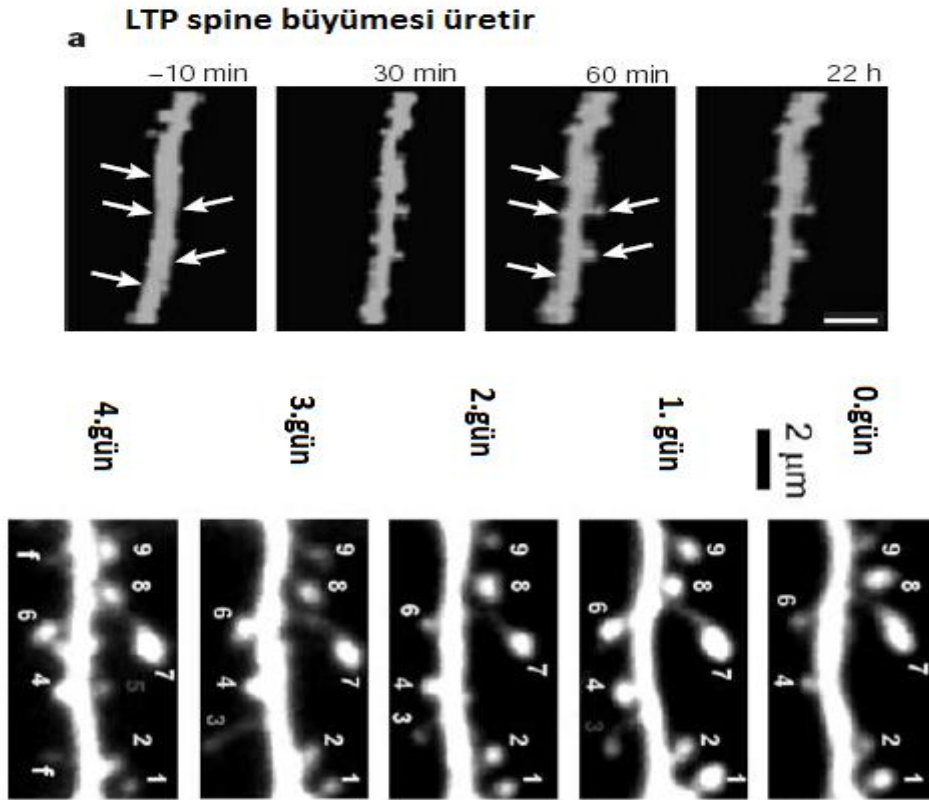


Şekil 1.43. (a) Pre-sinaptik sinir hücresinden glutamate'in salınması, post-sinaptik sinir hücrelerin depolarizasyonuna ve AMPA-algılayıcının aktivasyonuna neden olur. Bu gelişme sinapsta yerel olarak depolarizasyon ve/veya geri-yayımlı aksiyon potansiyeli meydana getirir. (b) Post-sinaptik sinir hücrelerindeki depolarizasyon; algılayıcı boyunca Mg^{2+} ve Ca^{2+} akışı ile NMDA algılayıcı engellemesinin ortadan kalkmasına neden olur. Oluşan depolarizasyon gerilim kapılı kalsiyum kanallarını aktif eder. (c) Sinaps içine doğru akan kalsiyum mayalanabilen maddesini (kinaz) aktif eder, bu durum mayalanabilen madde aktivitelerini modüle eder. Bu durum şekilsel değişikliklere ve RNA'nın bir kopyasına sebep olur. (d) Kopya edilmiş olan mRNA ile spine ikiye çatallanır [40].



Şekil 1.44. Uzun-dönem potansiyeller (LTP) veya öğrenme; dentritik spinelerde yapısal değişikliklere neden olmaktadır. a) Spine kafa hacminde artma, spine boynunun genişlemesi ve kısılması, nörotransmitter algılayıcılarının sayılarında artış, pre-sinaptik taşıyıcılarda artış, post-sinaptik ribozomlarda artış, kalsiyum bölümlenmesinde değişimler. b) Spine deliği oluşumu, algılayıcı geri dönüşümlerinde artma, iletişimde artma. c) Spine'lerin sayısında ve çoklu-sinaps yumrularının sayısında artış, bağımsız sinaptik yayılım bölgelerinde artma, iletişimde artma [40]

Spine'lar kalsiyum gibi sinyal üretme moleküllerinin konsantrasyonunda hızlı bir değişim sağlayan yaklaşmış bölümler oluşturur ve bu sayede gelen girişlere yeterli cevap verilir. Dentritik spine'ların sayısının ve şekillerinin, öğrenme süresince, uyarıcı sinaptik iletişimde değişiklik yaptığı düşünülmektedir. Spine kafalarının boyutundaki artış, spine boyunlarında genişleme ve kısılma şeklindedir ve takiben bir LTP ortaya çıkar. Bu etki uyarıdan hemen 2 dakika sonra başlar ve 23 saate kadar sürebilir [40].

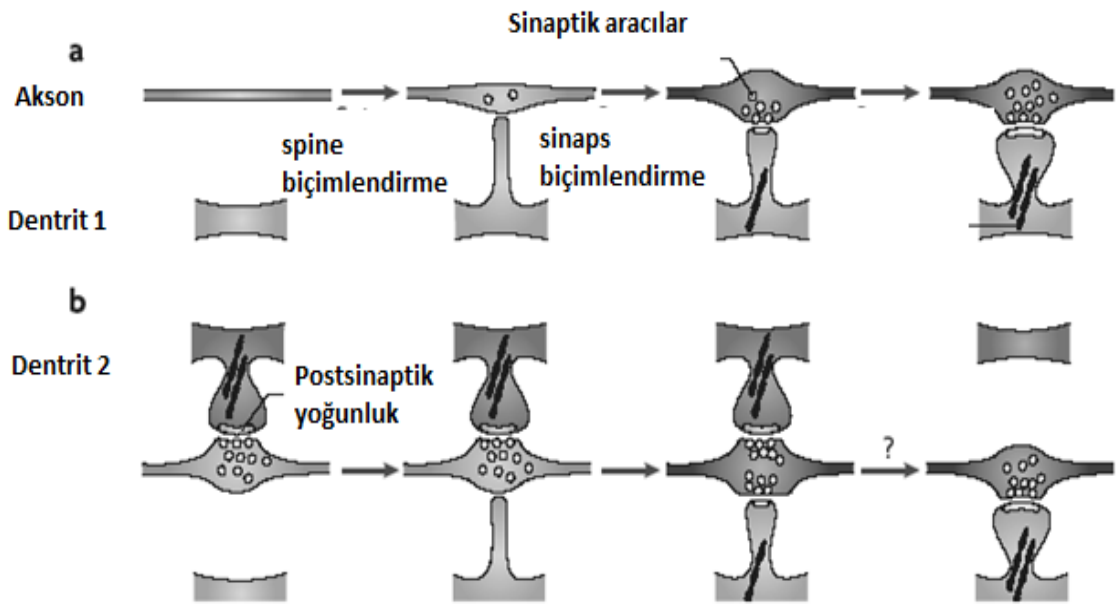


Şekil 1.45. Normal koşullar altında dilim kültürlerinde CA1 pramidal sinir hücrelerinin dentritik spinelerinde uzun-dönem değişimleri gösteren, ardışık günlerde aynı dentritik bölge için seri resimlerin görünümü. Spineler sayılarla gösterilmiştir, kırmızı sayılar yeni üretilmiş olan spineleri, gri sayılar sonraki gün içinde elenen spineleri göstermektedir [41].

Bir başka örnekte sinaps gücünün uzun-sürelili potansiyeli Cerebral-Pramidal sinir hücreleri üzerinde dentritik spine'ların büyümesini sağlamıştır [41].

Sinaptik aktivasyonda; ince boyunlu spina'ların artma ve azalması bunların “öğrenme spine'leri” olduğunu düşünmeye neden olmuştur. Mantar şekilli spine'lerin

kararlılığı ise bunların “bellek spina” ‘ları olduğunu düşündürmüştür. Spine morfolojisini düzenleyen mekanizmaları belirlemek, öğrenme ve bellek kavramı altında yatan hüresel değişiklikleri anlamak için gereklidir. Spine kafaları içinde Ca^{+2} ‘un varlığı, Ca1 pramidal hücrelerinin mantar ve ince spine’lerin her ikisinin spine boyun boyutları vasıtasıyla anlaşılmaktadır. Dar veya daha uzun boyunlara sahip spineler sinaptik aktivasyonu takiben kafalarında bulunan Ca^{+2} ‘u, geniş kısa spine’lere göre daha fazla tutarlar. Mutlak konsatrasyon kazanımına bağlı olan bölgesel Ca^{+2} seviyelerindeki bölgesel artışı; güçlendiren veya zayıflatan spine sinapsların sinyal oluşturmasını modüle eder [43].



Şekil 1.46. Spine büyümesiyle sinaps oluşumunun iki modeli. (a) Yeni bir spine, yeni bir tomurcuk üretilmesiyle, bir sinaps yaparak, yeniden üretilmiş olan tomurcuklarla bir aksona doğru büyür ve tek bir sinaps tomurcuk ile sonuçlanır. (b) Yeni spine’ler genellikle varolan tomurcuklara doğru büyür, diğer spine’lerle bağlantı kurar ve çoklu sinaps tomurcuklarında sonuçlanır. Tomurcukların çoklu sinaptik durumları geçicidir. Spine olgunlaşması, spine yığınlarında ve sinaps formasyonunda artışları içerir ve önceden mevcut sinapsların elenmesine neden olur [43].

1.11. Tezin Kapsamı

Bu tez çalışmasında, biyolojik sinir ağlarının temelini oluşturan ağ motiflerinin hangilerinin, hangi koşullar altında uzun-dönem ve kısa-dönem bellek davranışı sergiledikleri incelenmiştir. Literatürdeki çalışmalarda kullanılan hücre modeli ve hücreler arasında iletişim modeli basit topla-ateşle model seçilmiş ve sınırlı sayıda motif ve parametre çalışılmıştır. Bu tezde ise hücre ve hücreler arası iletişim modeli olarak, temel hücre modeli kabul edilen ve bir çok değişken parametreye sahip Hodgkin-Huxley model tercih edilmiştir. Hücreler arası etkileşimde kimyasal sinaps uygulamasını modelleyen ve uyarıcı hücrenin şartlarına bağlı olarak, uyarılan hücrede aksiyon potansiyelleri üreten modeller kullanılmıştır. Tezin birinci bölümünde; sinir hücresi, hücreler arası iletişim, biyolojik ağ ve motif, biyolojik bellek yapısı, uzun- ve kısa dönem bellek kavramlarıyla ilgili genel bilgilendirme yapılmıştır. İkinci bölümde; tek bir sinir hücresi modeli tanımlanarak, üzerinde çeşitli akımlara karşı tepkiler incelenmiştir. İkili hücre bağlantı modellerinin ardından biyolojik ağ ortamlarında yayınlanan ve olması muhtemel üç hücreli bellek motiflerinin uzun-dönem kısa-dönem bellek davranışları incelenmiştir. Motif modelleri üzerinde DC, AC akım genlikleri ve frekans, homojen dağılımlı ve düzgün dağılımlı rastlantısal akımların genlik ve uygulama süreleri, sinaptik uyarı şekillerinin (uyarıcı-bastırıcı) kombinasyonları, sinaptik iletişim bağının parametreleri gibi bir çok faktörün motifin bellek olması davranışlarına etkisi incelenmiştir. Motifler giriş, ara ve çıkış hücreleri çoklanarak küçük ağ yapılarına dönüştürüldükten sonra motiflerin davranışını gösterip göstermemeleri açısından değerlendirilmiştir. Yapılan deneylerden elde edilen veriler, bulgular bölümünde değerlendirilmiş ve tüm üç hücreli motif olasılıklarının, uzun-ve kısa dönem bellek davranışı gösterip göstermediği muhtemel 42 adet motif üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen bulgularla değerlendirilmiştir. Ayrıca kısa ve-uzun dönem bellek davranışı gösteren motiflerden seçilen motifler genelleştirilerek motif-biyolojik ağ ilişkisi incelenmiştir. Son yıllarda teknolojik gelişmelerle elde edilen elektron mikroskop hücre resimlerinden, bellek davranışından sorumlu olduğu düşünülen spine büyümesi görüntüleri yorumlanmıştır. Spine büyüme-kalıcı olma-kaybolma durumu sinaptik iletişim zaman sabitiyle modellenmiş ve hücrelerin uzun-ve kısa dönem bellek davranışı gösterdiği gösterilmiştir. Çalışmanın sonunda bazı sonuçlar ortaya konularak önerilerde bulunulmuştur.

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

2.1. Sinir Hücresinin Farklı Giriş Akımlarına Tepkisinin İncelenmesi

Bu tezde sinir hücresi için tek bölmeli Hodgkin-Huxley Modeli kullanılmıştır. Tek bölmeli hücre modeline dışarıdan çeşitli akımlar uygulanmıştır. 1-DC akım uygulaması; Bu çalışmalarda, akım-frekans dönüşümleri, sinir hücrelerinin kodlama ve de-kodlama mekanizmalarının anlaşılabilmesi, aksiyon potansiyeli dizilerine hücrenin cevabının araştırılmasında statik DC akımlar hücreye giriş olarak uygulanmıştır [56]. 2-Sinüzoidal akım uygulaması; Bu uygulamalarda amaç; içsel doğal frekanslara sahip, nonliner rastlantısal sistemlerde ortaya çıkan rastlantısal rezonansın, sinir hücrelerindeki yapısını araştırılması gösterilebilir [57]. 3-düzgün dağılımlı rastlantısal akım uygulaması; Burada hücrenin dışarıdan bir çok uyarı alması durumu modellenmiştir. Bu tür uyarılar tek hücre davranışında, sinaptik uyarıyla haberleşen iki hücrenin davranışının anlaşılmasında ve özellikle beynin bilgi saklama sürelerinin tespit edilmesinde, uzun- veya kısa dönemi bellek olup olmadığının araştırılması çalışmalarında kullanılmıştır [26].

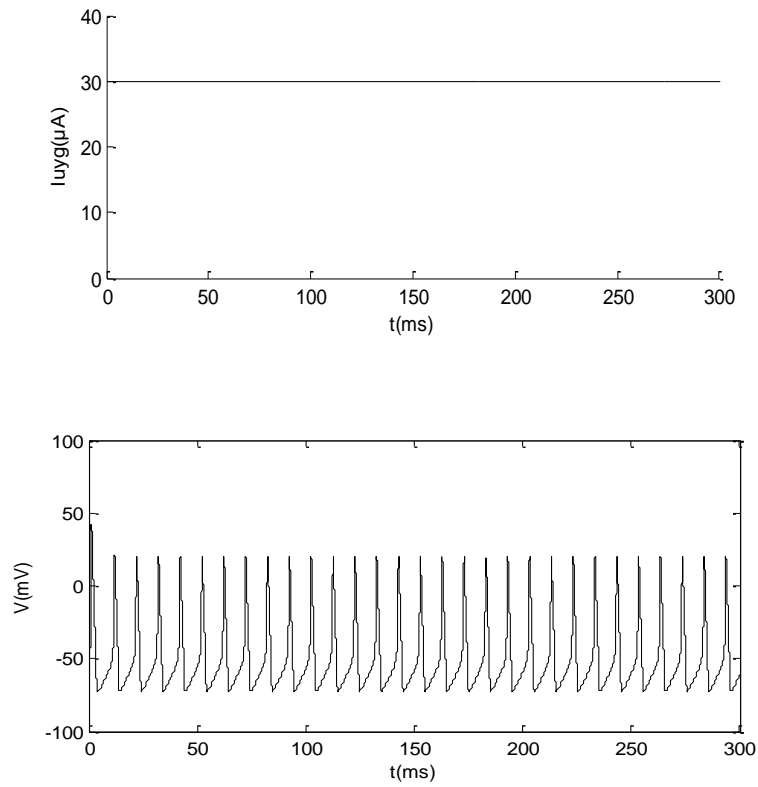
Model üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda, uygulanacak akımların; genliği, frekansı, düzgün dağılımlı rastlantısal ve homojen dağılımlı akımın tepe değeri, uygulama süresi, sinaptik iletkenliğin; maksimum değeri ve zaman sabiti, hücrelerin birbirlerini uyarma şekilleri gibi bir çok parametre değişken olarak kullanılmıştır. Yapılan deneylerin sonunda; hücrede oluşan aksiyon potansiyellerinin, genlik, frekans, standart sapma, zaman ortalaması sonuçları değerlendirilerek hücrenin dışarıdan yapılan uyarılara tepkisiyle ilgili sonuçlar elde edilmiştir. Bu bilgiler ışığında hücrenin aksiyon potansiyeli üretimini sağlayan en etkin parametre değerleri belirlenmiştir.

Kullanılan tek-bölmeli hücre modeli Şekil 1.14'de, modele ait çözümler ise bölüm 1.7.3'de gösterilmiştir. Hücre zarının bir parçasına ait, simülasyonda kullanılan parametre değerleri $\bar{G}_{Na} = 120 \text{ mS/cm}^2$, $\bar{G}_K = 36 \text{ mS/cm}^2$, $G_L = 0.3 \text{ mS/cm}^2$, $E_{Na} = 50 \text{ mV}$, $E_K = -77 \text{ mV}$, $E_L = -54.4 \text{ mV}$, $C_m = 1 \mu\text{F/cm}^2$, $V_m = -65 \text{ mV}$, sayısal diferansiyel denklem çözümleri için zaman adım aralığı, $\Delta t = 10 \mu\text{s}$ şeklinde seçilmiştir.

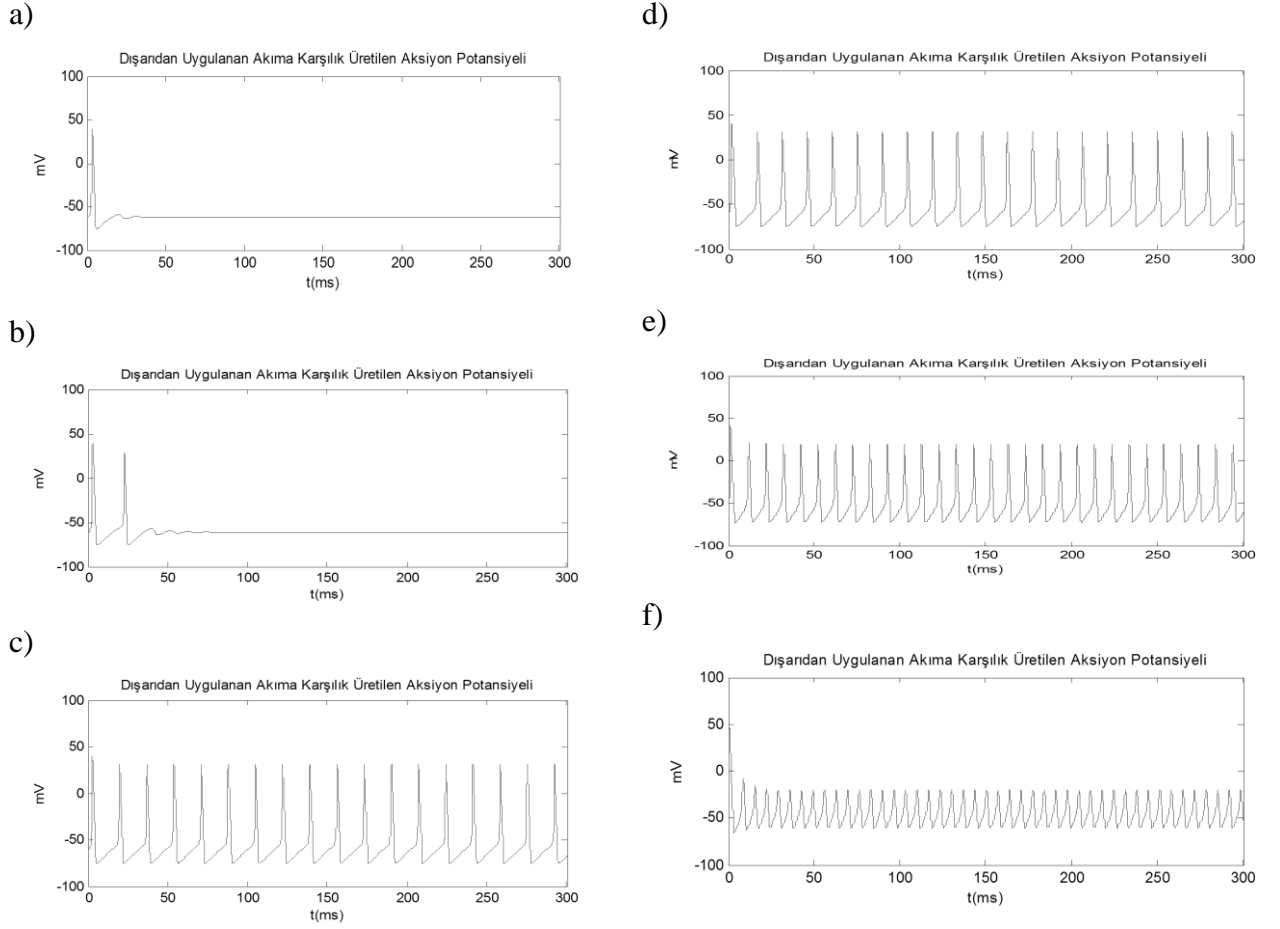
Modele, doğrusal, alternatif akımlar homojen dağılımlı, düzgün dağılımlı rastlantısal akımlar uygulayarak tepkisi incelenmiştir.

2.1.1. Modele DC Akım Uyarımı ve Tepkisinin İncelenmesi

Hücrenin somasına ait iyon kanalları dikkate alınarak oluşturulan bölmeli hücre modeline şekil 2.1’de görülen doğrusal akımın çeşitli genlik seviyeleri uygulandığında hücre cevap olarak çeşitli frekanslarda aksiyon potansiyelleri üretir. Uygulanan bazı DC akım değerlerine hücrenin tepkisi şekil 2.1 ve şekil 2.2’de gösterilmiştir. Uygulamalarda akımın genliği artırıldığında üretilen aksiyon potansiyeli frekansı artmıştır. DC akım türü giriş alan sinir hücreleri periyodik aksiyon potansiyelleri üretmektedir. Hücre dışarıdan bir uyarı aldığı zaman hücre zarı gerilimi çoğu kez 20mV civarlarında bir değere ulaşacak şekilde aksiyon potansiyeli oluşur [58-59]. Bu çalışmalar çeşitli girişler için gerçekleştirilmiştir.



Şekil 2.1. DC akım uyarısı için hücreye dışarıdan uygulanan akım örneği. $I_{uyg} = 30 \mu A$ Akım (üstte) uygulamasına karşılık, 300ms süresinde üretilen, hücre zarı potansiyeli aksiyon potansiyelleri dizisi (aksiyon potansiyeli maksimum depolarizasyon değeri $V_m = 20mV$ ve frekansı $f = 93Hz$)

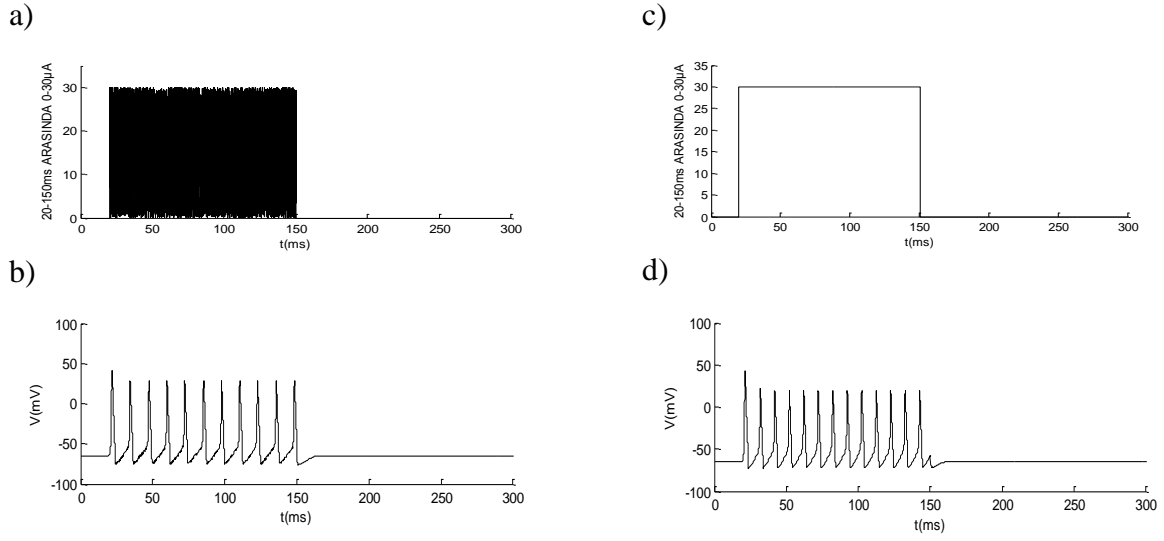


Şekil 2.2.a-f) arasındaki şekiller; Hücrenin DC akım analizi için, hücre modeline sırasıyla 5,6,7,10,30 ve 100 μA DC akım uygulamasına karşılık olarak ürettiği, aksiyon potansiyelleri gösterimi.

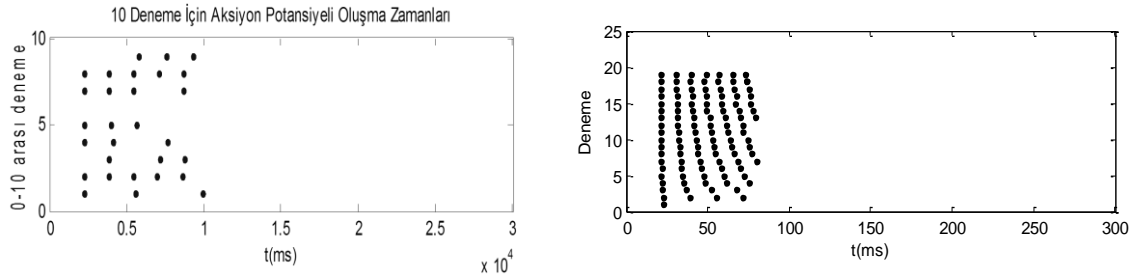
2.1.2. Modele Düzgün Dağılımlı Rastlantısal ve Homojen Dağılımlı Akım Uyarımı ve Tepkisinin İncelenmesi

Rastlantısal akım uygulamalarında akımın aktif bölgesinde her zaman adımında akım değeri 0-maksimum akım değeri arasında rastlantısal bir değer alır. Bu akımlar düzgün dağılımlı rastlantısal akımlar şeklinde isimlendirilir [26]. Yaptığımız çalışmada modele uygulanan düzgün dağılımlı rastlantısal akım; Şekil 2.3-a'daki gibi 20 ms'ye kadar 0 mV, 20-80ms arasında 0-30 μA arasında değişen düzgün dağılımlı rastlantısal değerler alan, 80ms den sonra 0mV değer alır. Bu akım uygulandığında Şekil 2.3-b'de hücrenin tepkisi görülmektedir. Şekil 2.3-c'de hücreye uygulanan homojen dağılımlı akım ve Şekil 2.3-d'de hücrenin bu akıma tepkisi görülmektedir. Şekil 2.4'de 10-100 μA arasında 5 μA adım aralıklarıyla, düzgün dağılımlı rastlantısal akımlar hücreye uygulandığında oluşan aksiyon potansiyellerinin tepe değer zamanları ve uygulanan akımlardan birisine verilen tepki örneği gösterilmiştir. Çalışmalarda genliğin yanı sıra uygulanan akımın süresi değişken

alınarak, akım uygulama süresinin (100-300 ms) etkisi incelenmiştir.

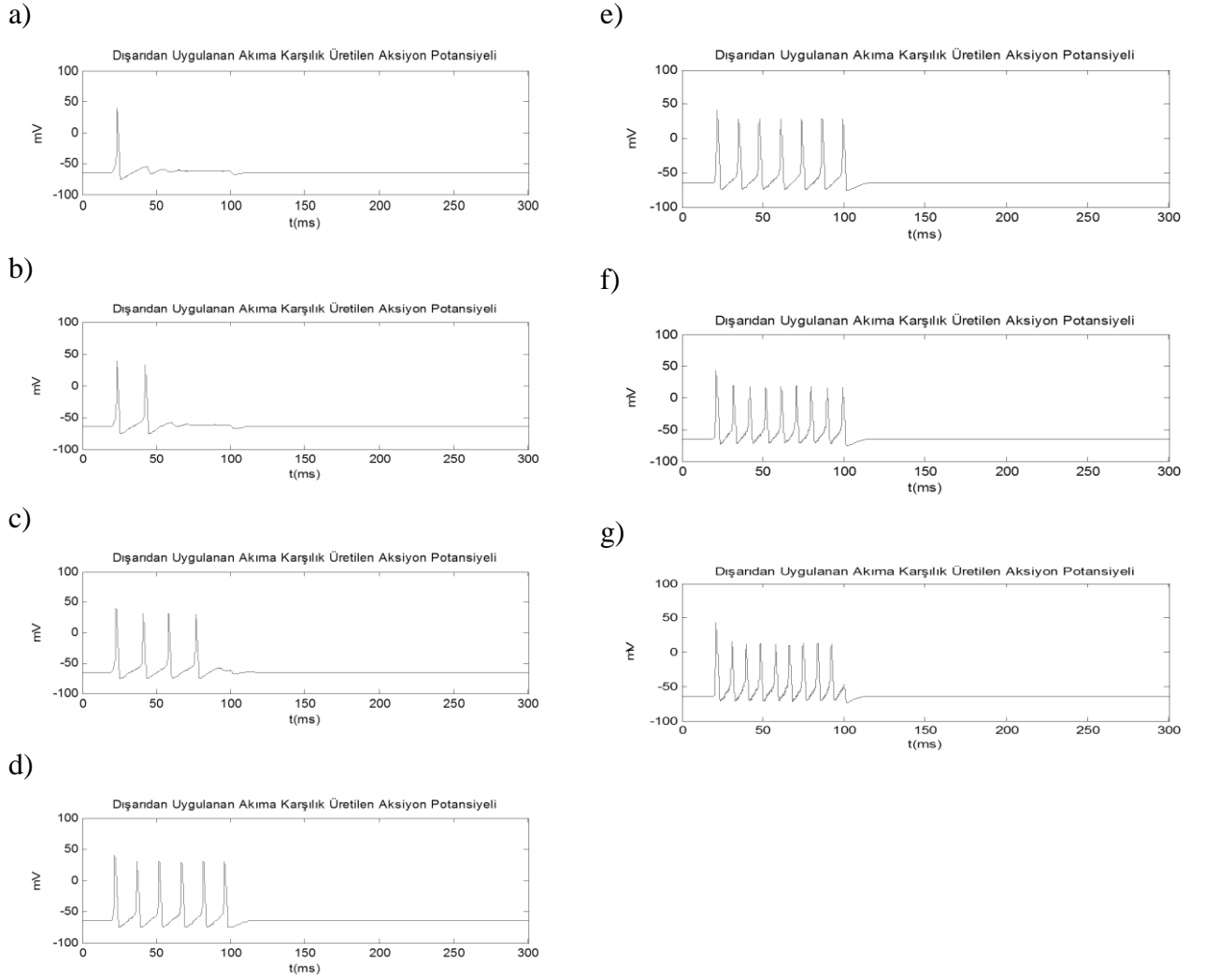


Şekil 2.3. Düzgün dağılımlı (rastlantısal) akım uygulamaları için a) modele uygulanan akım b) modelde üretilen aksiyon potansiyelleri. Homojen dağılımlı akım uygulamaları için c) modele uygulanan akım d) modelde üretilen aksiyon potansiyelleri.



Şekil 2.4. a) Her denemede akım seviyesi 0-14µA aralığında düzgün dağılımlı rastlantısal akım olacak şekilde 10 deneme sonucunda üretilen aksiyon potansiyeli zamanları b) en büyük değeri 10-100µA arasında, 5µA adımlarla artan akımlar olacak şekilde düzgün dağılımlı rastlantısal akımların her birisi için hücrede oluşan aksiyon potansiyeli tepe değerlerinin zaman eksenindeki dağılımı.

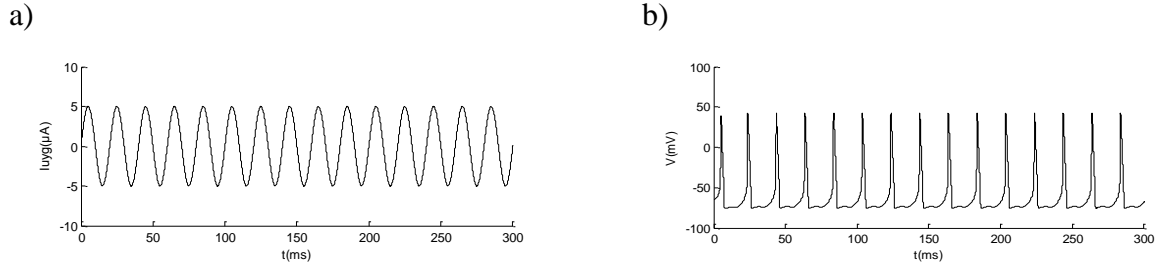
Farklı genlik değerleriyle yapılan uygulamalar ve üretilen aksiyon potansiyelleri Şekil 2.5 a-g arasında gösterilmiştir.



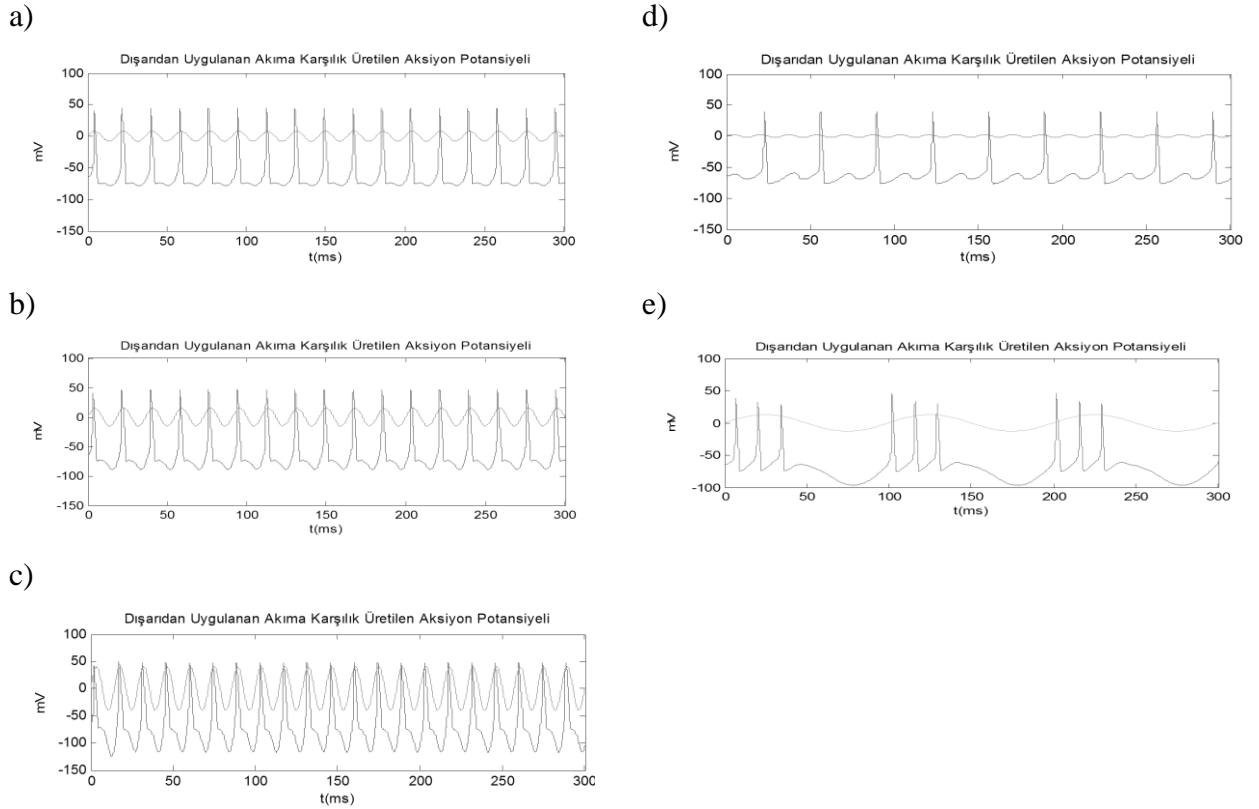
Şekil 2.5. a-g arasındaki grafikler; Hücreye, Şekil 2.3’de görülen akım formatı; 12,14,15,20,30,40 ve 50 en büyük akım genlik değeri olacak şekilde 40-100ms aralığında uygulanması sonucu, sırasıyla her gerilime ait çıkış aksiyon potansiyelleri.

2.1.3. Modele Sinüzoidal Akım Uyarımı ve Tepkisinin İncelenmesi

Hücreye bir çok kaynaktan gelen akım toplamsal olarak dalgali şekilde olur. Bu tür girişleri denemek için uygulamalarda modellere sinüzoidal akımlar uygulanmaktadır [57]. Çalışmamızın bu bölümünde, modele genlik ve frekansını değiştirerek, çeşitli sinüzoidal işaretler uygulayıp hücrenin tepkisi incelenmiştir. Genlik ve frekansın değiştiği alternatif girişler denenerak çıkışta en iyi cevabın verildiği değerler elde edilmiştir. Şekil 2.6-a’daki hücreye uygulanan işarete karşılık üretilen Aksiyon potansiyelleri Şekil 2.6-b’de görülmektedir



Şekil 2.6. a) AC uyarımlar için modele uygulanan akım örneği a)Uygulanan akıma karşılık üretilen aksiyon potansiyelleri ($I_{uyg} = 5\mu A$, $f = 50 Hz$, $V_m = 41mV$, $f = 54Hz$)



Şekil 2.7. a-f şekilleri sırasıyla Tablo 5.3’de (A1,A2,A3,A4,A4) kodlarıyla temsil ettiğimiz (‘50Hz, 10µA’, ‘55Hz, 15µA’, ‘70Hz, 30µA’, ‘60Hz, 2µA’, ‘10Hz, 11µA’) akım uygulamaları sonucu elde edilen aksiyon potansiyellerini göstermektedir. Şekillerde uygulanan akım da gözükmemektedir.

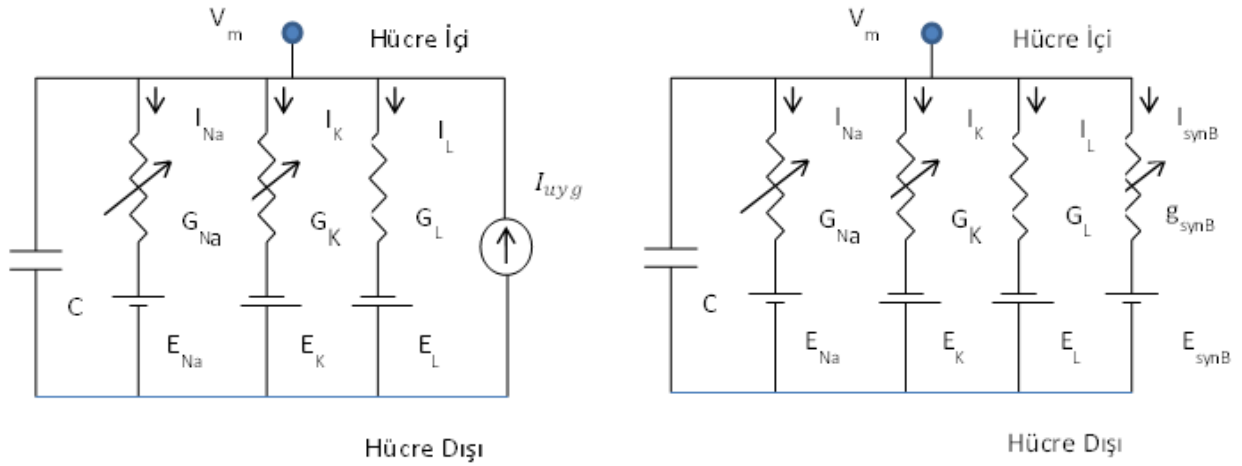
Şekil 2.7’de çeşitli genlik ve frekanslardaki akımlara hücrenin cevabı gözükmemektedir. Frekansın çok yüksek olması durumunda hücrenin cevap verememe durumu oluşmaktadır. Akımın negatif bölümü hiperpolarizasyon değerini daha çok aşağıya çekmektedir.

2.2. Sinir Hücreleri Arası Etkileşim

Sinaptik uyarılar, postsinaptik iletkenlik $g_{syn}(t)$ ve buna seri bağlı postsinaptik kanalın ters potansiyeli E_{syn} ile modellenmiştir. I_{uyg} harici akım uyarısını temsil etmektedir. Şekil 1.20’de gösterilen model ve bölüm 1.8.4 de devreye ait çözümler kullanılarak hücreler arası sinaptik iletişim modeli oluşturulmuştur.

2.2.1. Tek Yön Etkileşimli İki Sinir Hücresinin Farklı Uyarımlara Tepkisinin İncelenmesi

Çalışmalarımızda basitlik olması açısından tüm hücrelerin parametre değerleri eşdeğer alınmıştır. İki hücre arasında kimyasal sinaptik iletişim modeli Şekil 2.9’da elektriksel devreleri Şekil 2.8’de gösterilmiştir. Bu çalışmada pre-sinaptik hücrede dışarıdan uygulanan akımın etkisiyle oluşan aksiyon potansiyelinin belirli bir eşiği aşması durumunda post-sinaptik hücre modelindeki denklem 1.46’da verilen sinaptik iletkenliğin artarak aksiyon potansiyeli üretilmesi incelenmiştir. Böylece kimyasal sinaptik iletişim gerçekleştirilmiştir.



Şekil 2.8. a-b)Şekil 2.9’da gösterilmiş olan kimyasal sinaptik bağlı tek yön etkileşimli iki sinir hücresi modelinde sırasıyla A ve B hücrelerinin elektriksel modeli.



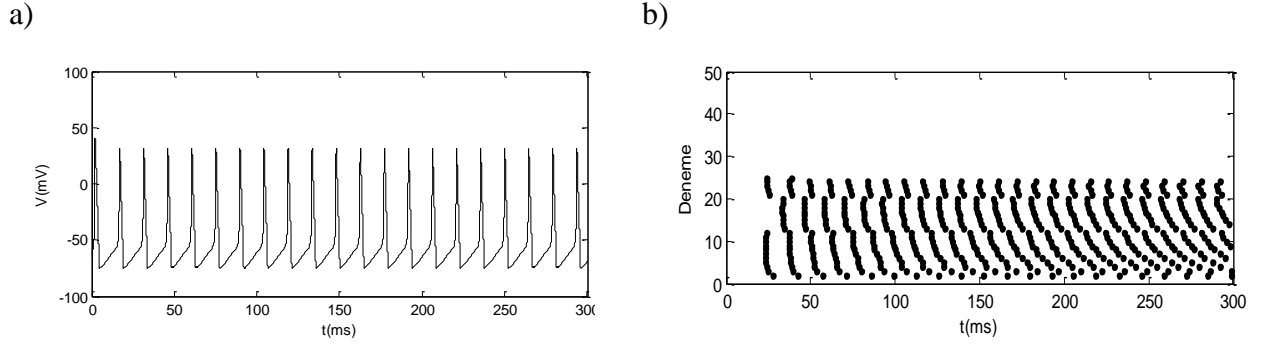
Şekil 2.9. Tek yön etkileşimli iki sinir hücresinden oluşan motif (Tablo 2.1-TMTF1)

B hücresine ait sinaptik bağlantı, Şekil 2.8’de bulunan elektriksel modelde paralel bir kol olarak gösterilmiştir. Hücre parametre değerleri A ve B hücresi için eşdeğer alınmıştır. A hücresinde oluşan bir aksiyon potansiyeli belli bir eşiği geçerse, yani zar gerilimi belli bir eşiği aşarsa (Çalışmamızda bu eşik $V_{th} = 0mV$ alınmıştır), normalde sıfır olan sinaptik iletkenlik değeri sadece zamanın fonksiyonu şeklinde üstel olarak artar. Eğer bunun ardından başka bir aksiyon potansiyeli daha hücreyi uyarırsa sinaptik iletkenlik formu bu zaman değerinden itibaren tekrar devreye girer ve bu süreç bu şekilde üst üste toplanarak devam eder. Eğer $E_{syn} = -10mV$ gibi zar potansiyelinin üzerinde ve V_m aksiyon potansiyeli üretme eşiği olan $-35mV$ ’dan büyük olursa; Sinaptik iletkenlik artışının etkisi ve ona seri bağlı kaynağın değeriyle B hücresi depolarize olur. Zar potansiyeli E_{syn} değerine doğru artar, bu diğer kanalları aktif yaparak bir aksiyon potansiyeli oluşturma sürecini başlatır. Bu uyarıcı uyartım durumudur. Aksine $E_{syn} = -70$ gibi zar potansiyelinin altında bir değer olursa, sinaptik iletkenlik artışına rağmen seri bağlı kaynağın daha negatif değerinden dolayı B hücresinde hiperpolarizasyon olur ve bir aksiyon potansiyeli oluşmaz. Bu bastırıcı uyartım durumudur. Uyarı A hücresinde aksiyon potansiyeli üretilmediğinde ise $G_{syn} = 0$ alınarak modelde bu koldan akım akması engellenir ve böylece uyarılan hücrede aksiyon potansiyelleri üretilmez. Eğer uyarılan hücrede yeterli sinaptik iletkenlik oluşmayıp eşik geçilemezse veya E_{syn} gerilimi bastırıcı olursa yine aksiyon potansiyeli üretilmez.

Model üzerinde çeşitli analizler yapılarak iki hücrenin haberleşmesi sağlanmış ve farklı uygulamalarla model incelenmiştir.

2.2.1.1. Modele DC Akım Uyarımı ve Tepkisinin İncelenmesi

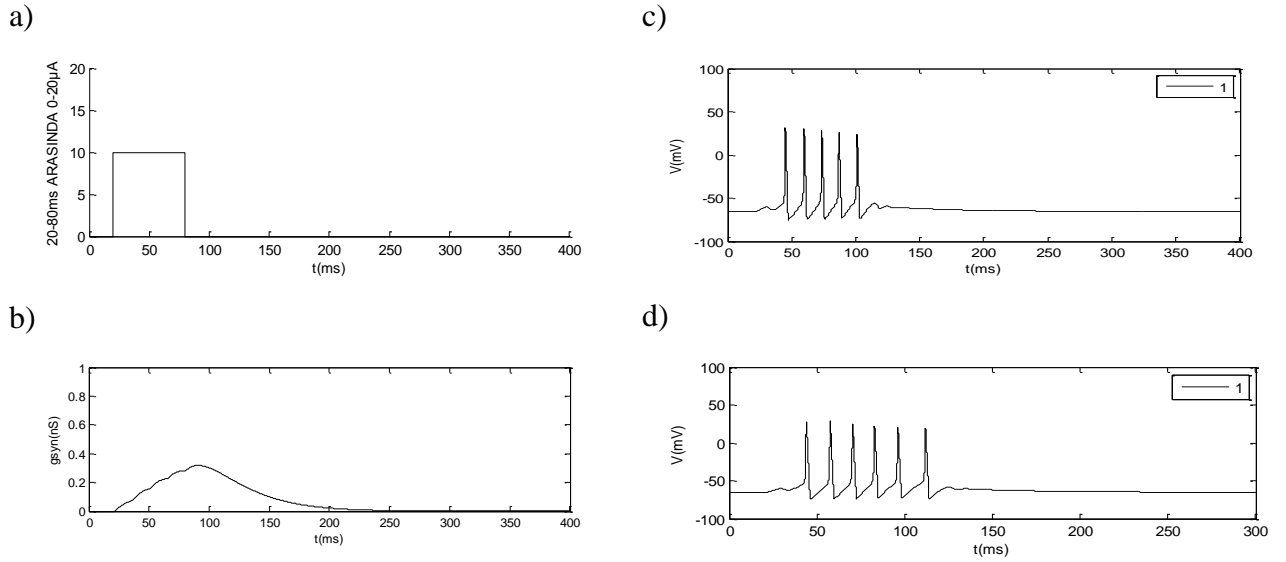
A hücresi DC akımla 300ms boyunca uyarıldığında, A ve B hücresinin tepkisi şekil 2.10’da gösterilmiştir. A hücresinin B hücresini uyarıcı olarak etkilediği durumlar için $E_{syn} = -10mV$ alınarak modelin tepkisi incelenmiştir.



Şekil 2.10. a) A hücresine uygulanan $30\mu\text{A}$ DC akım sonrasında B hücresinde oluşan aksiyon potansiyelleri dizisi. b) A hücresine $5-100\mu\text{A}$ arasında $2.5\mu\text{A}$ adımlarla yapılan artışlar şeklinde DC akım değerleri uygulamasında B hücresinde elde edilen aksiyon potansiyeli dizisinin oluşma zamanları.

2.2.1.2. Modele Homojen Dağılımlı Akım Uyarımı ve Tepkisinin İncelenmesi

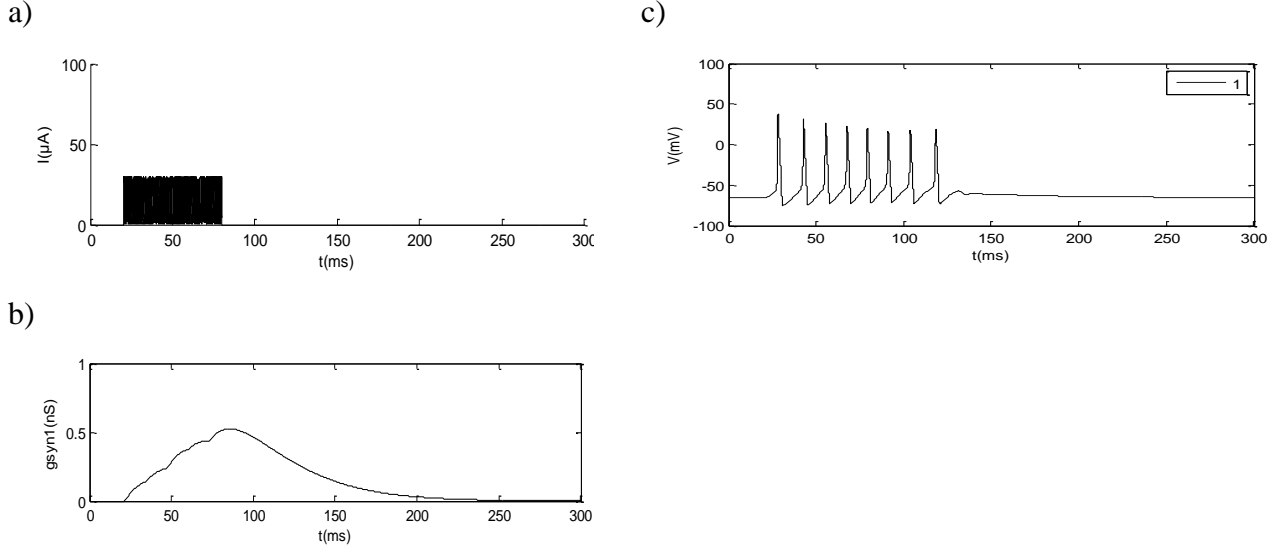
Şekil 2.9’da iki hücreli modelde A hücresine Şekil 2.11-a’da görülen akım uygulanmıştır. Şekil 2.11-b’de B hücresinde oluşan sinaptik iletkenlik değişimi, Şekil 2.11-c’de A hücresinde oluşan aksiyon potansiyelleri ve Şekil 2.11-d’de ise B hücresinde oluşan aksiyon potansiyelleri dizisi görülmektedir.



Şekil 2.11. a) Şekil 2.9’da A hücresine uygulanan akım, b) B hücresinde oluşan sinaptik iletkenlik c)A hücresinde oluşan aksiyon potansiyeli dizisi. d) B hücresinde oluşan aksiyon potansiyeli dizisi.

2.2.1.3. Modele Düzgün Dağılımlı Rastlantısal Akım Uyarımı ve Tepkisinin İncelenmesi

Şekil 2.9'daki modelde A hücresine Şekil 2.12-a'da gösterilen akım uygulanmıştır. Şekil 2.11-b'de B hücresinde oluşan sinaptik iletkenlik değişimi Şekil 2.11-c'de B hücresinde oluşan aksiyon potansiyelleri dizisi görülmektedir.



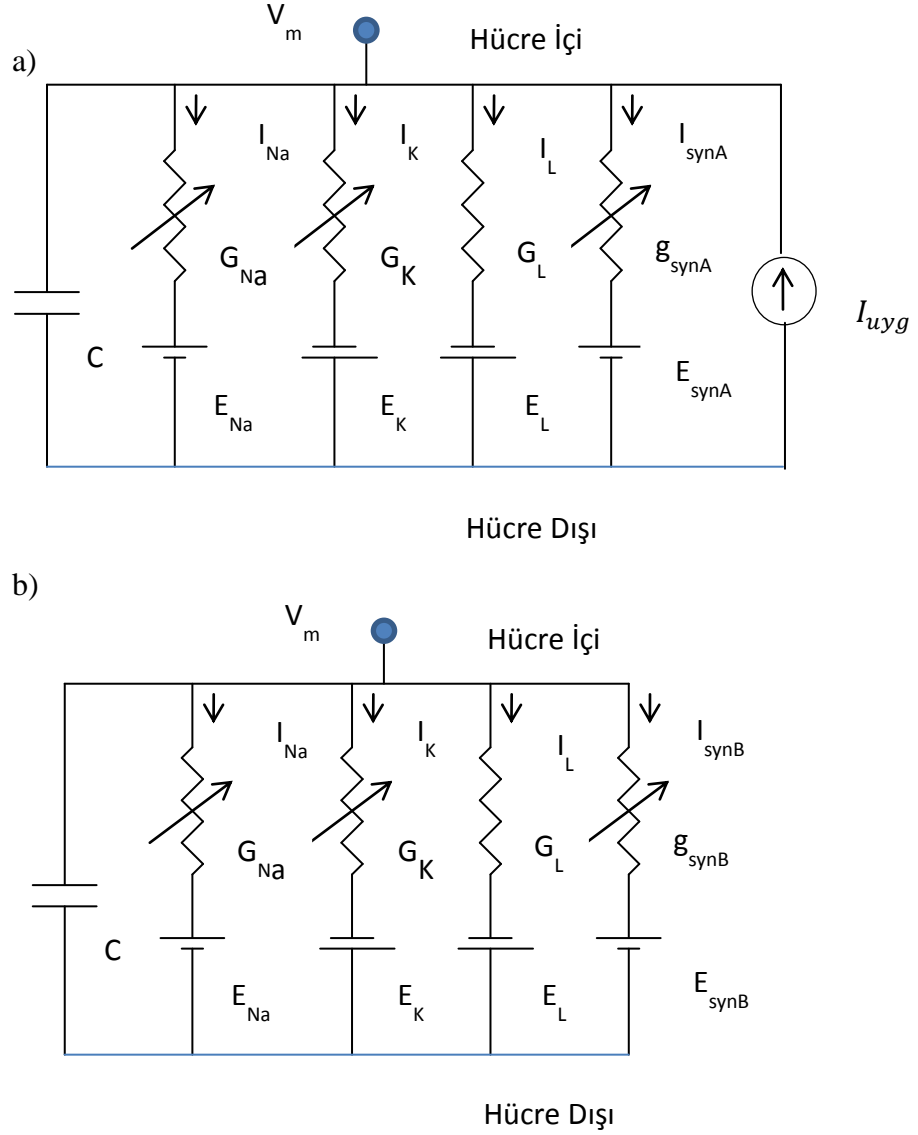
Şekil 2.12. a) Şekil 2.9'da A hücresine uygulanan akım b) B hücresinde oluşan sinaptik iletkenlik c) B hücresinde oluşan aksiyon potansiyeli dizisi.

2.2.2. Karşılıklı Etkileşimli İki Sinir Hücresinin Farklı Uyarımlara Tepkisinin İncelenmesi

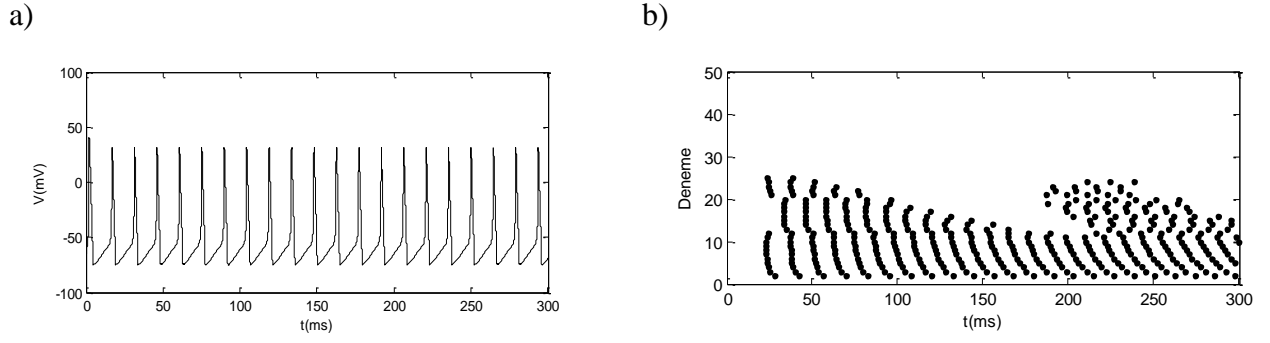
Şekil 2.13'de görülen karşılıklı etkileşimli iki sinir hücresi modelinin çeşitli uyarılara tepkisinin yanısıra, hücrelerin birbirlerini uyarırken etkili olan sinaptik iletkenlik zaman sabitinin etkisi incelenmiştir. İki hücrenin elektriksel modeli şekil 2.14 de gösterildiği gibidir. A hücresinde aksiyon potansiyeli seviyesi aşıldığında B hücresinde g_{synB} devreye girer. Bu etkiyle B hücresinde oluşan aksiyon potansiyelleri belli bir gerilim seviyesinin üzerinde olursa, A hücresinde g_{synA} devreye girer. Hücreler uyarıcı etkili sinaptik etki ile modellendiğinde farklı DC akım değerleri için, A hücresinde elde edilen aksiyon potansiyeli dizisi zaman değerleri Şekil 2.15'te gösterilmiştir. Genlik arttıkça iki hücrenin etkileşiminde frekans çok yükseldiğinden aksiyon potansiyeli kayıpları oluşmaktadır. Modelde farklı sinaptik iletkenlik zaman sabiti değerlerine karşılık B hücresinde oluşan iletkenlik değerleri Şekil 2.16'da ve bu iletkenlik değerlerine karşılık B hücresinde oluşan aksiyon potansiyelleri Şekil 2.17'de gösterilmiştir.



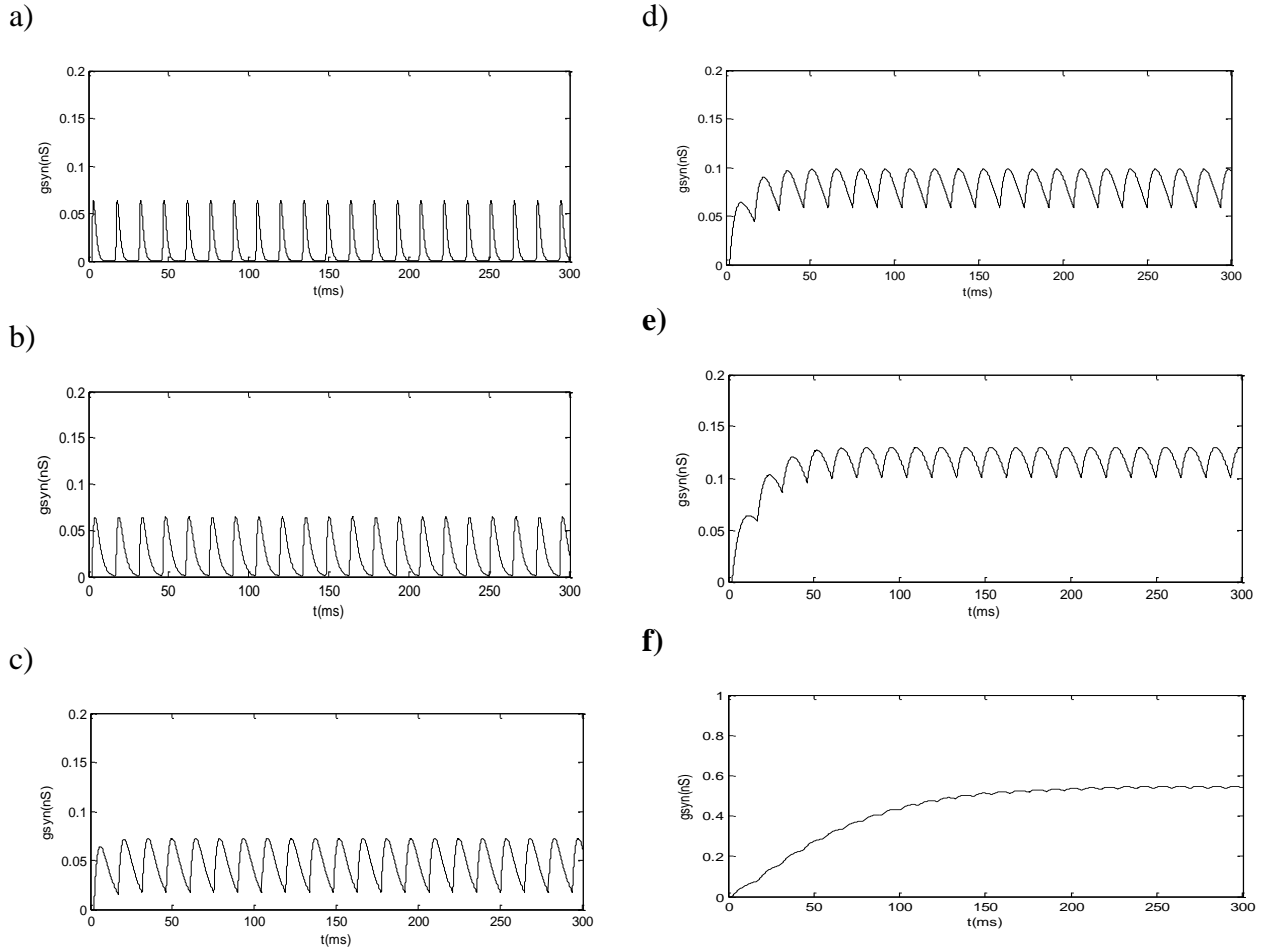
Şekil 2.13. Karşılıklı etkileşimli iki sinir hücresinden oluşan motif. (Tablo 2.1, TMTF-2)



Şekil 2.14. a-b) Şekil 2.13’de gösterilmiş olan motifte sırasıyla A ve B hücrelerinin modeli.

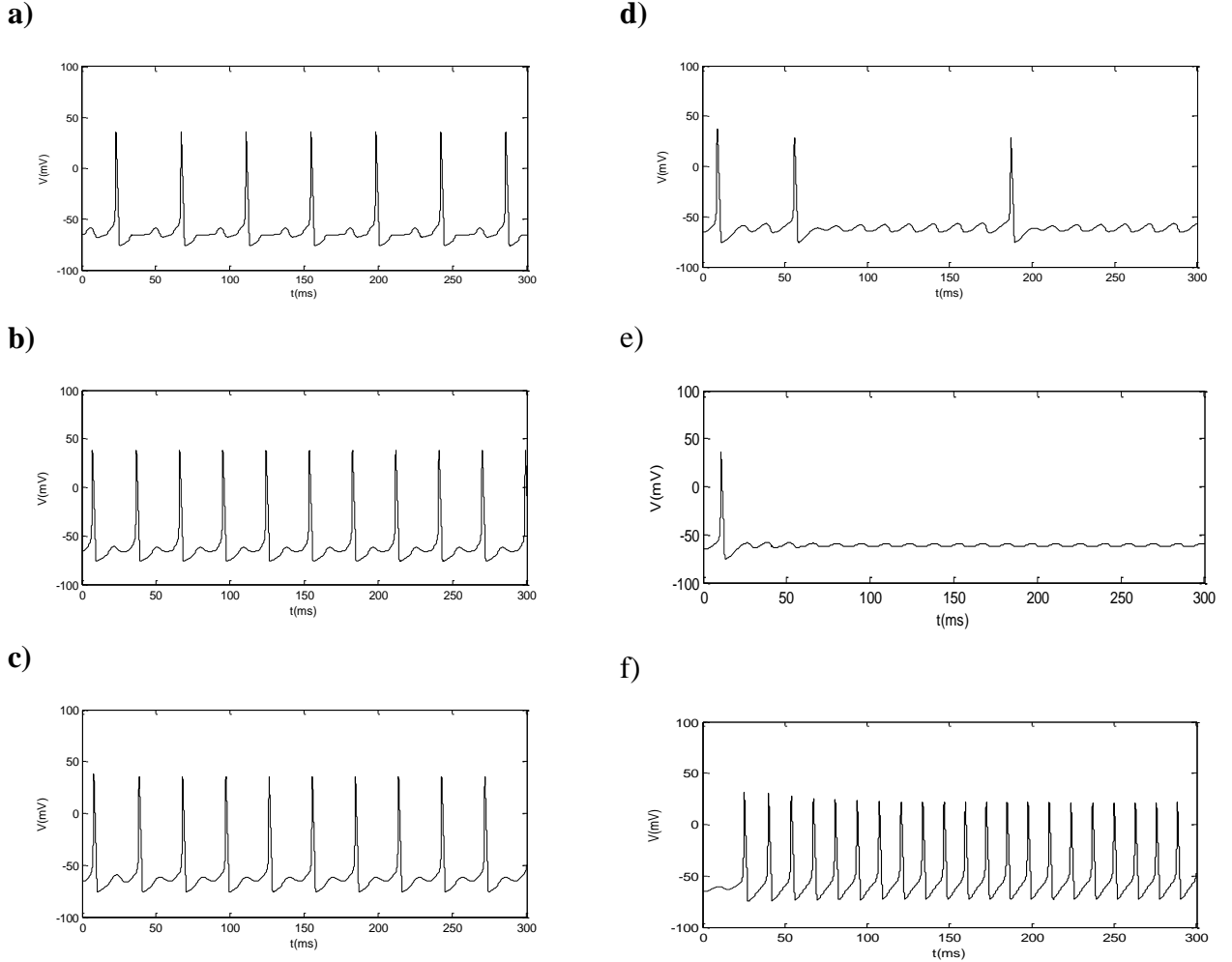


Şekil 2.15. a) Şekil 2.13'deki motifte; A hücresinde üretilen aksiyon potansiyelleri. ($I_{uyg} = 30\mu A$) b) 5-100 μA arasında 2.5 μA adımlarla yapılan artışlar şeklinde DC akım değerleri uygulamasında B hücresinde elde edilen aksiyon potansiyeli dizisinin oluşma zamanları.



Şekil 2.16. Şekil 2.13'deki modelde, çeşitli sinaptik iletkenlik formu zaman sabiti (τ) değerleri için ($g_{max} = 0,064\mu S$) olduğu durumda a) $\tau = 1ms$ b) $\tau = 2ms$ c) $\tau = 4ms$ d) $\tau = 7ms$ e) $\tau = 10ms$ ve f) $\tau = 25ms$, $g_{max} = 0,084\mu S$ olması durumunda sinaptik iletkenlik değerleri. (Bu çalışmada hücreye uygulanan akım) $I_{uyg} = 30\mu A$.

Şekil 2.16’da A hücresinden ardı ardına gelen aksiyon potansiyelleri etkisiyle B hücresinde oluşan sinaptik iletkenlik değişimine zaman sabitinin etkisi, şekil 2.17’de bu iletkenlik değerlerine karşılık B hücresinde oluşan aksiyon potansiyelleri gösterilmiştir. Ayrıca zaman sabiti-maksimum iletkenlik oranının da etkili olduğu görülmüştür.



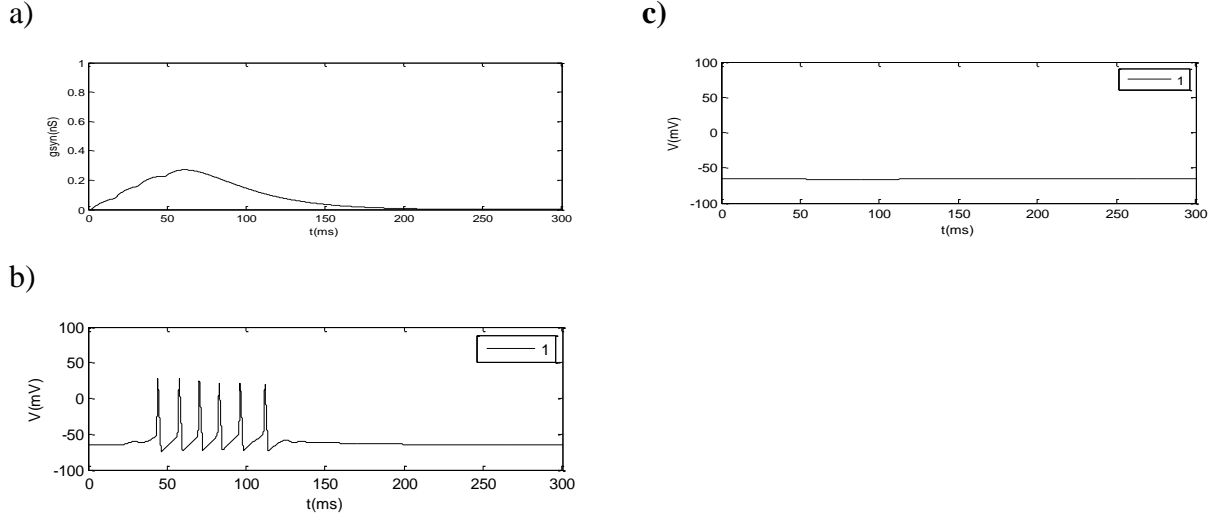
Şekil 2.17. Şekil 2.13’deki modelde B hücresinde Şekil 2.16’da oluşan sinaptik iletkenlik değerlerine karşılık ($g_{max} = 0,064\mu S$ olması durumunda) sırasıyla a) $\tau = 1ms$ b) $\tau = 2ms$ c) $\tau = 4ms$ d) $\tau = 7ms$ e) $\tau = 10ms$ ve f) $\tau = 25ms$, $g_{max} = 0,084\mu S$ için B hücresinde elde edilen aksiyon potansiyelleri. ($I_{uyg} = 30\mu A$ hücrelerde oluşan aksiyon potansiyelleri frekansı $F_A = 93Hz$, $F_B = 73Hz$)

2.3. Sinaptik Bağlantıların Uyarıcı ve Bastırıcı Uyarım Etkisinin İncelenmesi

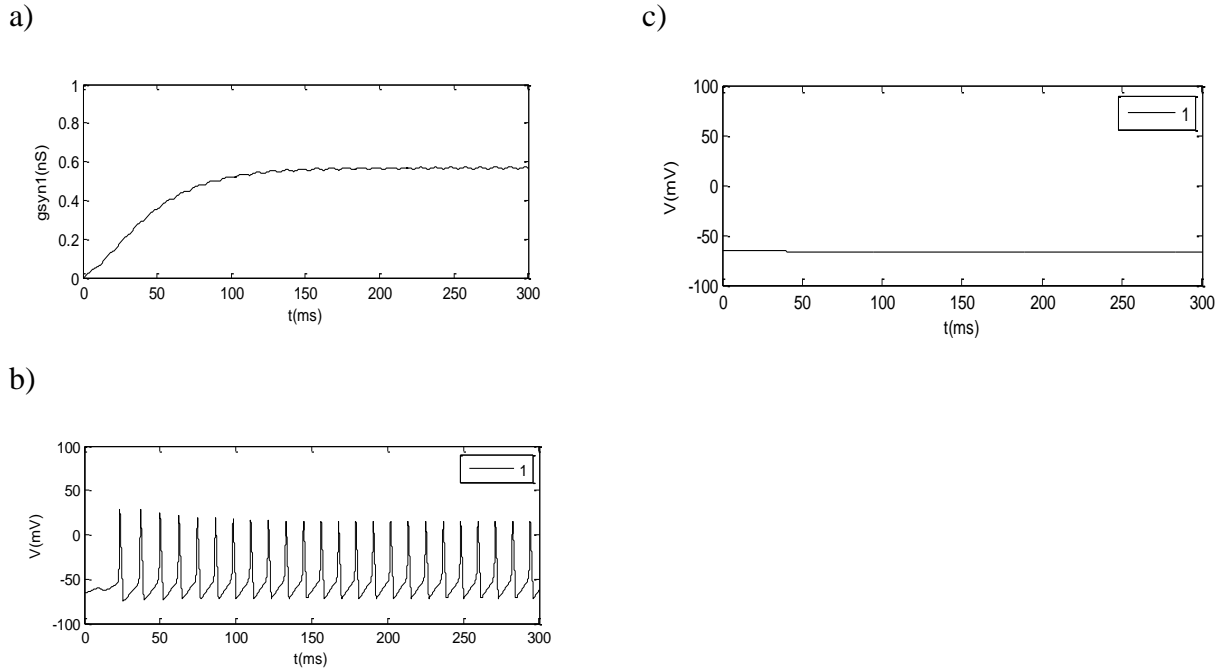
2.3.1. Tek Yön Etkileşimli İki Sinir Hücresinin İncelenmesi

Bu çalışmada nöronların uyarıcı-bastırıcı uyarıları farklılıklarının B çıkış nöronundaki etkisi incelenmiştir A hücresinin B hücresini bastırıcı uyarması durumu.

homojen dağılımlı akımı ve DC akım uygulamaları için incelenmiştir.



Şekil 2.18. Şekil 2.9'daki motifte A hücresine Şekil 2.11-a'daki homojen dağılımlı akım uygulandığında, A'nın B'ye etkisi uyarıcı (Excitatory- E), olduğunda a) B hücresinde sinaptik iletkenlik değeri. b) B hücresinde oluşan aksiyon potansiyelleri, c) A'nın B'ye etkisi bastırıcı (İnhibitory-I), olduğunda B'de oluşan aksiyon potansiyelleri (sinaptik iletim zaman sabiti $\tau=25\text{ms}$ alınmıştır.)



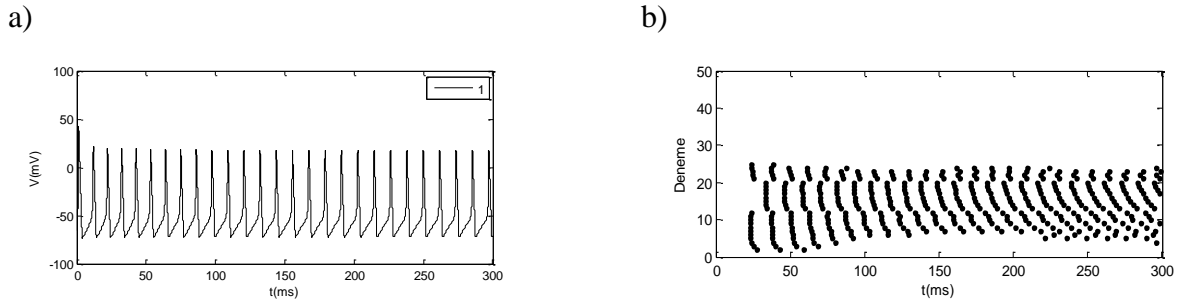
Şekil 2.19. Şekil 2.9'daki motifte A hücresine DC $30\mu\text{A}$ akım uygulandığında ve A'nın B'ye etkisi (E) olduğunda a) B hücresinde sinaptik iletkenlik değerleri. b) B hücresinde oluşan aksiyon potansiyelleri, c) A'nın B'ye etkisi (I) olduğunda B'de oluşan aksiyon potansiyelleri (zaman sabiti $\tau=25\text{ms}$ alınmıştır.)

Şekil 2.9'daki modelde B nöronunun A nöronuna sinaptik bağlantı etkisinin uyarıcı veya bastırıcı olma durumundaki davranışları homojen dağılımlı akım için Şekil 2.18 de gösterilmiştir. Şekil 2.12-c'de görüleceği gibi etki bastırıcı olunca B hücrelerinde herhangi bir aksiyon potansiyeli oluşmamaktadır.

Şekil 2.19-a'da görüldüğü gibi aynı sinaptik iletkenlik değeri oluşmuştur, Şekil 2.19-b'de uyarıcı etkinin sonucu, Şekil 2.19-c'de ise bastırıcı olması durumunda B hücrelerinde elde edilen sonuç görülmektedir.

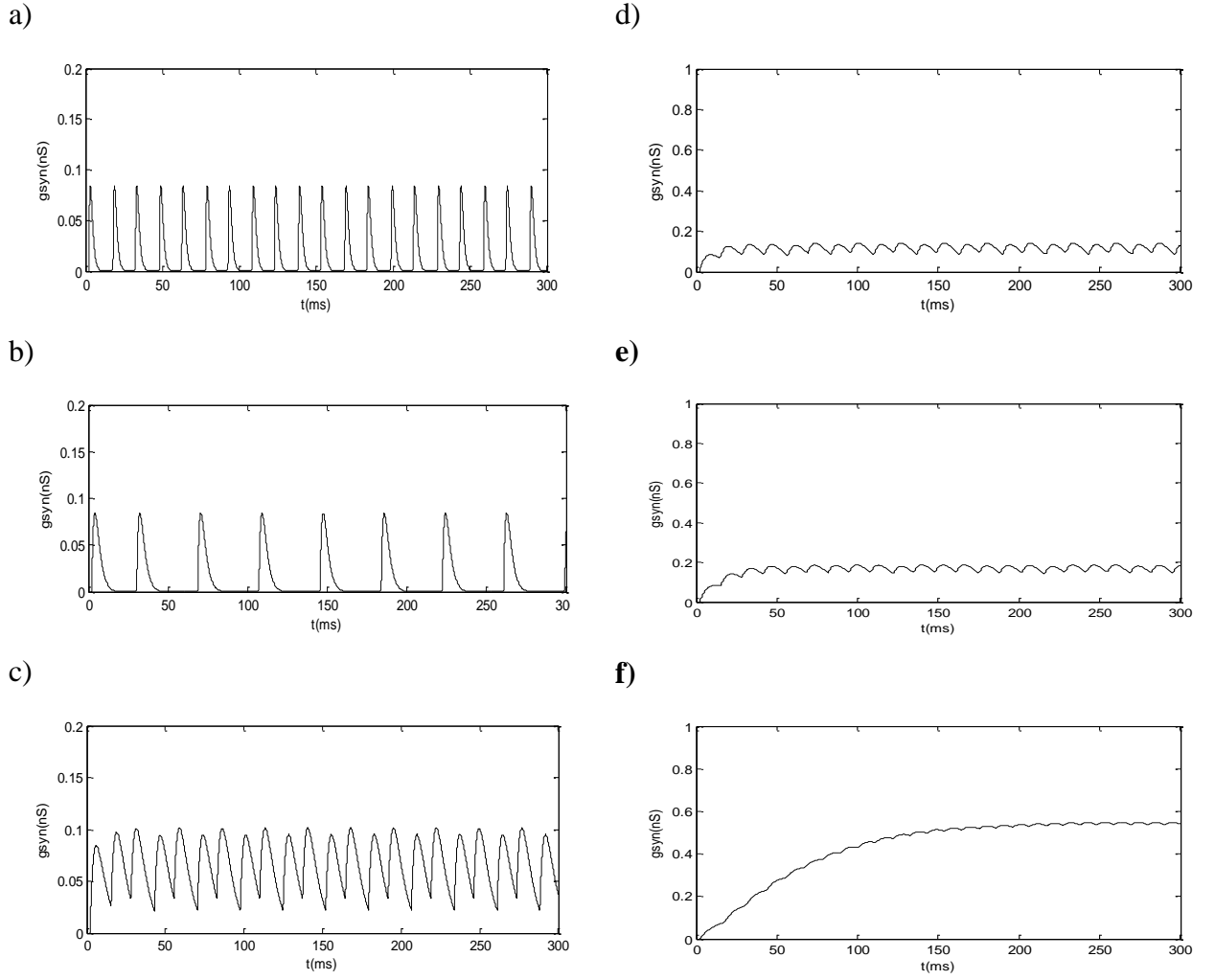
2.3.2. Karşılıklı Etkileşimli İki Sinir Hücresinin İncelenmesi

Karşılıklı iki hücrenin iletişimde birbirlerini etkileme türlerinin ve zaman sabitinin etkisi incelenmiştir.



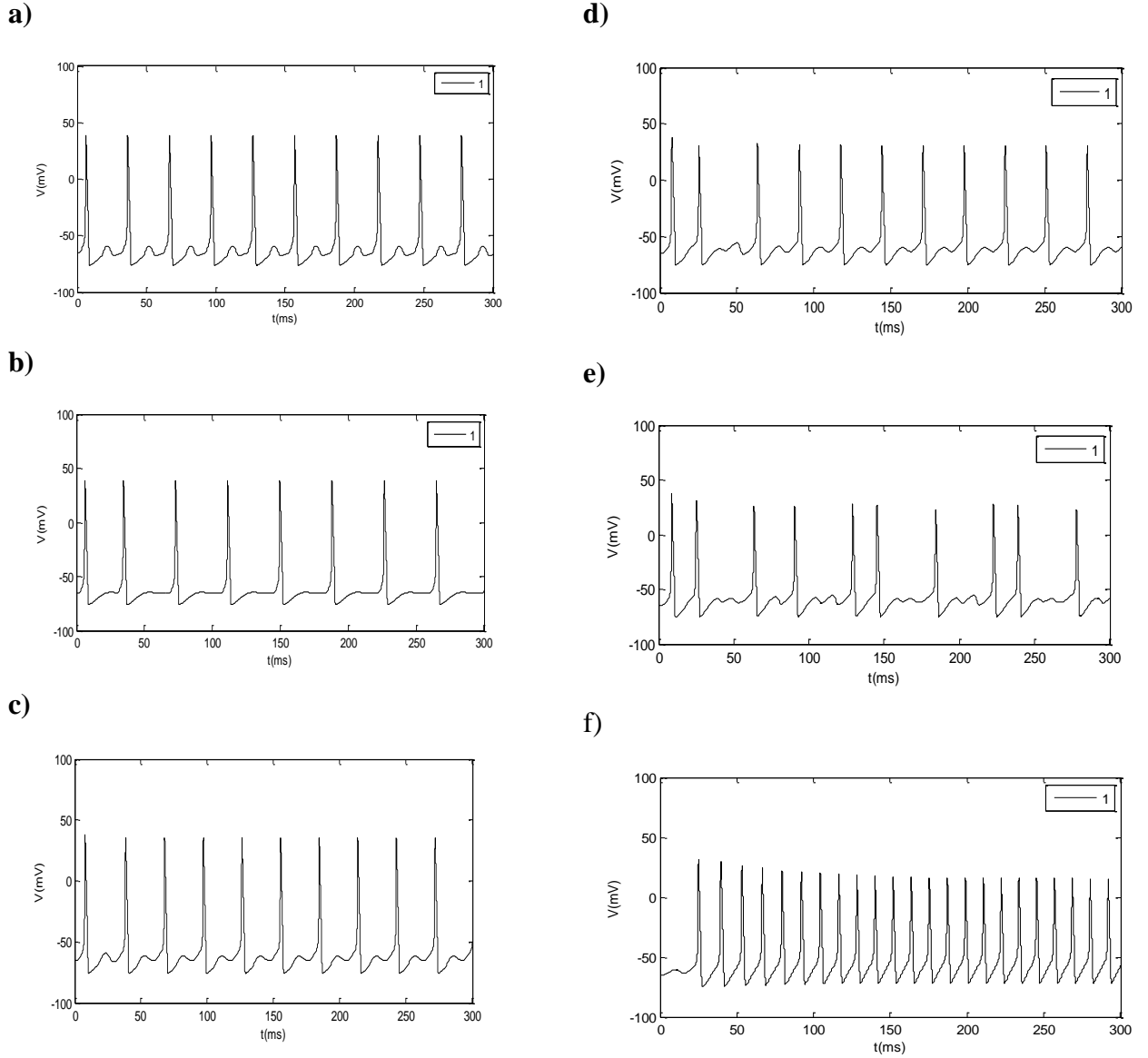
Şekil 2.20. a)Şekil 2.13'deki modelde A-(E), B-(I) şeklinde uyardığında ve A hücresi dışarıdan DC akımla uyarıldığında A hücrelerinde üretilen aksiyon potansiyelleri dizisi ($f = 93Hz$, $I_{uyg} = 30\mu A$) b)aynı uyarım şartlarında 5-100 μA arasında 2.5 μA adımlarla yapılan artışlar şeklinde DC akım değerleri uygulamasında B hücrelerinde elde edilen aksiyon potansiyeli dizisinin oluşma zamanları.

Bu amaçla Şekil 2.13'deki modelde iki hücrenin sinaptik bağlantısında A hücrelerinin B hücrelerini uyarıcı, B hücrelerinin A hücrelerini bastırıcı olarak uyarılması durumunda oluşan sonuçlar değerlendirilmiştir. A hücrelerine DC akımlar uygulandığında oluşan aksiyon potansiyellerinin zaman değerleri Şekil 2.20-b'de gösterilmiştir. B hücrelerinde çeşitli zaman sabiti değerleri için sinaptik iletkenlik değerleri Şekil 2.21 de bu iletkenlik değerlerine karşılık üretilen aksiyon potansiyelleri dizisi Şekil 2.22'de gösterilmiştir.



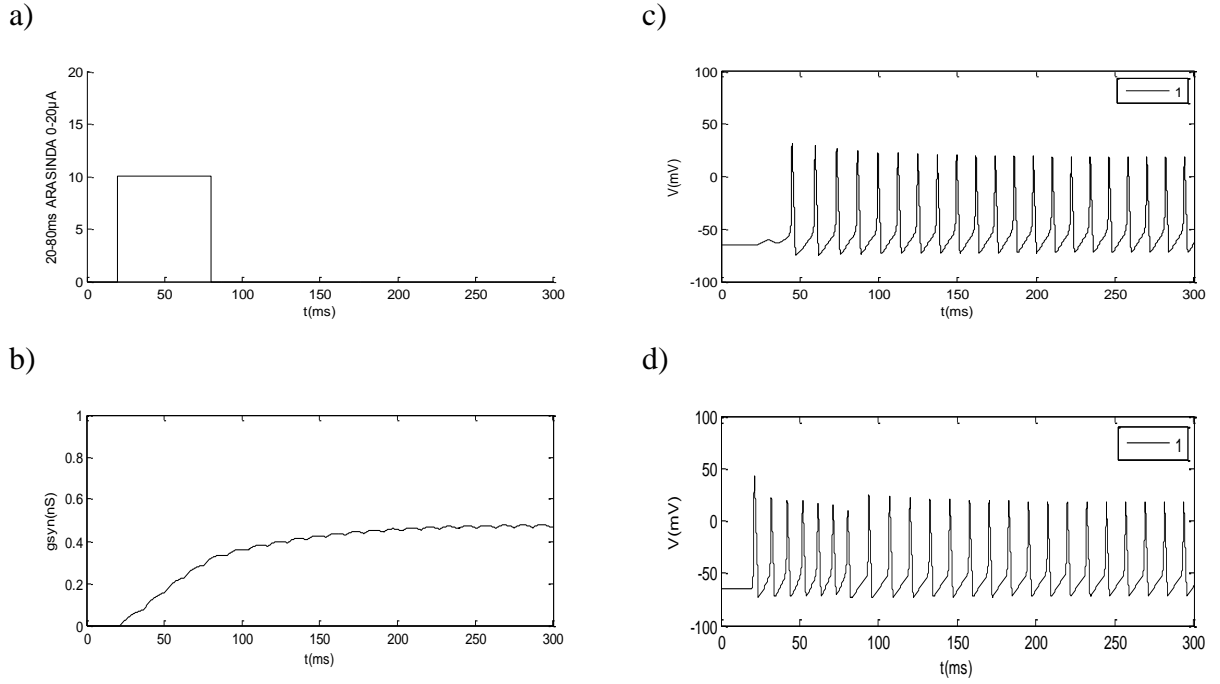
Şekil 2.21. Şekil 2.13'deki modelde çeşitli τ değerleri için sinaptik iletkenlik değerleri; ($g_{max} = 0,064\mu S$) a) $\tau = 1\text{ms}$ b) $\tau = 2\text{ms}$ c) $\tau = 4\text{ms}$ d) $\tau = 7\text{ms}$ e) $\tau = 10\text{ms}$ f) $\tau = 25\text{ms}$, $g_{max} = 0,084\mu S$, $I_{uyg} = 30\mu A$ (TMTF-2)

Şekil 2.16 ve Şekil 2.21'de elde edilen iletkenlik değerleri aynıdır çünkü uygulanan akımdan dolayı B hücresinde oluşan sinaptik iletkenlik değişimi aynıdır. Şekil 2.17 ve Şekil 2.22'deki üretilen aksiyon potansiyeli farklılığına sebep olan sinaptik iletişimin uyarıcı veya engelleyişi olması durumudur. Modelimizde bu etki sinaptik iletişim tersine çevirme gerilimi E_{syn} değeri sebebiyledir.



Şekil 2.22. Şekil 2.13'deki modelde Şekil 2.21'de oluşan sinaptik iletkenliklere karşılık sırasıyla C hücresinde elde edilen aksiyon potansiyelleri; ($g_{max} = 0,064\mu S$) a) $\tau = 1ms$ b) $\tau = 2ms$ c) $\tau = 4ms$ d) $\tau = 7ms$ e) $\tau = 10ms$ f) $\tau = 25ms$ ve $g_{max} = 0,084\mu S$, $f = 85Hz$, $I_{uyg} = 30\mu A$

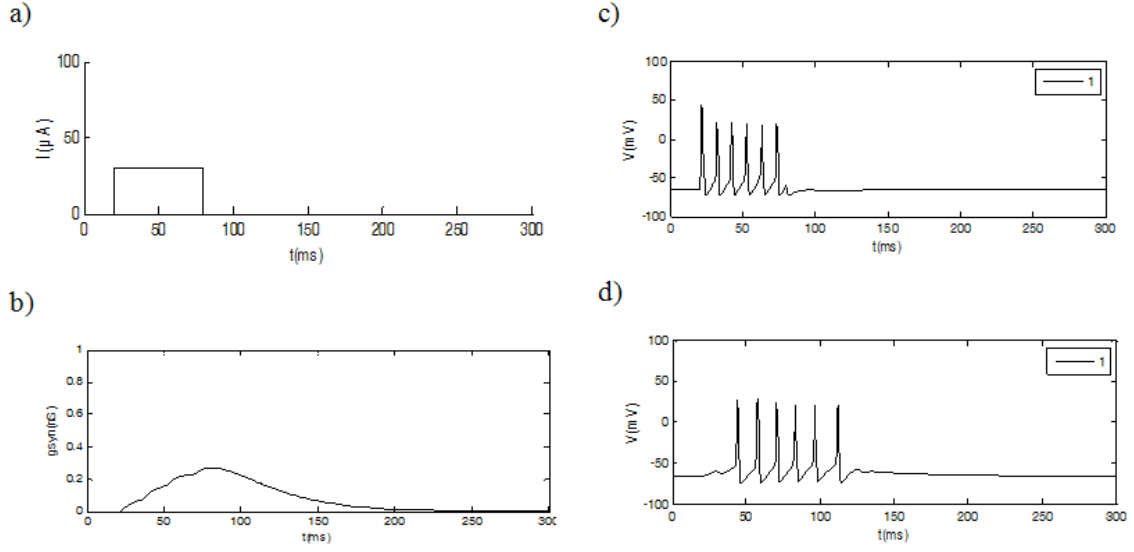
Şekil 2.23'de yapılan çalışmalarda A hücresine dışarıdan Şekil 2.23-a'daki $I_{uyg} = 30\mu A$ 'lık homojen dağılımlı akım uygulanmıştır. Şekil 2.23'de görüldüğü gibi bu etkiyle A hücresinde sonsuza uzanan iletkenlik değeri ve aksiyon potansiyelleri oluşmuş ve bu aksiyon potansiyelleri B hücresinde sinaptik iletişime neden olduğundan B hücresinde de aksiyon potansiyelleri oluşmuştur. A hücresine dışarıdan yapılan uyarı kesilmiş olmasına rağmen, iki hücre birbirini sonsuza dek uyarıcı olarak etkileyeceğinden her iki hücrede sürekli aksiyon potansiyelleri üretilmeye devam edilmiştir. Bu durum elektronik bellek ortamlarında bir değerlin sürekli saklanmasına benzerdir.



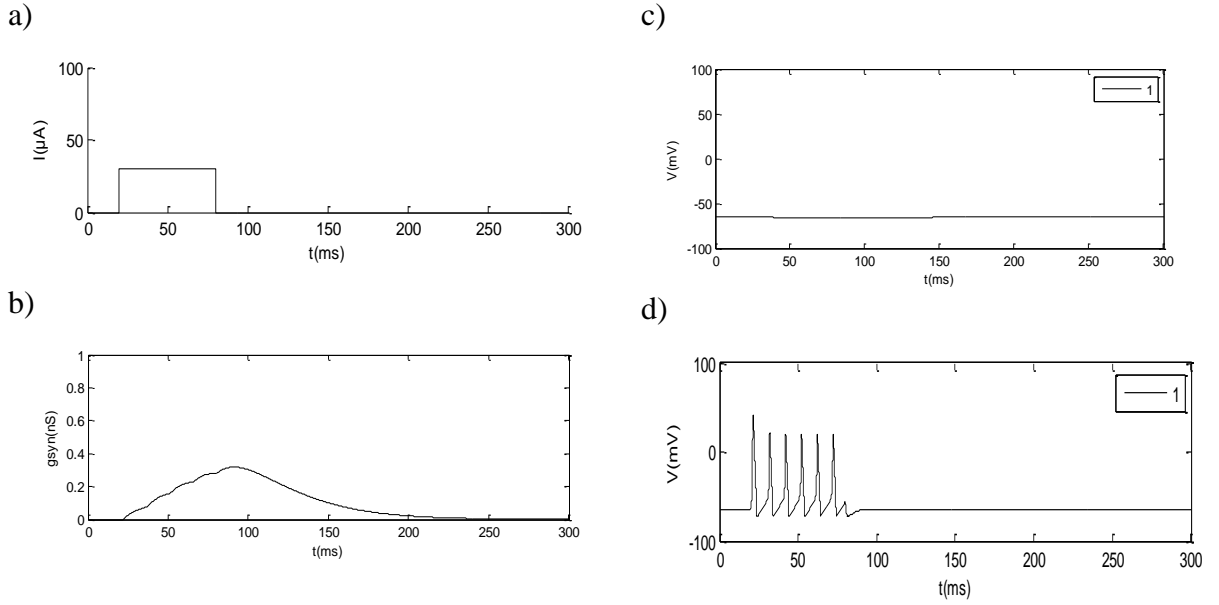
Şekil 2.23. Şekil 2.13'deki motifte A hücresine homojen dağılımlı akım uygulandığında, A-E, B-E şeklinde uyarma durumunda a) A hücresine dışarıdan uygulanan akım $0 - 20 \mu A$ b) B hücresinde oluşan sinaptik iletkenlik değişimi c) B hücresinde oluşan aksiyon potansiyelleri, d) A hücresinde oluşan aksiyon potansiyelleri (Zaman sabiti $\tau=25ms$ alınmıştır.)

Şekil 2.24'de görülen çalışmada, A hücresinin uyarıcı B hücresinin bastırıcı uyartım yapması durumunda A hücresine harici akım uygulama süresinde A'da üretilen aksiyon potansiyelleri B'yi uyaracak ve B'de de aksiyon potansiyelleri üretilecektir. Fakat uyarı kesildiği andan itibaren hem A hem de B de aksiyon potansiyeli üretilmeyecektir. Çünkü B hücresinin A daki sinaptik etkisi A hücresinin zar gerilimini hiperpolarize edecektir

Şekil 2.25'deki çalışmada ise A hücresi B hücresini bastırıcı uyardığında, B hücresinde A hücresinin dışarıdan uyarı süreci de dahil hiçbir aksiyon potansiyeli üretilmez. Her ne kadar B hücresi A'yı uyarıcı uyardırsa da B'de gerekli eşik değeri olmadığından uyartım olamayacaktır. Sadece A'da oluşan aksiyon potansiyelleri A ya yapılan harici akım uygulaması kesildiğinde sona erecektir.



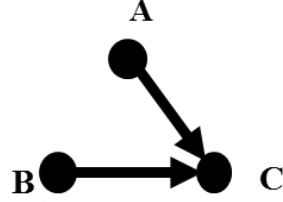
Şekil 2.24. Şekil 2.13'deki motifte a) A hücresine Şekil 2.24-a'da görülen homojen dağılımlı akım uygulandığında A-E, B-I şeklinde uyarma durumunda b) B hücresinde oluşan sinaptik iletkenlik değişimi c) A hücresinde oluşan aksiyon potansiyelleri, d) B hücresinde oluşan aksiyon potansiyelleri ($\tau=25\text{ms}$)



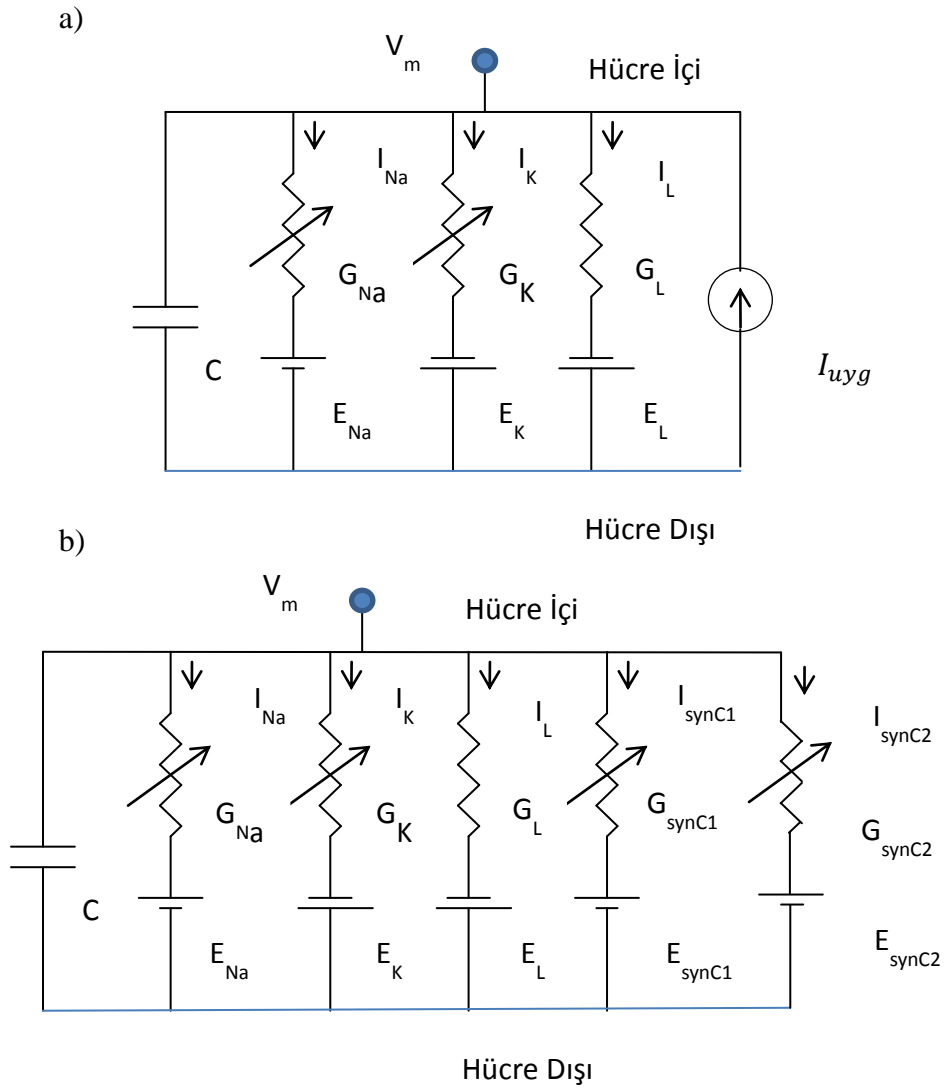
Şekil 2.25. Şekil 2.13'deki motifte A hücresine homojen dağılımlı akım uygulandığında A-I, B-E şeklinde uyarma durumunda a) A hücresine dışarıdan uygulanan akım b) B hücresinde oluşan sinaptik iletkenlik değişimi c) A hücresinde oluşan aksiyon potansiyelleri, d) B hücresinde oluşan aksiyon potansiyelleri ($\tau=25\text{ms}$)

2.3.3. Çok Girişli Tek Çıkışlı Motifin Farklı Uyarımlara Tepkisinin İncelenmesi

Şekil 2.26'da C hüresine A ve B hücrelerinden gelen uyarıların etkileri incelenmiştir. Burada A ve B hücrelerine gelen farklı akım uygulamalarının ve farklı uyartım türlerinin C hücresindeki incelenmiştir.



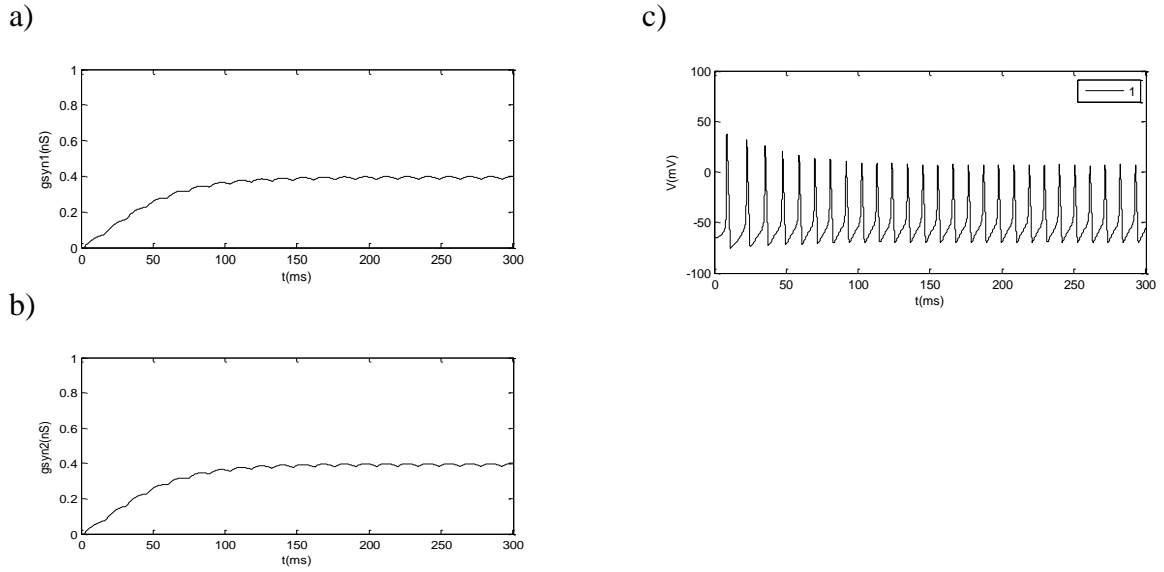
Şekil 2.26. C'ye iki sinaptik bağlantının olduğu model.



Şekil 2.27. a) A ve B hücrelerinin modeli b) C hücresinin modeli

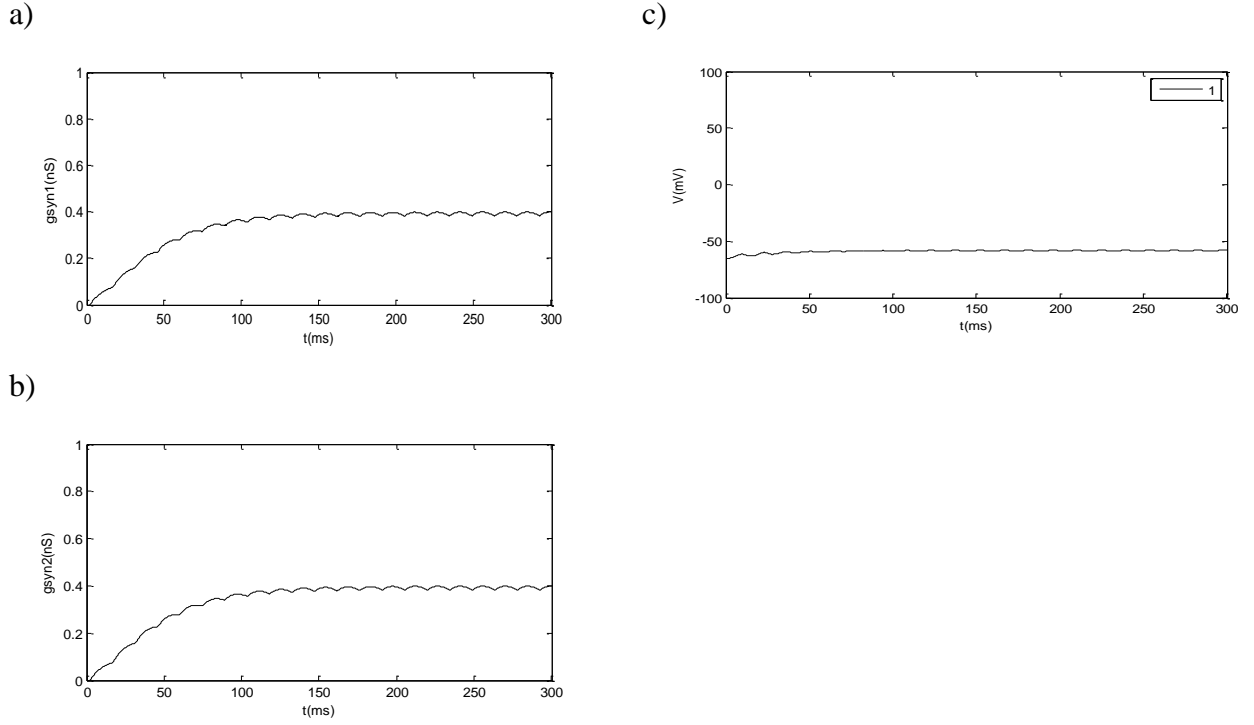
Ayrıca A ve B hücrelerinin uyarıcı ve bastırıcı uyarımlarının etkisi değerlendirilmiştir. Modelde A ve B hücrelerinin her birinden ayrı ayrı veya her ikisinden girişler uygulanmıştır ve C çıkış hücresinde oluşan sinaptik iletkenlik ve aksiyon potansiyeli sonuçları incelenmiştir.

Şekil 2.26'daki modelde B hücresine akım uygulamadan sadece A hücresine DC akım uygulayarak C hücresindeki etki incelendiğinde, model sadece A ve C hücresinin bağlı olmasındaki davranışı sergiler. B hücresi uyarılmadığından çıkışta etkisi olmaz.



Şekil 2.28. Şekil 2.26'da A ve B hücresine $10 \mu A$ 'lık akım uygulandığında ve A-C, B-C uyarısı (E;E) olduğunda a-b) C hücresinde oluşan G_{syn1} ve G_{syn2} iletkenliği b)C hücresinde oluşan aksiyon potansiyeli ($F=94Hz$)

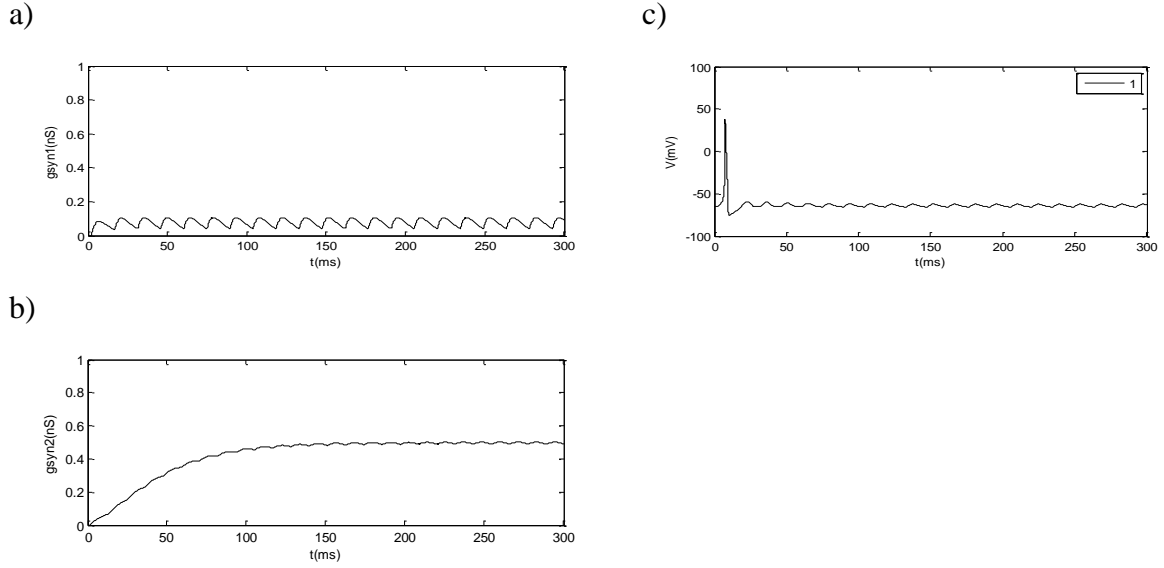
Şekil 2.26'daki modelde A ve B hücresine 10mV doğrusal akım uygulandığında C hücresi iki sinaptik etkiyle uyarılır. Bu uyarılar elektriksel modele iki ayrı paralel kol ile bağlanmıştır. Devre çözümünden iki akımın toplamı söz konusu olacağından çıkış gerilimi bir frekans toplaması gibi görev yapacaktır. Şekil 2.28'de C hücresindeki sinyalin frekansı iki uyarının etkisiyle artmıştır. Bu durum bir çok noktadan gelen uyarıların toplamsallığı ve uyarı haline dönüşmesini ve ayrıca bilgi kodlamayı da modeller.



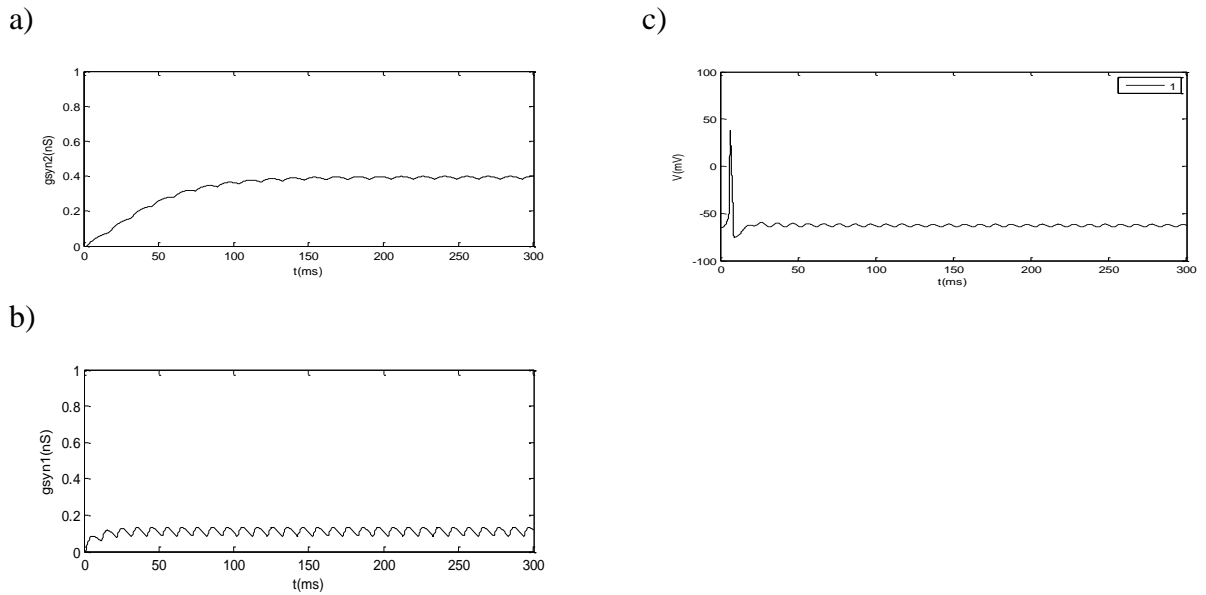
Şekil 2.29. Şekil 2.26'da A ve B hücresine $10 \mu A$ 'lık akım uygulandığında ve A-C, B-C uyarısı (E;I) olduğunda a-b) C hücresinde oluşan G_{syn1} ve G_{syn2} iletkenliği b) C hücresinde oluşan aksiyon potansiyeli

Şekil 2.29'da modelde A ve B hücresine aynı değerde iki girişten birisi uyarıcı birisi bastırıcı olduğunda çıkış hücresinde aksiyon potansiyeli sönüme uğramaktadır. Model elektrik devresinde değerlendirdiğimizde uyarıcı sinaptik potansiyelle bastırıcı sinaptik potansiyel birbirini bastıracaktır. Böylece C çıkış hücresinde bir aksiyon potansiyeli üretilmeyecektir. Buradan eşdeğer iki kimyasal sinaptik uyarının, aksiyon potansiyeli üretimini engellediği durum modellenmiştir.

Şekil 2.30 ve Şekil 2.31'deki uygulamada farklı sinaptik iletkenlik zaman sabiti, farklı genlikte girişler yapıldığında oluşan farklılıktan birisi daha baskın olduğundan bir tane aksiyon potansiyeli üretimi gerçekleşmiştir. Genlik farkı artarsa sönmeyen aksiyon potansiyeli sayısı da artar.



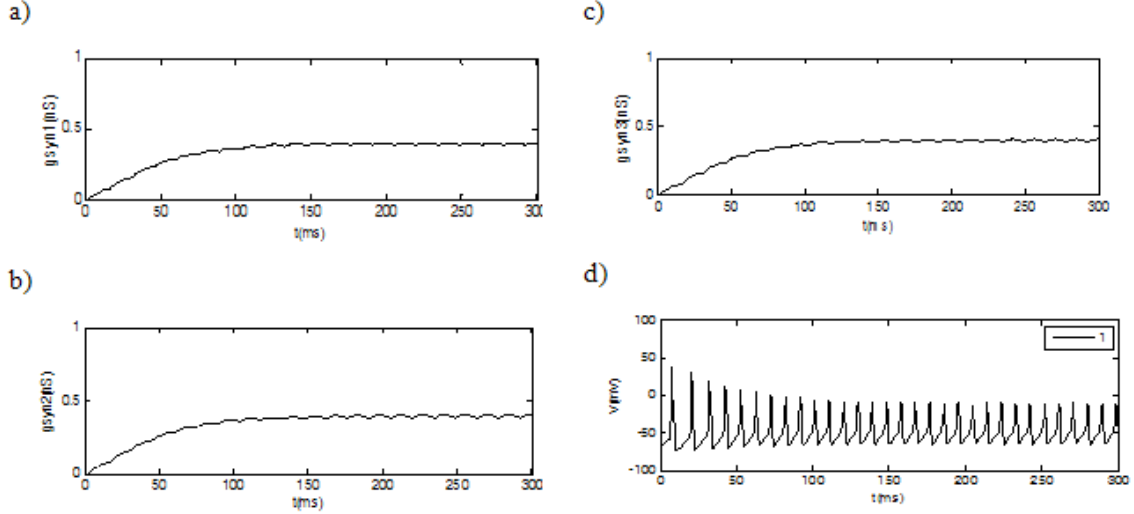
Şekil 2.30. Şekil 2.26'da A hücrelerine $20 \mu A$ 'lık, B hücrelerine $10 \mu A$ 'lık akım uygulandığında ve A-C, B-C uyarısı (E;I) olduğunda, A-C sinaptik bağlantısında sinaptik iletim zaman sabiti $\tau=5ms$, B-C sinaptik bağlantısında sinaptik iletim zaman sabiti $\tau=25ms$ alındığında a-b) C hücrelerinde oluşan G_{syn1} (A-C etkisi) ve G_{syn2} (B-C etkisi) iletkenliği b) C hücrelerinde oluşan aksiyon potansiyeli



Şekil 2.31. Şekil 2.26'da A hücrelerine $10 \mu A$ 'lık, B hücrelerine $20 \mu A$ 'lık akım uygulandığında ve A-C, B-C uyarısı (E,I), A-C sinaptik bağlantısında sinaptik iletim zaman sabiti $\tau=5ms$, B-C sinaptik bağlantısında sinaptik iletim zaman sabiti $\tau=25ms$ alındığında a-b) C hücrelerinde oluşan G_{syn1} (A-C etkisi) ve G_{syn2} (B-C etkisi) iletkenliği b) C hücrelerinde oluşan aksiyon potansiyeli

Çalışmamızın bu bölümünde bir hücrenin üç ayrı hücreden sinaptik iletim alma durumu modellenmiştir. Çeşitli uygulamalar sonucunda çıkış hücresi C üzerindeki etkiler

Şekil 2.33-b’de görülen modelde A,B,C hücrelerinden aksiyon potansiyeli oluşan hücrelerin C hücresinde oluşturacağı sinaptik iletkenlik durumu A hücresi G_{synC1} , B hücresi G_{synC2} ve C hücresi G_{synC3} sinaptik iletkenlik kollarını aktif hale getirir. Denklem 1.40’da görüldüğü şekliyle devre çözülür. Ayrı hücrelerden gelen uyarılar denklem 1.40’daki gibi kirchoff’un akımlar yasasıyla çözülür. Bir hücreden ardı ardına gelen uyarılar denklem 1.33’deki sinaptik iletkenlik formunda zamansal olarak toplanır.

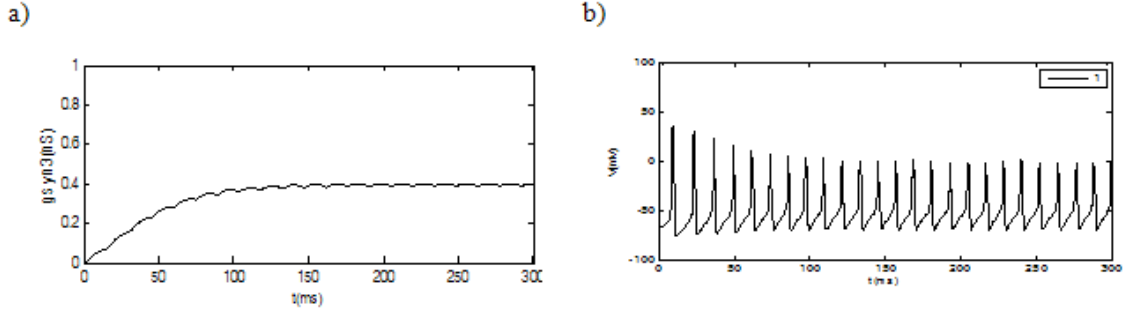


Şekil 2.34. Şekil 2.32’de A,B ve D hücresine $10 \mu A$ ’lik akım uygulandığında ve A-C, B-C, D-C uyarısı (E;E;E) olduğunda, a-b-c) C hücresinde oluşan G_{syn1} (A-C etkisi), G_{syn2} (B-C etkisi), G_{syn3} (D-C etkisi), iletkenliği b)C hücresinde oluşan aksiyon potansiyelleri dizisi.

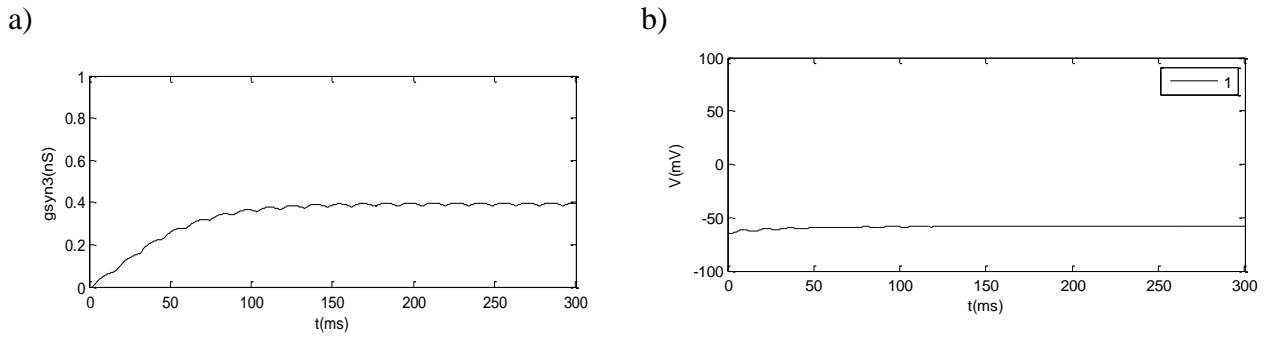
Şekil 2.34’de aynı hücreye yapılan üç sinaptik bağlantının etkisiyle C hücresinde oluşan frekans iyice artarken aksiyon potansiyeli genliği düşmeye başlamıştır. Bu uygulamada hücrelerin etkisi uyarıcı şeklindedir. Sinaptik etkilerin toplamı ve uyarıların uyarıcı etkisinden dolayı hücrede frekansı yüksek fakat genliği düşük cevaplar oluşmuştur.

Şekil 2.35’de A,B,D hücrelerine aynı akım uygulamaları yapıldığında, uyartımlar ise (IEE) şeklinde olduğunda iki uyartım birbirini izole eder. Sadece bir tane uyarıcı etkili giriş sonuca yansır. C hücresi depolarize olur ve aksiyon potansiyeli üretilir.

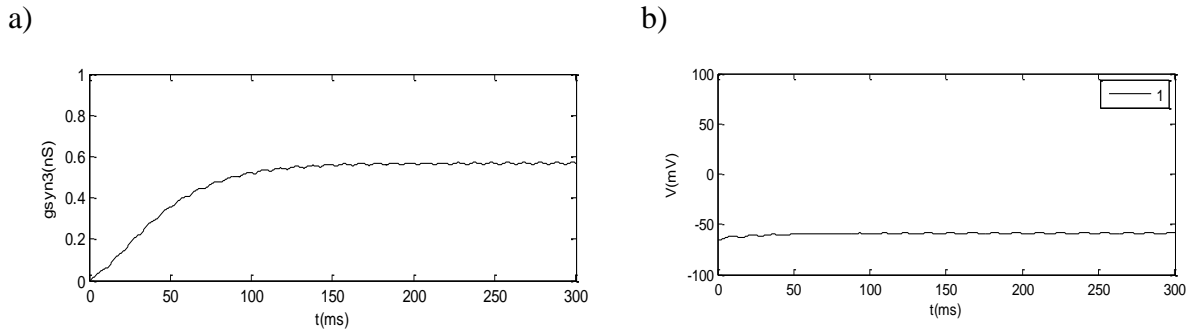
Şekil 2.36’da A,B,D hücrelerine aynı akım uygulamaları yapıldığında uyartımlar ise (EII) şeklinde olduğunda iki uyartım birbirini izole eder. Sadece bir tane bastırıcı etkili giriş sonuca yansır. Bu da C hücresini hiperpolarize edeceğinden herhangi bir aksiyon potansiyeli üretilmez.



Şekil 2.35. Şekil 2.32’de A,B ve D hücresine $10 \mu A$ ’lik akım uygulandığında ve A-C, B-C, D-C uyarısı (I;E;E) olduğunda, a) C hücresinde D hücresinin etkisiyle oluşan G_{syn3} iletkenliği b) C hücresinde oluşan aksiyon potansiyeli



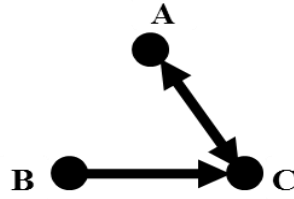
Şekil 2.36. Şekil 2.32’de A,B ve D hücresine $10 \mu A$ ’lik akım uygulandığında ve A-C, B-C, D-C uyarısı (I,I,E) olduğunda, a) C hücresinde D hücresinin etkisiyle oluşan G_{syn3} iletkenliği b) C hücresinde oluşan sinyal



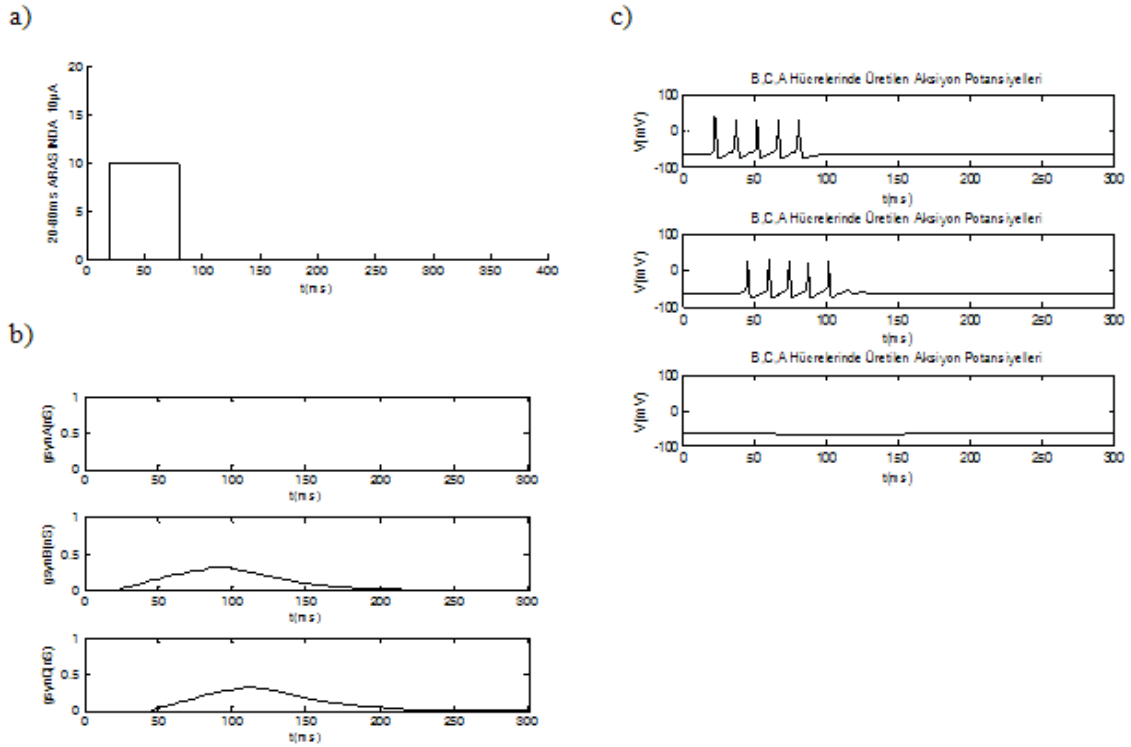
Şekil 2.37. Şekil 2.32’de A ve B hücrelerine $10 \mu A$ ’lik, D hücresine $30 \mu A$ ’lik akım uygulandığında ve A-C, B-C, D-C uyarısı (I,I,E) olduğunda, a) C hücresinde D hücresinin etkisiyle oluşan G_{syn3} iletkenliği b) C hücresinde oluşan sinyal.

Şekil 2.37’de C hücresini bastırıcı olarak uyanan A ve B girişlerine $10 \mu A$ ’lik, uyarıcı olarak etkileyecek D hücresine ise üç kat büyüklükte $30 \mu A$ ’lik akım uygulansa da uyarının genlik değerinden ziyade etki ettiği yerdeki sonucu dikkate alındığından bir uyarı elde edilemeyecektir.

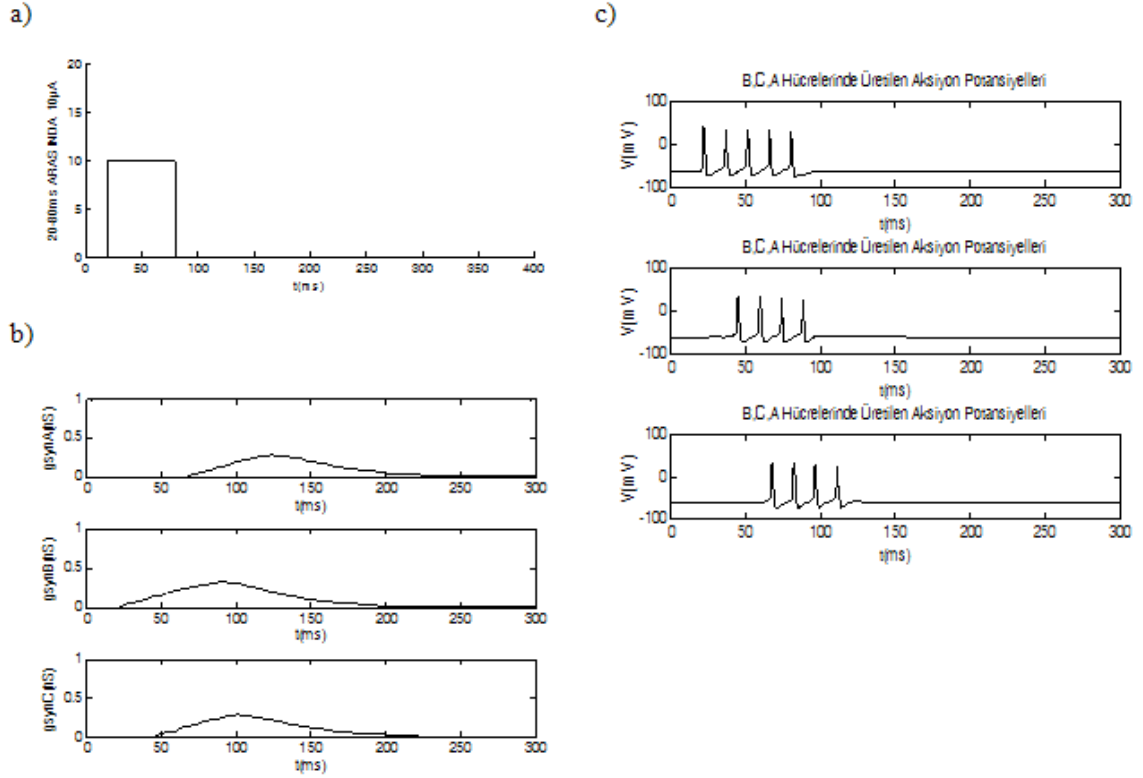
Çalışmamızın bu bölümünde Şekil 2.38’de görülebileceği gibi üç hücreli bir modelde C hücresine iki sinaptik bağ kurulmuş C hücresinden de A hücresine bir geri-besleme bağlantısı kurulmuştur. Bu model üzerinde yapılan çalışmalar Şekil 2.39 ve Şekil 2.40’da gösterilmiştir. Şekil 2.39’da sadece C-A uyarısı bastırıcı olduğunda B akımının etkili olduğu zaman diliminde B ve C hücrelerinde aksiyon potansiyelleri üretilir. Şekil 2.40’da görüleceği gibi sadece A-C uyarısı bastırıcı olduğunda ise B ye uygulanan akım kesilmesine rağmen C hücresi aksiyon potansiyelleri kısa bir süre aksiyon potansiyeli üretmeye devam etmiştir.



Şekil 2.38. Üç sinir hücreli modelde geri-besleme bağlantısı.



Şekil 2.39. Şekil 2.38’de A-C, B-C C-A uyarısı (E,E,I) olduğunda a) B hücresine uygulanan akım b) C hücresinde A’dan kaynaklanan sinaptik etki G_{synA} , C hücresinde B’den kaynaklanan sinaptik etki G_{synB} , A hücresinde C’den kaynaklanan sinaptik etki G_{synC} e) Üstten aşağı sırasıyla B, C ve A’da oluşan aksiyon potansiyelleri.



Şekil 2.40. Şekil 2.38’de A-C, B-C C-A uyarısı (I,E,E) olduğunda a) B hücresine uygulanan akım b) C hücresinde A’dan kaynaklanan sinaptik etki G_{synA} , C hücresinde B’den kaynaklanan sinaptik etki G_{synB} , A hücresinde C’den kaynaklanan sinaptik etki G_{synC} e) Üstten aşağı sırasıyla B,C ve A’da oluşan aksiyon potansiyelleri.

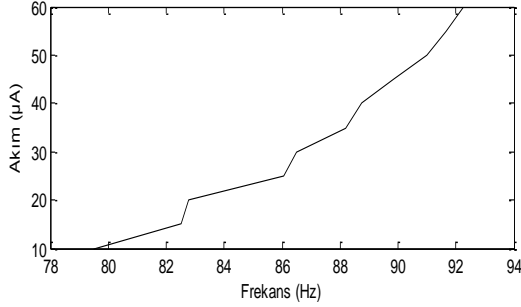
2.4. Motiflerin Farklı Uyarımlara Tepkisi ve Bellek Yapısına Etkisi

2.4.1. TMTF1 Motifin Farklı Uyarımlara Tepkisinin İncelenmesi

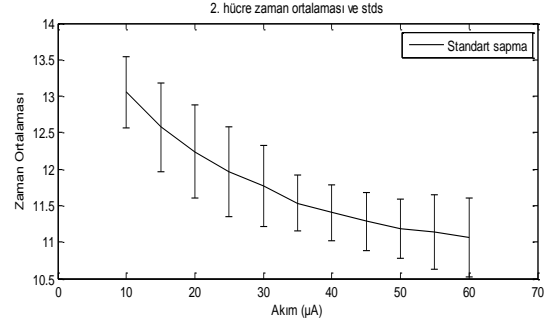
Bölüm 1.9.2’de bahsedildiği gibi motiflerin bağlantı yapısının ve hücrelerin etkileşimlerinin biyolojik bellek yapılarının oluşumunda doğrudan etkili olduğu düşünülmektedir. Tez’de Motiflerin, özellikle üç hücreli motiflerin çeşitli akımlara karşı gösterdikleri tepkiler için kurulan modeller üzerinde çeşitli deneyler yapılmıştır. Bir önceki bölümde; sinaptik bağın etkisi değerlendirilirken, temel motif bağlantılarından başlayarak üç nöronlu motifler üzerinde çok çeşitli analizler yapıлып, uyarılara karşı tepkileri incelenmiştir. Bu çalışmada Şekil 2.9’da görülen temel motif bağlantısı üzerinde çeşitli uygulamalar yapılmış, çıkış hücresinde oluşan aksiyon potansiyellerinin frekansı standart sapması, zaman ortalamaları gibi sonuçlar değerlendirilmiştir.

2.4.1.1. Motifin DC Akım Uyarımlarına Tepkisinin İncelenmesi

a)



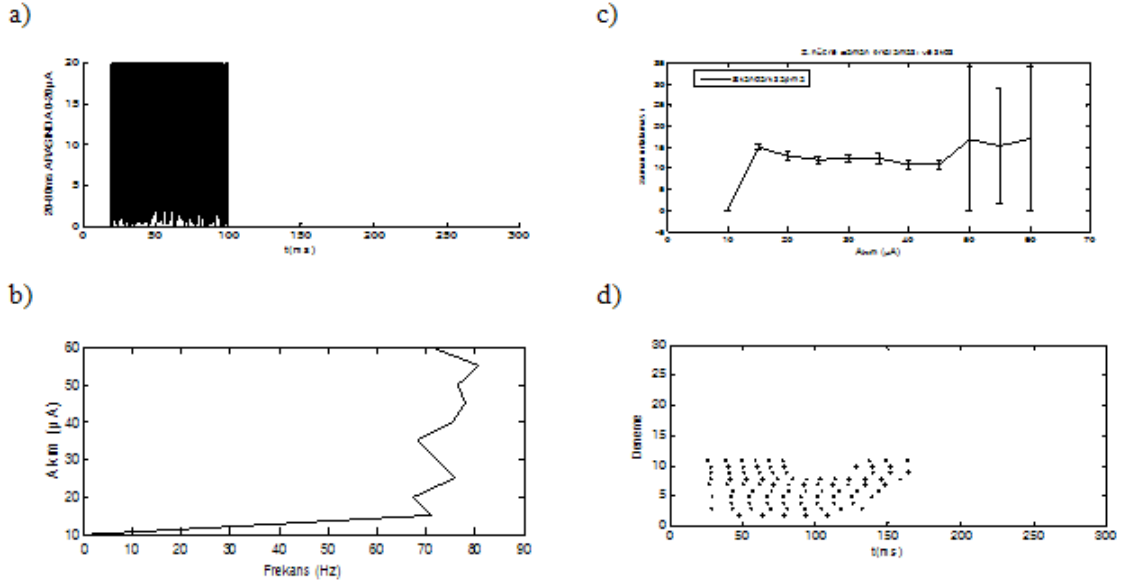
b)



Şekil 2.41. Şekil 2.9'da A hücrelerine 10-60µA arasında DC akım uygulandığında a) B hücrelerinde oluşan aksiyon potansiyeli frekansıyla A hücrelerine uygulanan akımın her adım için akım-frekans değişimi c) A hücrelerine uygulanan akımlara karşılık B hücrelerinde oluşan aksiyon potansiyelleri üretim zamanları ortalaması ve standart sapma değeri akım-aksiyon potansiyelleri dizisi zaman ortalaması-standart sapma değişimi.

Şekil 2.41'den görüleceği gibi A hücrelerine uygulanan akımın genliği arttıkça B çıkış hücrelerinde oluşan aksiyon potansiyelleri frekansı artar. Bunun sebebi daha önceki çalışmalardan görüleceği üzere A hücrelerinde oluşan aksiyon potansiyeli sıklığının akımla birlikte artmasıdır. Ayrıca akım arttıkça aksiyon potansiyelleri arası zaman ortalaması düşmekte ve 35-60 µA arasında aksiyon potansiyelleri standart sapması en az olan bölümdür. Bu ve daha önce yaptığımız çalışmalar bir hücrenin uyarılara cevap verdiği, çalışma akım aralığının olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmalardan iki hücreli motifin çıkış hücrelerinden kabul edilebilir aksiyon potansiyeli alınabileceği giriş akım aralığının en makul değerlerinin 35-50 µA olduğu görülmüştür.

2.4.1.2. Motifin Düzgün Dağılımlı Rastlantısal Akım Uyarımlarına Tepkisinin İncelenmesi

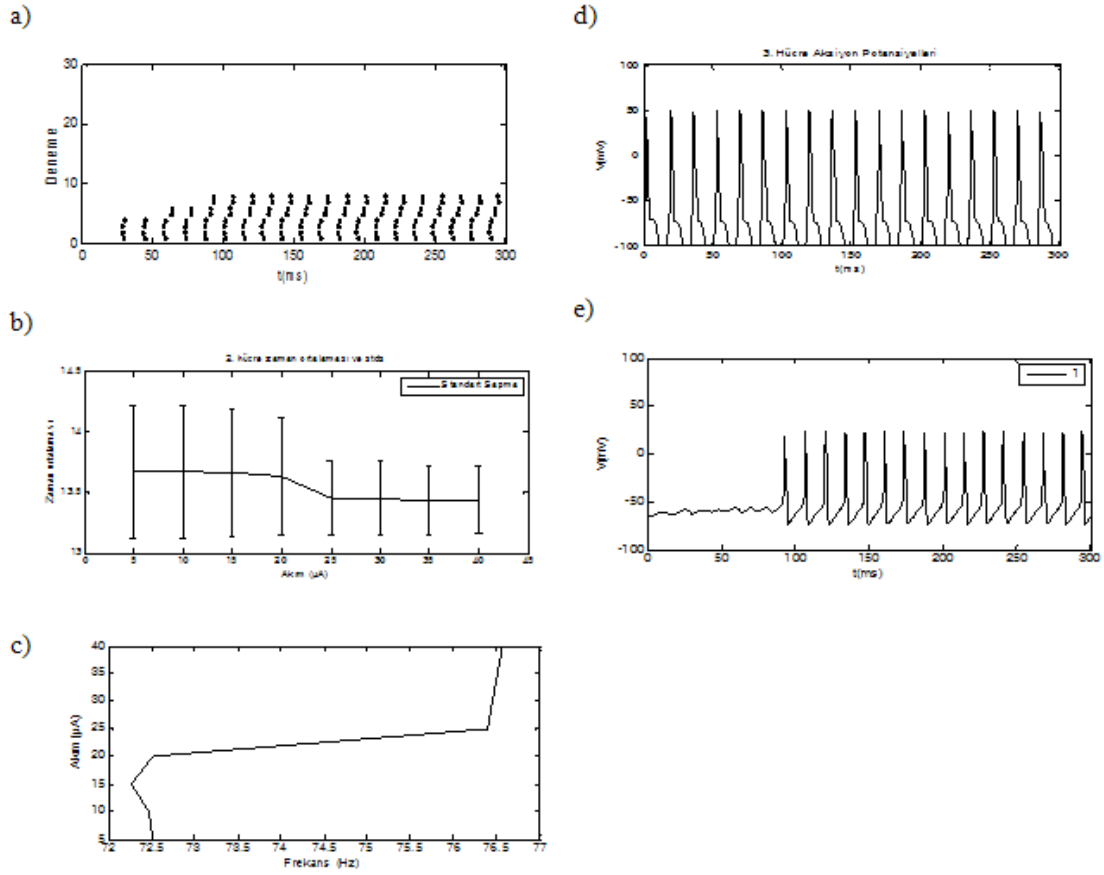


Şekil 2.42. Şekil 2.9’da A hücresine a) 20-100ms arasında, genliği 10-60 μ A arasında, 5 μ A’lik adımlarla uygulanan düzgün dağılımlı rastlantısal akımlara karşılık (Şekilde 20 μ A örneği) b) akım-frekans değişimi c) akım-aksiyon potansiyelleri dizisi zaman ortalaması- standart sapma değişimi. d) yapılan her denemede oluşan aksiyon potansiyeli tepe zamanları.

Şekil 2.42’de yapılan çalışmada; A hücresine uygulanan akımın 10-40 μ A arasındaki bölümüne kadar üretilen aksiyon potansiyelleri sayısı artmaktadır. Ayrıca 15-45 μ A arasında zaman ortalamaları ve standart sapma değerleri makul düzeydedir. 45 μ A sonrasında ise kayıplar başlamaktadır. Şekillerden her ne kadar 45-70 μ A arasında frekans artıyor görünse de aksiyon potansiyeli dizisinde bu özelliği taşımayan kayıplar gerçekleşmiştir.

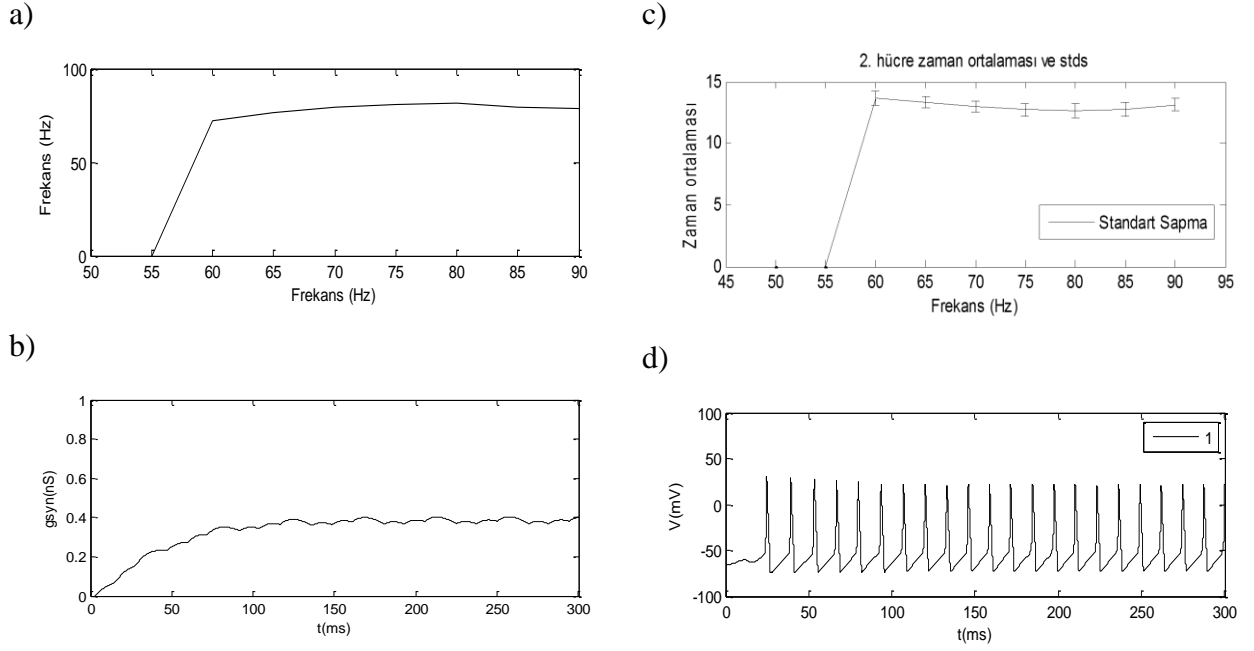
2.4.1.3. Motifin Sinüzoidal Akım Uyarımlarına Tepkisinin İncelenmesi

Bölüm 3.1.2’de bir sinir hücresine uygulanan çeşitli sinüzoidal akımlardan en verimli uygulama değerleri seçilerek yapılan deneylerde sinaptik iletkenlik etkisiyle oluşan akımlar gösterilmiştir (Tablo 3.3). Bu bölümde yaptığımız çalışmalarda, bu deneylerden elde edilmiş olan çalışma aralığı dikkate alınarak uygun sinyal genliği ve frekansı tercih edilmiştir.



Şekil 2.43. Şekil 2.9’da A hücresine genliği 5-40 μA arasında, 60 Hz bir sinüzoidal akım uygulandığında a) yapılan her denemede oluşan aksiyon potansiyeli tepe zamanları b) akım-aksiyon potansiyelleri dizisi zaman ortalaması-standart sapma değişimi c) akım-frekans değişimi. d) bir deneme için A hücresinde oluşan aksiyon potansiyeli dizisi e) bir deneme için B hücresinde oluşan aksiyon potansiyeli dizisi.

Şekil 2.43-a’da uygulanan AC akımın genliği arttıkça kayıpların başladığı gösterilmiştir. Şekil 2.43-b’de artan akım değerlerinde üretilen aksiyon potansiyelleri zaman ortalaması ve standart sapması daha periyodik sinyal üretiminden dolayı azalmaktadır. Şekil 2.43-c’de akım artışıyla frekansın değişimi gösterilmiştir. 20-25 μA arasındaki akımlarda 70-76 Hz arası çıkış alınırken bu akımın 25 μA akımdan sonra frekans hızla artmaktadır. Yapılan bu çalışmada da uygulanan akımın negatif genliği nedeniyle A hücresinde oluşan aksiyon potansiyellerinde hiperpolarizasyon değeri aşırı bir yükselme göstermiştir.



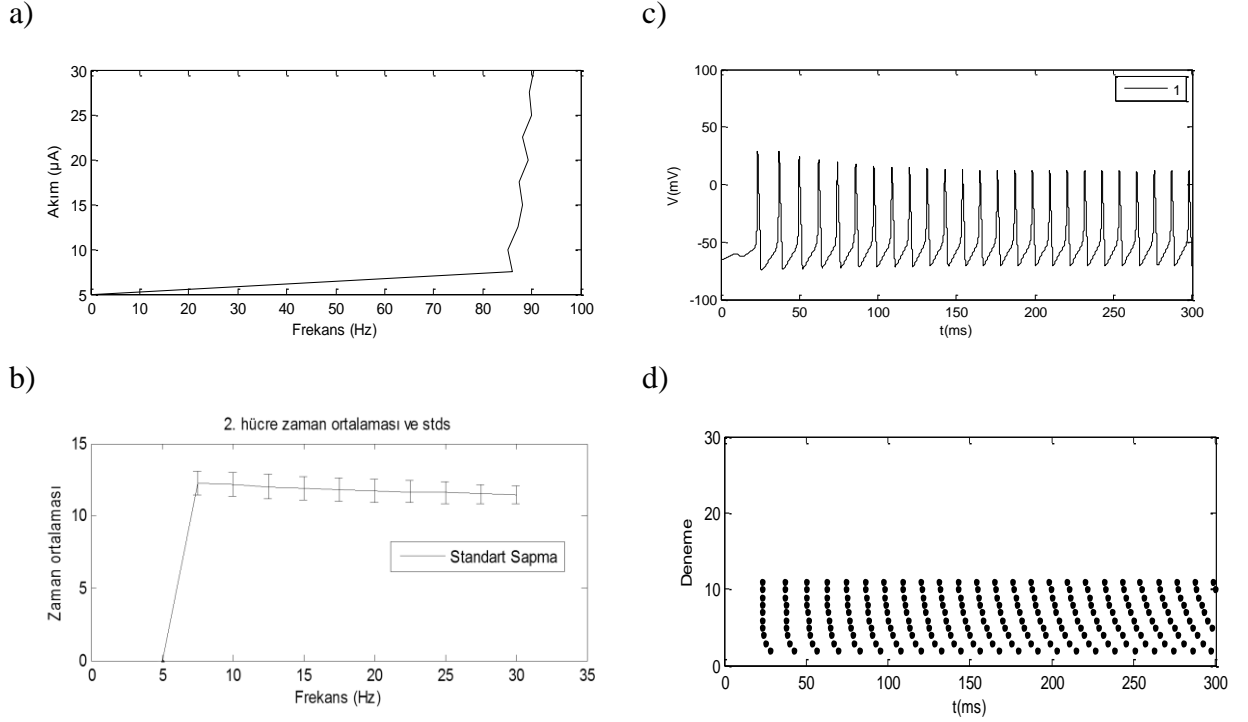
Şekil 2.44. Şekil 2.9’da A hücresine frekansı 55-90Hz arasında, $10\mu\text{A}$ bir sinüzoidal akım uygulandığında a) sinüzoidal akım frekansına karşılık B hücresinde oluşan aksiyon potansiyeli frekansı. b) yapılan deneylerin birinde B hücresindeki sinaptik bölge iletkenlik değeri c) Frekans -aksiyon potansiyelleri dizisi zaman ortalaması- standart sapma değişimi d) B hücresinde oluşan aksiyon potansiyeli dizisi (denemelerden birisi için)

Şekil 2.44-a’da görülen çalışmada A hücresine uygulanan AC sinyalin frekansının 60-80 Hz arasında olduğu durumlarda; B hücresinde buna yakın 70-85 Hz arasında çıkış frekansı ürettiği gözlemlenmiştir. Özellikle Şekil 2.44-c’de görüldüğü gibi 60-75 Hz arasında aksiyon potansiyeli zamanları standart sapması en küçük değerdedir. Bu da hücrenin en makul çalışma aralığıdır.

2.4.2. TMTF2 Motifin Çeşitli Akım Uyarılarına Tepkisinin İncelenmesi

Şekil 2.13’de görülen model için çeşitli akım uyarımlarında çıkış hücresinde görülen tepkilerin, akım-genlik ve frekans değişiminin çıkış frekansına etkisi, çıkışın standart sapması ve oransal zaman ortalaması kodlaması sonuçları incelenmiştir.

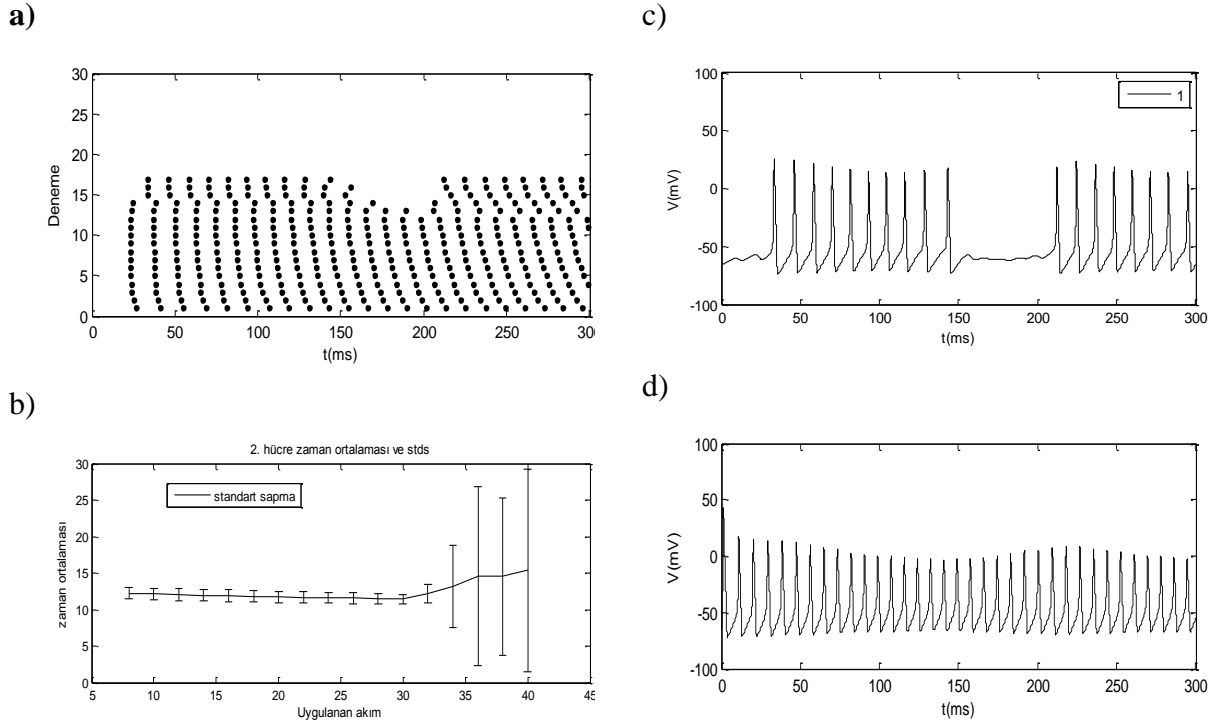
2.4.2.1. Motifin DC Akım Uyarılarına Tepkisinin İncelenmesi



Şekil 2.45. Şekil 2.13’de A hücresine genliği 5-30 μA , aralığında 2.5 μA adımlarla DC akım uygulandığında a) akıma karşılık B hücresinde üretilen aksiyon potansiyelleri dizisinin frekansı b) frekans-aksiyon potansiyelleri dizisi zaman ortalaması-standart sapma değişimi c) B hücresinde oluşan aksiyon potansiyeli dizisi d) yapılan her denemede oluşan aksiyon potansiyeli tepe zamanları.

Şekil 2.45-a’da görülen eğride iki hücrenin karşılıklı osilasyonundan kaynaklanan ve A hücresinden girilen küçüm akım artışlarının B hücresinde oluşan aksiyon potansiyeli frekansında ciddi artışlara sebep olduğu açıkça görülmektedir. Şekil 2.45-b’de 10-30Hz aralığında standart sapmanın ve zaman ortalamasının düşük olduğu aralık görülmektedir.

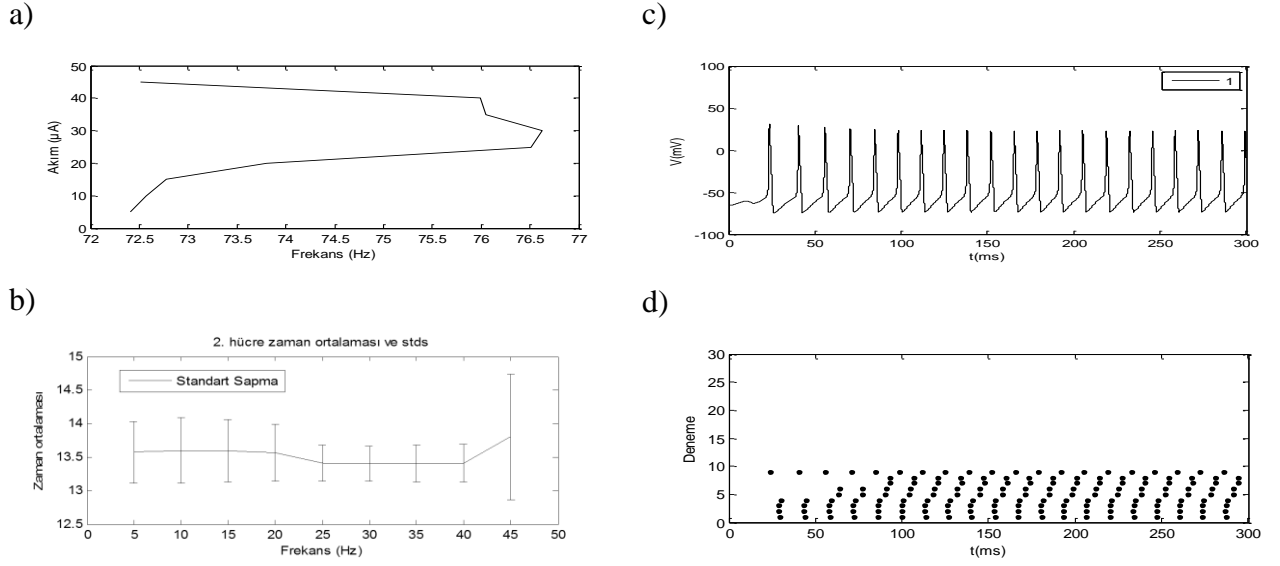
2.4.2.2. Motifin Sinüzoidal Akım Uyarımına Tepkisinin İncelenmesi



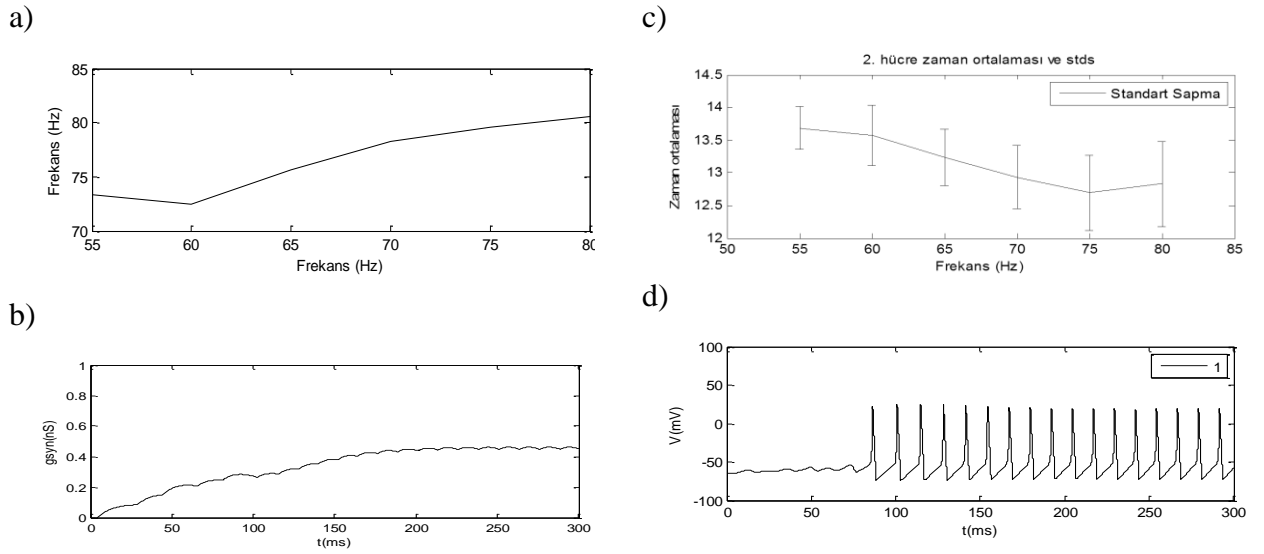
Şekil 2.46. Şekil 2.13’de A hücresine genliği 5-40 μ A arasında, 60 Hz bir sinüzoidal akım uygulandığında a) yapılan her denemede oluşan aksiyon potansiyeli tepe zamanları b) akım-aksiyon potansiyelleri dizisi zaman ortalaması- standart sapma değişimi c) bir deneme için A hücresinde oluşan aksiyon potansiyeli dizisi d) bir deneme için B hücresinde oluşan aksiyon potansiyeli dizisi

Şekil 2.46’da yapılan uygulamada motifin en makul çalışma aralığı 5-30 μ A arasındaki akım aralığıdır. Standart sapma da bu aralıkta makul düzeydedir. Yaklaşık 13ms aksiyon potansiyelleri arası zaman aralığı ortalamasıyla oldukça kararlıdır. Genlik arttıkça aksiyon potansiyeli kayıpları oluşmaktadır.

Şekil 2.47-a’da AC akım genlik adımlarına karşılık 72-76 Hz aralığında bir değişim olmaktadır. Şekil 2.47-b’de 25-40 μ A aralığında zaman ortalaması ve standart sapmanın makul olduğu değerlerdir. Şekil 2.48-a’da giriş frekansı ile çıkış frekansının yakın olduğu bir kez daha gözükmemektedir. Şekil 2.48-c’de 60-70 Hz aralığındaki giriş frekanslarının daha uygun değerler olduğu gözlemlenmektedir.

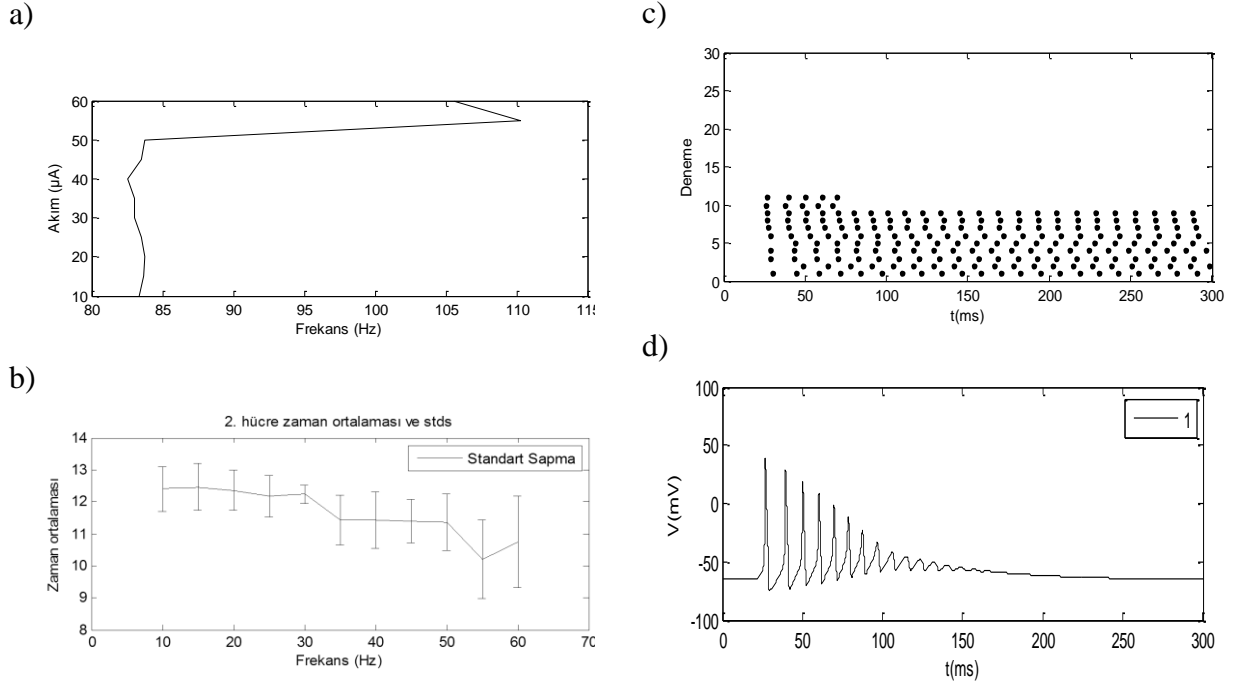


Şekil 2.47. Şekil 2.13’de A hücresine genliği 5-45 μA , aralığında 5 μA adımlarla 60Hz AC akım uygulandığında a) akıma karşılık B hücresinde üretilen aksiyon potansiyelleri dizisinin frekansı b) Frekans -aksiyon potansiyelleri dizisi zaman ortalaması- standart sapma değişimi c) bir deneme için B hücresinde oluşan aksiyon potansiyeli dizisi d) yapılan her denemede oluşan aksiyon potansiyeli tepe zamanları



Şekil 2.48. Şekil 2.13’de A hücresine frekansı 55-80Hz, aralığında 10Hz adımlarla, 10 μA AC akım uygulandığında a) Akımın frekansına karşılık B hücresinde üretilen aksiyon potansiyelleri dizisinin frekansı b) Bir deneme esnasında B hücresinde oluşan sinaptik iletkenlik c) Frekans -aksiyon potansiyelleri dizisi zaman ortalaması- standart sapma değişimi d) B hücresinde oluşan aksiyon potansiyeli dizisi.

2.4.2.3. Motifin Düzgün Dağılımlı Rastlantısal Akım Uyarılarına Tepkisinin İncelenmesi



Şekil 2.49. Şekil 2.13’de A hücresine genişliği 80ms olan 10-60 μA arası düzgün dağılımlı rastlantısal bir akım uygulandığında a) Akıma karşılık B hücresinde üretilen aksiyon potansiyelleri dizisinin frekansı b) Frekans -aksiyon potansiyelleri dizisi zaman ortalaması- standart sapma değişimi c) yapılan her denemede oluşan aksiyon potansiyeli tepe zamanları d) B hücresinde oluşan aksiyon potansiyeli dizisi (bir deneme için).

2.4.3. Motiflerin Uzun- ve Kısa Dönem Bellek Davranışının İncelenmesi

Çalışmamızı temellendiren uygulamalardan sonra, biyolojik gözlemlerde yayınlanan ve muhtemel diğer alternatifleri de içeren motif bağlantılarının görüleceği Tablo 2.1’de gösterilmiş olan, tüm motifler bellek davranışları açısından incelenmiştir. Her bir motif için ayrı ayrı oluşturulan modeller üzerinde çeşitli akım uygulamaları yapılmış ve Uzun- ve Kısa Dönem bellek davranış gösterdiği durumlar değerlendirilmiştir. Çizge topolojisi kavramları da dikkate alınarak çalışılan yönlendirilmiş çizgelerden oluşan motiflerin her bir düğümü olan A, B ve C tek bölmeli Hodgkin-Huxley modelini temsil etmektedir. Düğümler arasındaki oklu bağlantılar sinir hücresinden diğerine sinaptik bağlantının yönünü göstermektedir. Tablo 2.1’de MTF8 motifinde; A hücresinden B ve C hücresine, C hücresinden B hücresine ve B hücresinden C hücresine sinaptik bağlantısı vardır. MTF11’de A hücresinden B ve C hücresine, B hücresinden A ve C hücresine sinaptikuyarı

bağlantısı vardır. Sinaptik bağlantılar, seçilen postsinaptik ters gerilimin değerine bağlı olarak uyarıcı (E) veya bastırıcı (I) olmaktadır.

Biyolojik sinir hücrelerinden oluşan bellek sistemleri, bellek işlevini yerine getirmek amacıyla birden fazla hücreden uyarım alırlar. Bundan dolayı seçilen motiflerde A ve B düğümleri girişler ve C düğümü ise çıkış olarak seçilmiştir.

Tablo 2.1’de verilen motiflerin bellek davranışını incelemek için hücrelerin spesifik parametre değerleri $G_{Na}=120mS$, $G_K=36mS$, $G_L=0.3mS$, $V_m= -65mV$ şeklinde alınmıştır. Ters sinaptik potansiyeller uyarıcı için $E_{syn} = -10mV$ bastırıcı için $E_{syn} = -70mV$ seçilmiştir. Maksimum sinaptik iletkenlik $g_{max}=64nS$ veya $g_{max}=84nS$, sinaptik iletkenlik değişimi zaman sabiti $\tau=25ms$ ve zar sipesifik kapasitansı $C=1\mu F$ olarak kullanılmıştır. Bu değerler Hodgkin-Huxley modelinde yaygın bir şekilde kullanılan değerlerdir.

Üç hücreli yönlendirilmiş üç hücreli tüm motiflerin elde edilmesi için (A-giriş, B-ara, C-çıkış rolleri olacak şekilde) Şekik 1.25-b’de görülen bitişiklik matrisi her hücre için yapıp ardından elde edilen üç matristen oluşabilecek tüm seçenekler aşağıdaki şekilde elde edilmiştir. Hücrelerin rakamsal ifadesi A-3, B-1, C-2 şeklindedir.

$$[(1)A_{bits}] = \begin{bmatrix} 1 & 2 & 3 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 1 \end{bmatrix} \quad [(2)B_{bits}] = \begin{bmatrix} 1 & 2 & 3 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad [(3)C_{bits}] = \begin{bmatrix} 1 & 2 & 3 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 \end{bmatrix}$$

Üç matrisin satırları arasında olabilecek tüm olasılıklar aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Matrislerdeki (1) değeri hücreler arası bağlantı olduğunu (0) değeri bağlantı olmadığını ifade eder. Biyolojik sinir ağlarında hücrenin kendisiyle sinaptik bağ kurması söz konusu değildir. Bu üç matrisin satırları kullanılarak üç hücrenin birbiriyle yapabileceği muhtemel tüm olasılıklar aşağıdaki büyük matriste gösterilmiştir. Bu işlemin sonucunda 64 ihtimal ortaya çıkar. Fakat bunlardan bazıları iki hücreli bazıları ise çıkış rolündeki C hücresine ulaşamadığından elenmiştir ((-) işareti koyulanlar). Diğer alternatifler 42 adet olup çalışmamızda değerlendirilmiştir.

H	1	2	3	H	1	2	3	H	1	2	3		H	1	2	3	H	1	2	3	H	1	2	3	
1	0	0	0	2	0	0	0	3	0	0	0	-	1	0	1	0	2	0	0	0	3	0	0	0	-
	0	0	0		0	0	0		0	1	0	-		0	1	0		0	0	0		0	1	0	MTF1
	0	0	0		0	0	0		1	0	0	-		0	1	0		0	0	0		1	0	0	MTF2
	0	0	0		0	0	0		1	1	0	MTF3		0	1	0		0	0	0		1	1	0	MTF5
1	0	0	0	2	0	0	1	3	0	0	0	-	1	0	1	0	2	0	0	1	3	0	0	0	-
	0	0	0		0	0	1		0	1	0	-		0	1	0		0	0	1		0	1	0	MTF4
	0	0	0		0	0	1		1	0	0	-		0	1	0		0	0	1		1	0	0	MTF19
	0	0	0		0	0	1		1	1	0	MTF24		0	1	0		0	0	1		1	1	0	MTF10
1	0	0	0	2	1	0	0	3	0	0	0	-	1	0	1	0	2	1	0	0	3	0	0	0	-
	0	0	0		1	0	0		0	1	0	MTF25		0	1	0		1	0	0		0	1	0	MTF22
	0	0	0		1	0	0		1	0	0	-		0	1	0		1	0	0		1	0	0	MTF21
	0	0	0		1	0	0		1	1	0	MTF23		0	1	0		1	0	0		1	1	0	MTF8
1	0	0	0	2	1	0	1	3	0	0	0	-	1	0	1	0	2	1	0	1	3	0	0	0	-
	0	0	0		1	0	1		0	1	0	MTF6		0	1	0		1	0	1		0	1	0	MTF9
	0	0	0		1	0	1		1	0	0	-		0	1	0		1	0	1		1	0	0	MTF32
	0	0	0		1	0	1		1	1	0	MTF30		0	1	0		1	0	1		1	1	0	MTF28
1	0	0	1	2	0	0	0	3	0	0	0	-	1	0	1	1	2	0	0	0	3	0	0	0	-
	0	0	1		0	0	0		0	1	0	MTF18		0	1	1		0	0	0		0	1	0	MTF40
	0	0	1		0	0	0		1	0	0	-		0	1	1		0	0	0		1	0	0	MTF20
	0	0	1		0	0	0		1	1	0	MTF14		0	1	1		0	0	0		1	1	0	MTF11
1	0	0	1	2	0	0	1	3	0	0	0	-	1	0	1	1	2	0	0	1	3	0	0	0	-
	0	0	1		0	0	1		0	1	0	MTF26		0	1	1		0	0	1		0	1	0	MTF38
	0	0	1		0	0	1		1	0	0	-		0	1	1		0	0	1		1	0	0	MTF34
	0	0	1		0	0	1		1	1	0	MTF15		0	1	1		0	0	1		1	1	0	MTF17
1	0	0	1	2	1	0	0	3	0	0	0	-	1	0	1	1	2	1	0	0	3	0	0	0	-
	0	0	1		1	0	0		0	1	0	MTF7		0	1	1		1	0	0		0	1	0	MTF36
	0	0	1		1	0	0		1	0	0	-		0	1	1		1	0	0		1	0	0	MTF27
	0	0	1		1	0	0		1	1	0	MTF16		0	1	1		1	0	0		1	1	0	MTF29
1	0	0	1	2	1	0	1	3	0	0	0	-	1	0	1	1	2	1	0	1	3	0	0	0	-
	0	0	1		1	0	1		0	1	0	MTF35		0	1	1		1	0	1		0	1	0	MTF12
	0	0	1		1	0	1		1	0	0	-		0	1	1		1	0	1		1	0	0	MTF33
	0	0	1		1	0	1		1	1	0	MTF31		0	1	1		1	0	1		1	1	0	MTF13

Yukarıdaki tabloda üç hücreyle elde edilebilecek tüm motifler bir metodolojiyle elde edilmiştir. Üç matrisin üç boyut oluşturacak şekilde birleşiminden oluşan bu büyük matriste biyolojik motiflerin giriş, ara, çıkış rolleri durumu dikkate alınarak ve üç hücreli motif olma durumu değerlendirilerek motifler indirgenmiştir. Bu motifler tablo 2.1'de yönlendirilmiş çizge halinde gösterilmiştir. Tüm motiflerle ilgili değerlendirmeler bölüm 3'de yapılmıştır.

Tablo 2.1. Uzun-Dönem ve Kısa-Dönem Bellek davranışı sergileme ihtimali olan üç nöronlu tüm motifler. Çalışmamızda motifler kolaylık açısından kısa adlarla isimlendirilmiştir. Ayrıca motiflerin sinaptik bağlantı sıralaması belirlenmiştir.

Motif Adı	Motif Şekli (hücrelerin uyarı sıralaması)	Motif Adı	Motif Şekli (hücrelerin uyarı sıralaması)	Motif Adı	Motif Şekli (hücrelerin uyarı sıralaması)
TMTF1 A-B		TMTF2 A-B B-A			
MTF1 B-C A-C		MTF2 A-B B-C		MTF3 A-B A-C	
MTF4 C-A A-C B-C		MTF5 A-B A-C B-C		MTF6 C-B A-C C-A	
MTF7 C-B A-C B-C		MTF8 C-B A-B A-C B-C		MTF9 C-B A-C B-C C-A	
MTF10 A-B A-C B-C C-A		MTF11 A-B A-C B-C B-A		MTF12 C-B A-C B-C C-A B-A	
MTF13C- B A-B A-C B-C C-A B-A		MTF14 A-B A-C B-A		MTF15 A-B A-C C-A B-A	
MTF16 C-B A-B A-C B-A		MTF17 A-B A-C B-C C-A B-A		MTF18 A-C B-A	
MTF19 A-B B-C C-A		MTF20 A-B B-C B-A		MTF21 C-B A-B B-C	
MTF22 C-B A-C B-C		MTF23 C-B A-B A-C		MTF24 A-B A-C C-A	

Tablo 2.1'in devamı

Motif Adı	Motif Şekli (hücrelerin uyarı sıralaması)	Motif Adı	Motif Şekli (hücrelerin uyarı sıralaması)	Motif Adı	Motif Şekli (hücrelerin uyarı sıralaması)
MTF25 C-B A-C		MTF26 A-C B-A C-A		MTF27 C-B A-B B-C B-A	
MTF28 C-B A-B A-C B-C C-A		MTF29 C-B A-B A-C B-C B-A		MTF30 C-B A-B A-C C-A	
MTF31 C-B A-B A-C C-A B-A		MTF32 C-B A-B B-C C-A		MTF33 C-B A-B B-C C-A B-A	
MTF34 A-B B-C C-A B-A		MTF35 C-B A-C C-A B-A		MTF36 C-B A-C B-C B-A	
MTF37 B-C C-A B-A		MTF38 A-C B-C C-A B-A		MTF39 C-B B-C C-A B-A	
MTF40 A-C B-C B-A					

Bu motifler üzerinde çeşitli akım uygulamaları, değişik sinaptik form parametreleri, uyarıcı, bastırıcı uyarımlarla bellek davranışı incelenmiştir. Motiflerin gösterimi genel uyarıcı/bastırıcı olacak şekilde

2.5. Motiflerin Genelleştirilmesi ve Bellek Yapısına Etkisinin İncelenmesi

Biyolojik ağların yapı taşları olan motif davranışlarını anlayarak, ağ bütünlüğünün davranışının anlaşılmasına çalışılmaktadır. Yapılmış çalışmalar, motifin ağ içerisindeki davranışını tek başına bırakıldığında da bozmadan devam ettirip ettirmeyeceğini incelemektedir. Bu durumu modelimiz üzerinde denemek üzere Tablo 2.2- Tablo 2.4 'de görüldüğü gibi, daha önceki motif modellerinden seçtiğimiz ve uzun- ve kısa dönem bellek davranışı sergileyen üç motif genellenerek bu yaklaşım incelenmiştir. Elde edilen bulgularla ilgili detaylı analiz Tablo 3.26 - Tablo 3.34 arasında ve Tablo 3.35'de gösterilmiştir.

Motifleri genelleştirirken, daha önce Bölüm 1.8.3.3.'de anlatılan metotlardan faydalanılmıştır. Çalışmamızda Giriş, Ara nöron ve Çıkış hücreleri 2,3,5,10 adet şeklinde çoğullanmıştır. Motifler üzerinde denenen bazı uygulamalar genelleştirilen bu küçük ağlar üzerinde de yapılmıştır. Böylece motifler içinde bulunduğu ağın aynı davranışı sergileyip sergilemediği incelenmiştir.

Bölüm 3'de daha detaylı değerlendirilecek olan bu analizlerin çoğunda genellemiş ağ yapısının motifle aynı davranışı sergilediği karşılaştırıldığında görülmektedir. Amacımız bu benzerliği ortaya koymak olduğundan tüm deneyler genelleştirilmiş yapı üzerinde uygulanmamıştır. Bu çalışma esnasında hücre Aksiyon potansiyeli üretmeye başladığında başka kaynaklardan gelen uyarıları biyolojik yorumla duymaması gerektiğinden, çalışılan modelde de buna dikkat edilmiştir. Özellikle uzun-dönem bellek davranışı analizleriyle karşılaştırıldığında, motif ve içinde bulunduğu ağın davranışı değerleri itibariyle benzerlik göstermektedir.

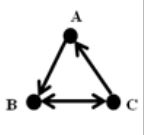
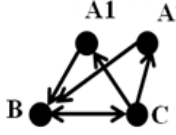
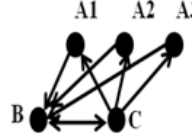
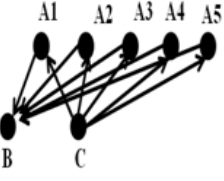
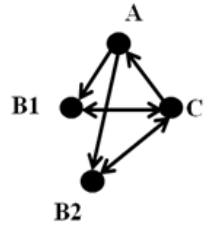
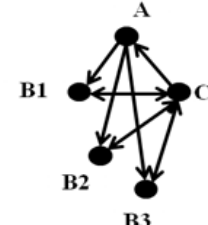
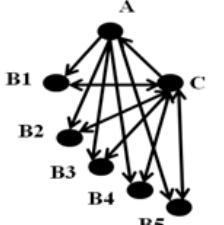
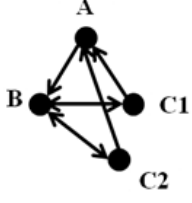
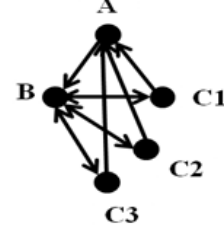
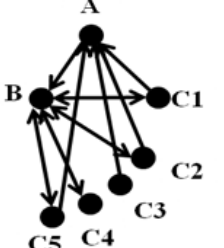
Tablo 2.2. Tablo 2.1'deki MTF8'in giriş, ara ve çıkış hücrelerinin çoğullanmış şekli.

Temel Motif MTF8	Motif Adı	Motif Şekli	Motif Adı	Motif Şekli	Motif Adı	Motif Şekli
	MTFG1-8-G		MTFG2-8-G		MTFG3-8-G	
	MTFG1-8-A		MTFG2-8-A		MTFG3-8-A	
	MTFG1-8-Ç		MTFG2-8-Ç		MTFG3-8-Ç	

Tablo 2.3. Tablo 2.1'deki MTF10'un giriş, ara ve çıkış hücrelerinin çoğullanmış şekli.

Temel Motif MTF10	Motif Adı	Motif Şekli	Motif Adı	Motif Şekli	Motif Adı	Motif Şekli
	MTFG1-10-G		MTFG2-10-G		MTFG3-10-G	
	MTFG1-10-A		MTFG2-10-A		MTFG3-10-A	
	MTFG1-10-Ç		MTFG2-10-Ç		MTFG3-10-Ç	

Tablo 2.4. Tablo 2.1'deki MTF32'nin giriş, ara ve çıkış hücrelerinin çoğullanmış şekli.

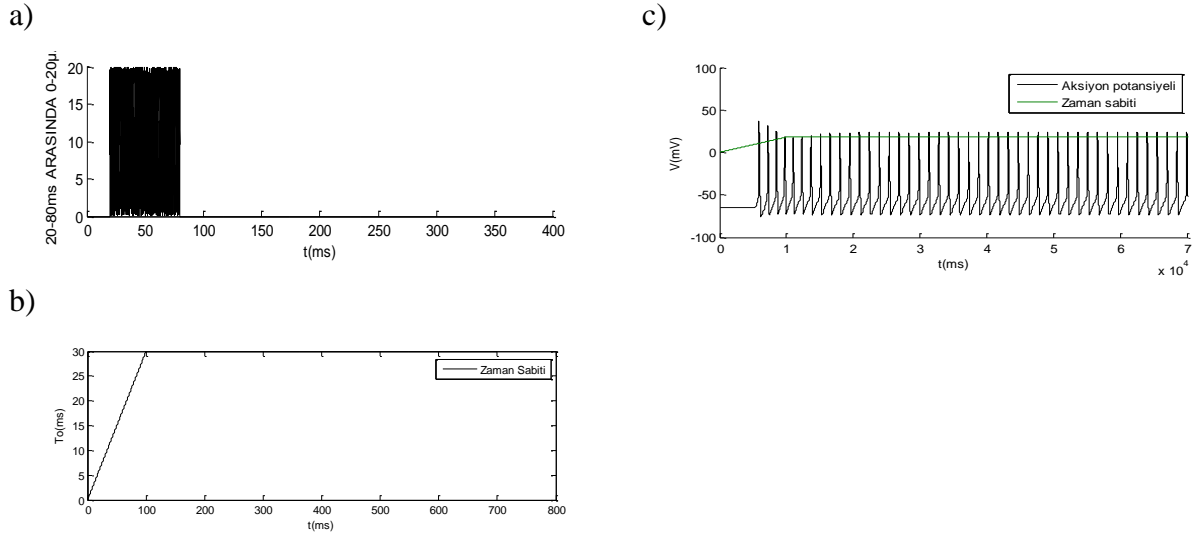
Temel Motif MTF32	Motif Adı	Motif Şekli	Motif Adı	Motif Şekli	Motif Adı	Motif Şekli
	MTFG1-32-G		MTFG2-32-G		MTFG3-32-G	
	MTFG1-32-A		MTFG2-32-A		MTFG3-32-A	
	MTFG1-32-Ç		MTFG2-32-Ç		MTFG3-32-Ç	

2.6. Spine'lerin Modellenmesi ve Bellek Organizasyonuna Katkısı

Uyarıcı sinapslar genellikle spine kafası üzerinde bulunur ve bazı spine'ler bastırıcı spine boynu veya yanında yer alan ikinci bir sinapsa sahiptir [21]. Dentritik spina'ların sayısının ve yapılarının, öğrenme boyunca oluşan uyarıcı sinaptik iletişimde değişiklik yapma etkisine sahip olduğu düşünülmektedir. Spine'lerin kafalarının boyutundaki büyüme, spine boyunlarında genişleme ve kılma şeklindedir. Bu etki uyarıdan hemen 2 dakika sonra başlar ve 23 saate kadar sürebilir [40].

2.6.1. Uzun-Dönem Bellek Davranışının Spine Büyümesi ile Modellenmesi

Bu çalışmada Sinaptik iletkenlik zaman sabiti spine büyüme, küçülme veya kalıcı olma durumlarını modellemek üzere değişken seçilmiştir.



Şekil 2.50. a) Tablo 2.1’de MTF8 motifine A hüresine uygulanan akım.(0-20 μ A arasında düzgün dağılımlı rastlantısal akım) b) Sinaptik iletkenlik zaman sabiti (τ) değişimi. c)Değişken sinaptik iletkenlik zaman sabiti değişimiyle birlikte C nöronunda gözlemlenen aksiyon potansiyelleri.

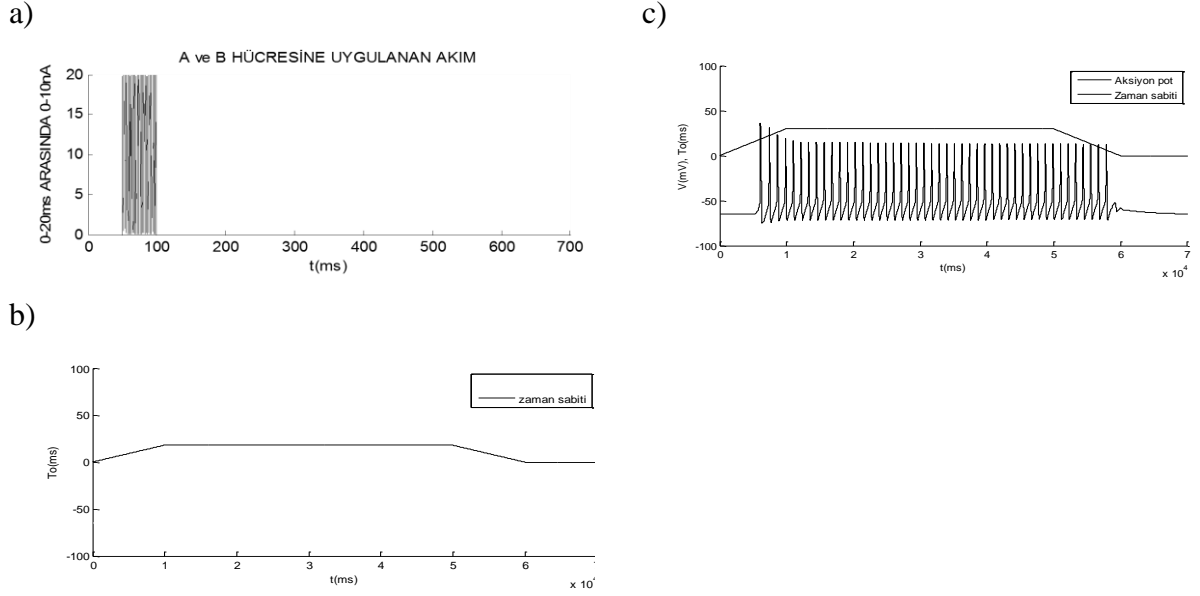
Tablo 2.1’de MTF8 motifinde hücrelerin Sinaptik iletkenlik zaman sabitini (τ) Şekil 2.50-b ’de görüldüğü gibi değişken seçtiğimizde ve A nöronuna Şekil 2.50-a’daki akım uygulandığında; C nöronunda oluşan aksiyon potansiyelleri Şekil 2.50-c ’deki gibi üretilmiştir. Sinaptik iletkenlik zaman sabitinin bu şekildeki değişimi ile spine’lerin büyüyerek kalıcı hale gelmesi modellenmiştir. Aksiyon potansiyelleri uyarı kesilmesine rağmen devam ederek uzun-dönem bellek davranışı göstermektedir.

2.6.2. Kısa-Dönem Bellek Davranışının Spine Büyümesi ile Modellenmesi

Bölüm 2.6.1 çalışmasından farklı olarak sinaptik iletkenlik zaman sabitini (τ) şekil 2.51-b’de görüldüğü şekliyle değişken seçtiğimizde ve A nöronuna Şekil 2.51-a ’daki akım uygulandığında; C nöronunda elde edilen aksiyon potansiyeli Şekil 2.51-c ’de gösterilmiştir. Sinaptik iletkenlik zaman sabitinin bu şekildeki değişimi spine’lerin büyüyerek bir müddet bu şekilde kaldıktan sonra kaybolmalarını modellemektedir. C nöronu uyarı kesilmesine rağmen Şekil 2.51-c ’de görüldüğü gibi zaman sabitinin sabit kaldığı değerlerde ateşlemekte, zaman sabiti belli bir değer altına düştüğünde ise kesilmektedir. Bu durumda motif kısa-dönem bellek davranışı göstermektedir.

Sonuç olarak Hodgkin-Huxley modeli ile modellenmiş hücrelerin biyolojik

ortamlarda sıkça görülen ağ yapılarının temel yapısında görülen bağlantı şekillerinde, hücrelerin birbirlerini uyarma şekline ve zaman sabitinin değişken değerlerine bağlı olarak uzun-dönemli ve kısa-dönemli bellek davranışı gösterdiği yapılan simülasyonlarda gözlemlenmiştir.



Şekil 2.51. a) Tablo 2.1’de MTF8 motifine A hücresine uygulanan akım.(0-20 μ A arasında düzgün dağılımlı rastlantısal akım) b) Sinaptik iletkenlik zaman sabiti (τ) değişimi. c) Zaman sabiti değişimine karşılık C nöronunda gözlemlenen aksiyon potansiyelleri.

Bu çalışmalarda spine büyümesinin sinaptik iletişim zaman sabitini değiştirdiği düşünülmüştür. Spine büyüdüğüde zaman sabitinin değişip büyüdüğü durum modellenmiştir. Bu değer korunduğunda aksiyon potansiyeli dizisi kalıcı hale gelmektedir. Spine küçülmeye başladığında iletkenlik zaman sabitinin küçüldüğü modellenmiştir. Bu durumda aksiyon potansiyelleri kesilmiştir.

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1. Tek Bölmeli Hücre Modelinde Çeşitli Akım Uygulamalarının Bulguları

Bu bölümde; yapılan çalışmalar kısmında (Bölüm 2) tek bölmeli sinir hücresi üzerinde oldukça fazla sayıda deneyler yapılmıştır. Deneylerin yapılış sırasına göre elde edilen bulgular ve bunlara dair durum değerlendirmeleri yapılmıştır. Özellikle bir sonraki çalışmalarda kullanılacak makul çalışma değerlerinin tespiti ve modelin çalışmasındaki tutarlılığın analizi için bu şekilde bir sıralama takip edilmiştir.

3.1.1. Modelin DC Akım Uyarılarına Tepkisinden Elde Edilen Bulgular

Tablo 3.1’de tek bölmeli modelin dışarıdan uygulanan DC akımların farklı genliklerine karşılık 300ms zaman aralığında ürettiği aksiyon potansiyeli sayısı, aksiyon potansiyeli frekansı ve oluşturulan aksiyon potansiyellerinden en düşük genlik değeri görülmektedir.

Tabloda işaretli bölümde yapılacak çalışmalarda hücrenin en uygun çalışma aralığının $7\mu\text{A}$ - $30\mu\text{A}$ arası olduğu görülmüştür. $7\mu\text{A}$ ’den daha düşük akımlarda hücre ya hiç aksiyon potansiyeli üretmemekte ya da çok düşük frekanslarda üretmektedir. $30\mu\text{A}$ üzeri akımlarda ise aksiyon potansiyeli frekansı çok artmakta fakat üretilen sinyaller bir başka hücreyi uyarmak için gerekli eşik değerinin altında gerilim değerine sahip sinyaller üretilmektedir.

Bu çalışma aralığında aksiyon potansiyeli frekansı 60-100Hz aralığıdır. Bu çalışmada üretilen bir sinyalin aksiyon potansiyeli sayılabilmesi için tepe değeri en az +20mV olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 3.1’den de görüleceği gibi uygulanan akımın genliği arttıkça hücrede üretilen aksiyon potansiyellerinin frekansı artmaktadır. Bu artışın yanı sıra aksiyon potansiyeli genlikleri gittikçe azalmaktadır. Hatta belli bir eşik sonrasında kayıplar başlamaktadır. Akım girişinin frekans dönüşümü bu hücrelerin bir akım-frekans dönüştürücü görevi yaptığı yorumunu ortaya koymuştur. Bu, bilgi kodlama amacıyla kullanılabilir bir sonuçtur. DC akımlarda, hücre uyarı aldığı sürece aksiyon potansiyeli üretir.

Tablo 3.1. Tek Bölmeli Hodgkin-Huxley Hücre Modelinde, DC Akım Genliğine Bağlı Olarak Aksiyon Potansiyeline Ait Parametrelerin Değişimi

Hücrede Oluşan Aksiyon Potansiyelinin			
Uygulanan Akım (μA)	Sayısı	Frekansı (Hz)	En Düşük Genlik Değeri(mV)
2	—	—	—
3	1	3,33	39,51
4	1	3,33	39,51
5	1	3,33	39,51
6	2	6,66	28,89
7	18	60	31,85
8	19	63,33	31,98
9	20	66,66	31,78
10	21	70	31,05
20	26	86,66	26,69
30	30	100	20,2
40	33	110	14,57
50	36	120	8,36
60	38	126,66	2,3
70	40	133,33	-3,05
80	42	140	-8,9
90	43	143,33	-14,2
100	45	150	-20,11

3.1.2. Modelin Düzgün Dağılımlı Rastlantısal Akım Uyarımlarına Tepkisinden Elde Edilen Bulgular

Bu tür akımlar hücreye uyarabilmek için yeterli büyüklükte uygulandığı sürece aksiyon potansiyelleri üretilmektedir. Düzgün dağılımlı rastlantısal akımlar, özellikle hücrenin bir çok yerden dentritlere gelen uyarıların toplanmış değeriyle uyarıldığını modellemek üzere kullanılan, önemli bir harici akım uygulaması metodudur. Uygulanan akımın genliği üretilen aksiyon potansiyeli frekansını artırır. Daha çok belli olayları başlatmak amacıyla uygulanan akımlardır. Böyle bir akım hücreye ardı ardına farklı denemelerle uygulansa her seferinde farklı sonuçlar alınır. Çünkü akım değişkendir. Tablo 3.2'den görüleceği gibi hücrenin en doğru cevap aralığı, maksimum akım genliğinin 12-50 μA arasında olduğu bölüm olarak gözlemlenmiştir. Daha düşük genlikli akımlarda

aksiyon potansiyeli frekansı çok düşmektedir. Daha yüksek genlikli akımlarda ise frekans artarken uyarıcı olma özelliğini kaybedecek derecede genlik kaybına uğramaktadır. Bu durum Şekil 2.7’de gözlemlenmiştir.

Tablo 3.2. Tek Hücrede Düzgün Dağılımlı Rastlantısal Akım Genliğine Bağlı Aksiyon Potansiyeli Parametrelerinin Değişimi

Uygulanan Akım (μA)	Aksiyon Potansiyelinin	
	Sayısı	En Düşük Genlik(mV)
4	—	—
5	1	37,06
6	1	38,19
7	1	37,67
8	1	38,81
9	1	38,87
10	1-2	32,05
11	1-2	28,76
12	1-5	31,11
13	1-5	31,84
14	3-5	31,4
15	5	30,62
20	6	30,65
30	7	28,94
40	7-8	24,9
50	8	23,77
60	8	19,1
70	9	16,76
80	9	13,35
90	9-10	9,33
100	10	8,14

3.1.2. Modelin Sinüzoidal Akım Uyarımlarına Tepkisinden Elde Edilen Bulgular

Şekil 2.3’deki sinüzoidal sinyalin farklı genlik ve frekans değerleri için, oluşan aksiyon potansiyellerinin ortak özellikli olanlarını Tablo 3.3’de kodlanmıştır. Kodlamaya örnek olarak; ‘30Hz, $3\mu\text{A}$ ’, ‘70Hz, $12\mu\text{A}$ ’, vs. akım uygulamaları oluşan aksiyon potansiyelleri şekil olarak benzer olduklarından A1 ile kodlanarak yazılmıştır. Tablodaki kodlar; **A1**; Uygulanan akımın her periyodunda bir spayk üretilen, **A2**; Uygulanan akımın her periyodunda bir aksiyon potansiyeli üretilen, fakat hiperpolarizasyon değeri biraz daha fazla olan, **A3**; Uygulanan akımın her bir periyodunda bir spayk üretilen, fakat aksiyon potansiyellerinde hiperpolarizasyon oldukça fazla olan ve **A4**; Periyodik aksiyon potansiyeli özelliği taşımayanlar, şeklindeki sınıflandırmayı ifade eder. Ayrıca tablo renklendirilmiştir, en uygun çalışma aralığı gri renkli A1 kodlu aralıktır.

Tablo 3.3. Farklı genlik ve frekanslarda akımların ürettiği aksiyon potansiyellerinin belirgin şekilde ortak türlerinin kodlandırarak gösterilmiş şekli.

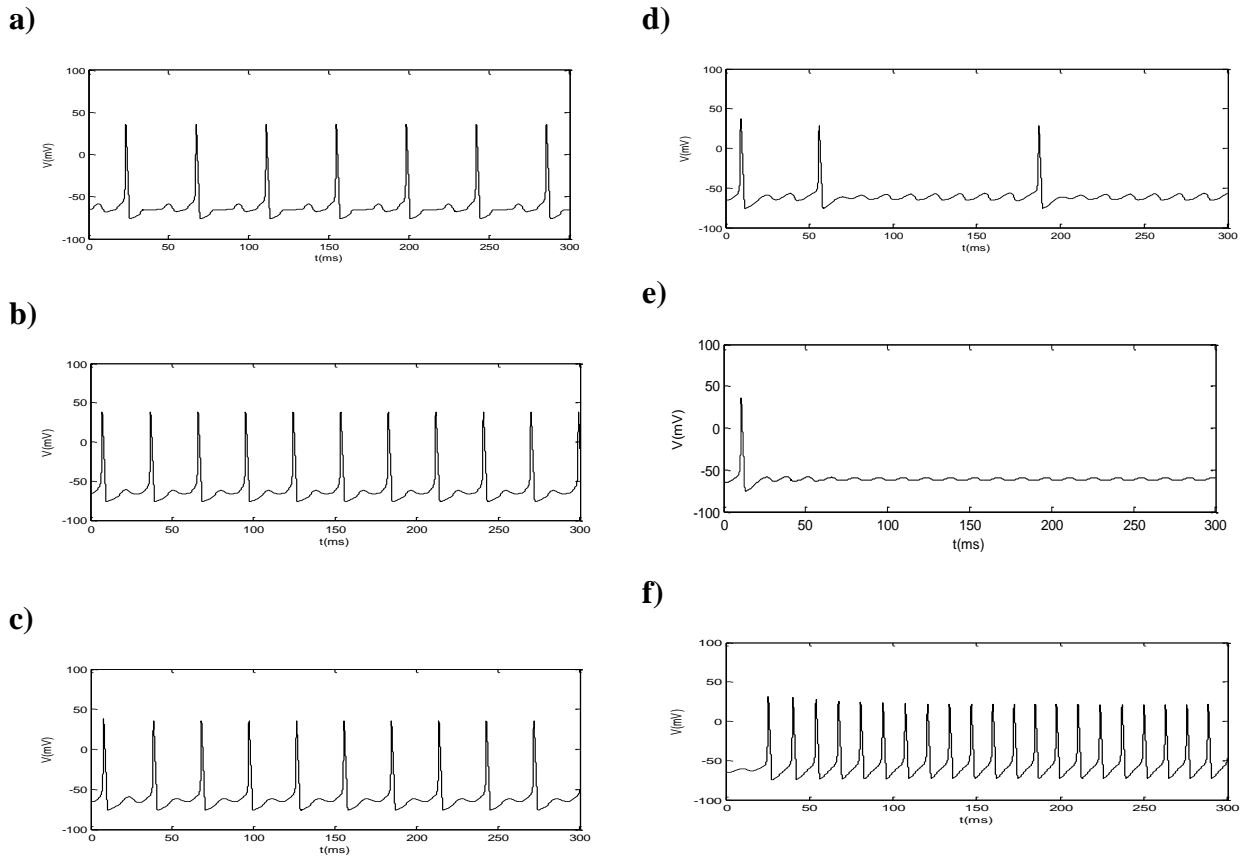
Uygulanan Akım (μA)											
Frekans	2	5	9	10	13	15	20	25	30	50	90
10Hz	A0	A0	A4	A4	A4	A4	A4	A4	A4	A4	A4
20Hz	A0	A1	A4	A4	A4	A4	A4	A4	A4	A4	A4
30Hz	A0	A1	A1	A2	A2	A2	A3	A3	A3	A4	A4
40Hz	A4	A1	A1	A2	A2	A2	A3	A3	A3	A4	A4
45Hz	A4	A1	A1	A1	A2	A2	A2	A3	A3	A4	A4
50Hz	A4	A1	A1	A1	A2	A2	A2	A3	A3	A4	A4
55Hz	A4	A1	A1	A1	A2	A2	A2	A3	A3	A4	A4
60Hz	A4	A1	A1	A1	A2	A2	A2	A2	A3	A4	A4
65Hz	A4	A1	A1	A1	A2	A2	A2	A2	A3	A4	A4
70Hz	A4	A4	A1	A1	A2	A2	A2	A2	A3	A4	A4
75Hz	A4	A4	A1	A1	A1	A2	A2	A2	A3	A3	A4
80Hz	A4	A4	A1	A1	A1	A1	A2	A2	A3	A3	A4
90Hz	A4	A4	A4	A4	A1	A1	A1	A2	A2	A3	A4
100Hz	A0	A4	A4	A4	A4	A4	A1	A1	A1	A3	A3
200Hz	A0	A0	A4	A4	A4	A4	A4	A4	A4	A4	A4

Yapılan çalışmalardan elde edilen bulgulara göre akımın genliği yükseldikçe sinyalin negatif bölgesi de olduğundan üretilen aksiyon potansiyellerinin hiperpolarizasyon değerleri aşırı derecede negatif bölgeye kaymaktadır. Uygulana sinyalin frekansı çok düşük olunca bir yarı periyotta grup aksiyon potansiyeli oluşarak periyodik olmayan fakat frekansa bağlı bir örüntü içeren aksiyon potansiyelleri oluşuyor. Bu hücrelerin içinde oluşabilecek bu tür sinyal yapılarının etkisini gözleme adına olumlu bir durum ortaya koyar. Akım frekansı çok yüksek olduğunda ise hücrenin bir aksiyon potansiyeli üretirken diğerini üretmeye başlayamaması veya cevap verememe periyodu (refractoric period) olduğundan her yarı periyotta bir aksiyon potansiyeli üretilmemektedir. Uygulamalardan sinüzoidal sinyallerin artan genlik değerleri dolayısıyla çok daha yüksek genlikli aksiyon potansiyelleri ateşlediği gözlemlenmiştir.

3.2. İki Hücreli Motife Yapılan Çeşitli Akım Uyarılarına Tepkisinden Elde Edilen Bulgular

3.2.1. Tek Yönlü Etkileşimli İki Hücreli Motifte Sinaptik İletkenlik Zaman Sabiti Değişiminden Elde Edilen Bulgular

Şekil 2.9'daki modele DC akımlar uygulanırken aynı zamanda sinaptik iletkenlik zaman sabiti (τ) artışının ve g_{max} 'ın bu iletişimdeki etkisi araştırılmıştır.



Şekil 3.1. Şekil 2.9'daki modelde B hücresinde elde edilen aksiyon potansiyelleri. ; $(g_{max} = 0,064\mu S)$ a) $\tau = 1ms$ b) $\tau = 2ms$ c) $\tau = 4ms$ d) $\tau = 7ms$ e) $\tau = 10ms$ f) $\tau = 25ms$, $g_{max} = 0,084\mu S$, $I_{uyg} = 30\mu A$, $F_A = 93Hz$, $F_B = 73Hz$

Bu çalışmadan elde edilen bulgulara göre sadece zaman sabiti artırıldığında uzun süreli sinaptik iletkenlik değişimi elde edilir fakat genlik düştüğünden aksiyon potansiyeli ateşleyemez. Şekil 3.1 bunu açıkça göstermektedir. Bu nedenle daha uzun ve daha güçlü

sinaptik bağ için çalışmamızda $\tau = 25ms$, $g_{max} = 0,084\mu S$ değerleri kullanılmıştır. Bu değerlerden g_{max} 'in artması daha güçlü, τ 'nun artması daha uzun sinaptik bağlar oluşturur (denklem 1.33).

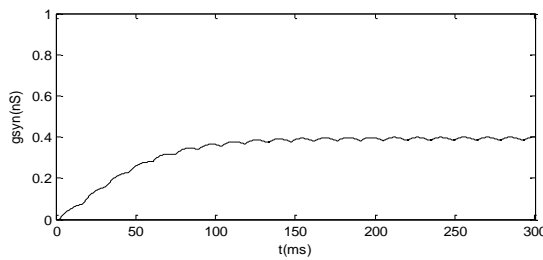
3.2.2. İki Yön Etkileşimli İki Hücreli Motifte Uyarıcı, Bastırıcı Uyarımların Etkisi ve Elde Edilen Bulgular

İki hücrenin birbirini uyardığı Şekil 2.13'de hücrelerin uyarı şekillerini Bastırıcı $E_{syn} = -70mV$, uyarıcı $E_{syn} = -10mV$ seçerek Şekil 3.2 ve Şekil 3.3 de görülen sonuçlar elde edilmiştir. A hücresine dışarıdan uyarı akımı geldiğinde bir aksiyon potansiyeli dizisi oluşmuştur. A hücresi B hücresini engellerse B'nin uyarıcı olmasının bir anlamı kalmamaktadır çünkü B'de aksiyon potansiyeli üretilememektedir. Eğer A hücresi B hücresini uyarırsa uyarının DC sabit yapısı süreklilik arz edeceğinden B hücresinin engellemesi etkili olmayacaktır. Bu çalışmalar Uzun, Kısa-Dönem bellek davranışının temelini oluşturmaktadır.

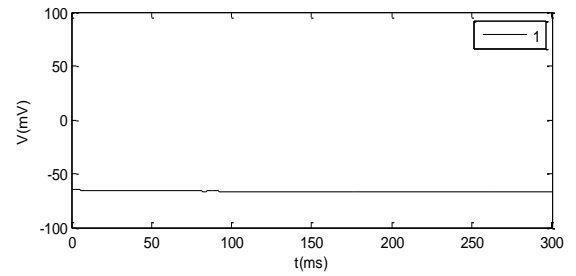
Yapılan bir diğer çalışmada A hücresi B hücresini Uyarıcı (E) şekilde uyardığında B hücresinde oluşan aksiyon potansiyeli A'ya göre daha düşük frekanslı olmaktadır. $I_{uyg} = 30\mu A$, $E_{syn} = -10mV$ şeklinde uygulandığında $f_A = 93Hz$ ve $f_B = 73Hz$ şeklinde sonuçlanmıştır. Bu fark düşük frekanslarda azalmaktadır.

A ve B nin her ikisi uyarıcı olduğunda A'da dışarıdan gelen akım uygulaması ve b den gelen sinaptik etkiden dolayı uygulanan akıma bağlı olarak A'da frekans çok yükselebilir ve buna bağlı bazı kayıplar da oluşabilir.

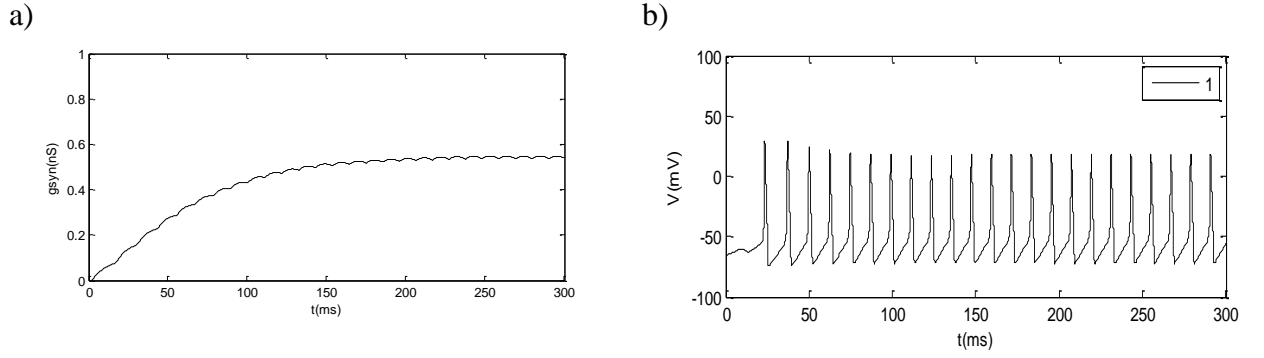
a)



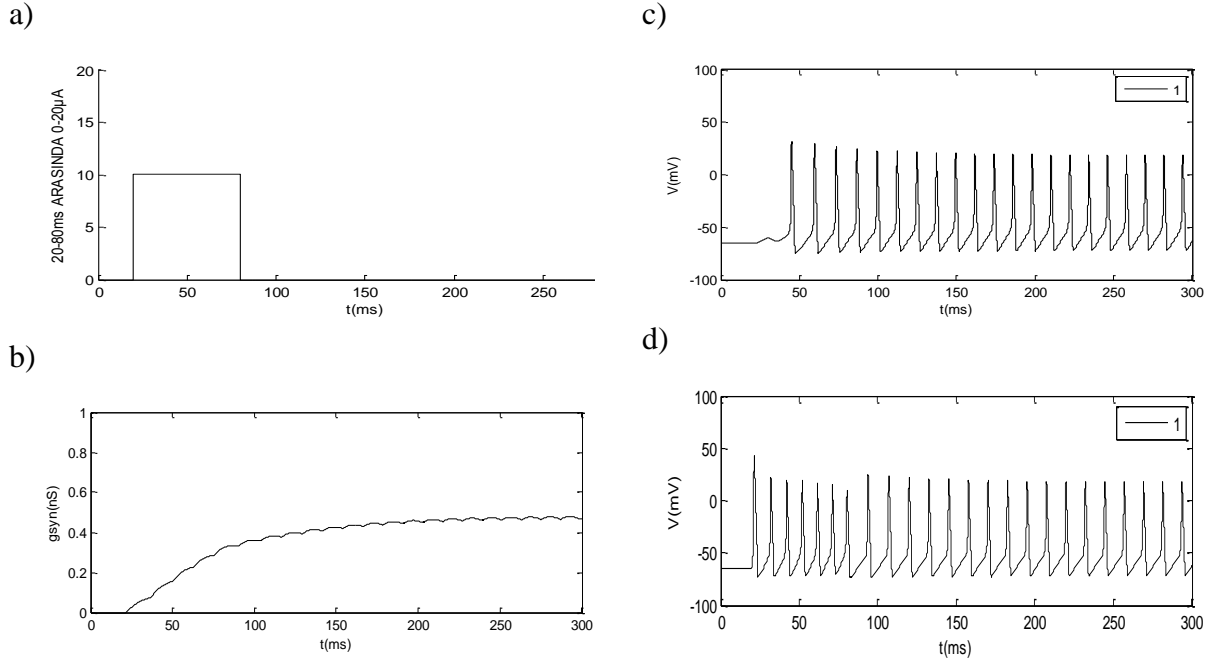
b)



Şekil 3.2. Şekil 2.13'deki motifte A hücresine DC akım uygulandığında, A'nın B'ye etkisi Bastırıcı (I), B'nin A'ya etkisi Bastırıcı(I), durumunda a) B hücresinde sinaptik iletkenlik değerleri. b) B hücresinde oluşan aksiyon potansiyelleri, (zaman sabiti $\tau=25ms$ alınmıştır.)



Şekil 3.3. Şekil 2.13'deki motifte A hüresine DC akım uygulandığında, A'nın B'ye etkisi uyarıcı (E), B'nin A'ya etkisi bastırıcı (I), durumunda a) B hüresinde sinaptik iletkenlik değerleri. b) B hüresinde oluşan aksiyon potansiyelleri, zaman sabiti $\tau = 25\text{ms}$ alınmıştır.



Şekil 3.4. Şekil 2.13'deki motifte A hüresine homojen dağılımlı akım uygulandığında, A-(E), B-(E) şeklinde uyarma durumunda a) A hüresine dışarıdan uygulanan akım $0 - 20 \mu\text{A}$ b) B hüresinde oluşan sinaptik iletkenlik değişimi c) B hüresinde oluşan aksiyon potansiyelleri, d) A hüresinde oluşan aksiyon potansiyelleri (zaman sabiti $\tau=25\text{ms}$ alınmıştır.)

Şekil 2.13'deki motifte A hüresine Şekil 3.4-a'da görülen akım uygulandığında ve iki hücre birbirini uyarıcı olarak etkilediğinde A hüresinde oluşan aksiyon potansiyelleri B hüresinde sinaptik iletişime neden olduğundan B hüresinde de aksiyon potansiyelleri oluşmuştur. B'de A'yı uyardığından kendisinde oluşan Aksiyon potansiyelleri A hüresine sinaptik iletişim yoluyla gidecektir. Bu karşılıklı bir osilasyona neden olacaktır. İki hücre

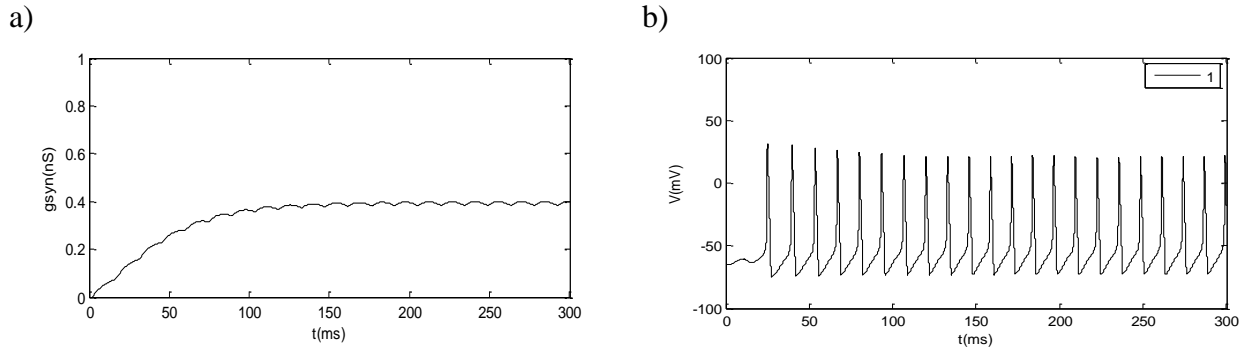
adeta bir flip-flop gibi birbirini sürekli tetikleyecektir. Böylece A hücresine dışarıdan yapılan uyarı kesilmiş olmasına rağmen iki hücre birbirini sonsuza dek uyaracağından sürekli aksiyon potansiyelleri üretilmektedir. Bu durum uzun-dönem bellek davranışının bir örneğidir. Bir müddet uyarı verilir kesilir sonra bilgi kalıcı hafızada sürekli saklanır. Uyarım AB için (EE) olduğunda sonsuz osilasyon, (EI) olduğunda uyarı süresinden bir iki adet daha aksiyon potansiyeli üretimi, (IE) olduğunda uyarı devam ettiği sürece aksiyon potansiyelleri, (II) durumunda ise her hangi bir üretimin olmaması şeklinde davranır. Kısa dönem bellekler hücrelerin uyarım şekillerinin farklılığından kaynaklanmaktadır.

Düzgün dağılımlı rastlantısal akım uygulamalarında genlik arttıkça B'de üretilen aksiyon potansiyellerinin frekansı artar, aksiyon potansiyeli aralıkları zaman ortalamaları düşer $15-45\mu A$ arasındaki akım uygulamalarında en iyi standart sapma değerleri elde edilir. Uyarı bırakıldığında sürekli devam eden aksiyon potansiyelinin frekansı uygulama akımının genliğine bağlı olduğu görülmüştür. Düşük genlikte düşük frekans, yüksek genlikte yüksek frekans şeklinde başlar ve o şekilde devam eder. Bu bellek motiflerine bir tür veri kodlama şeklidir. Şekil 2.49'daki uygulamada görüldüğü gibi $10-50\mu A$ arasında 83Hz, $50-55\mu A$ arasında 85-110Hz arasında kodlanır. Homojen dağılımlı akım uygulamasında ise $35-60\mu A$ şeklindeki uygulamalar en iyi çalışma aralığı olarak belirlenmiştir.

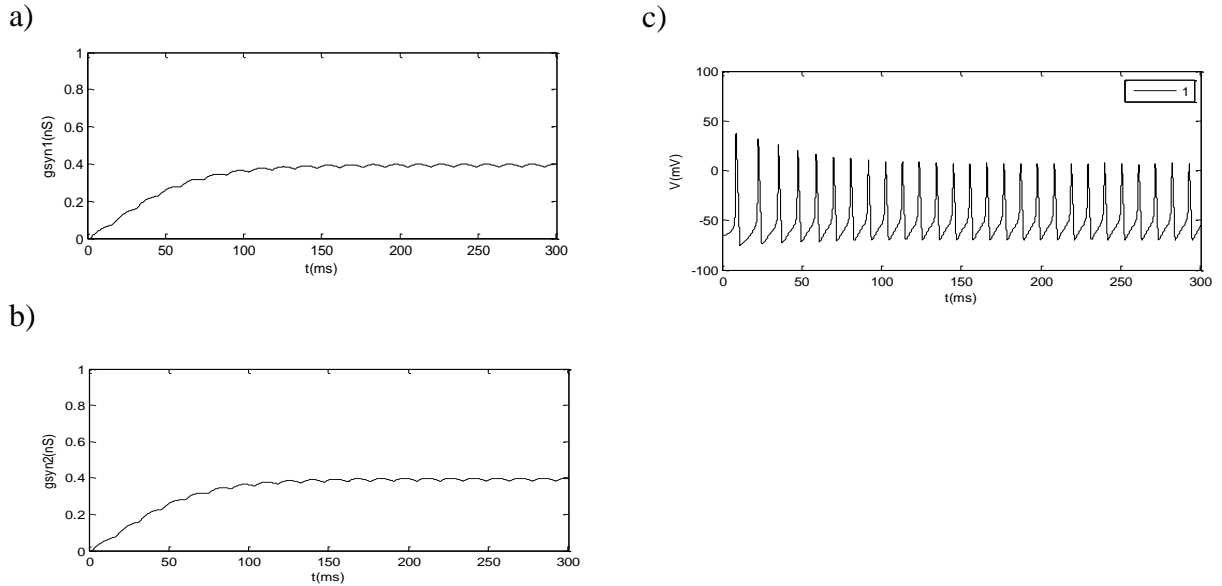
3.2.3. Çok Girişli Tek Çıkışlı Motiflere Yapılan Çeşitli Akım Uyarımları ve Tepkilerinden Elde Edilen Bulgular

Şekil 2.26'daki modele yapılan farklı akım uygulamaları değerlendirilmiştir. Modele birden fazla sinaptik uyarımın etkisi incelenmiştir. Şekil 3.5 ve Şekil 3.6'da sadece A hücresine akım uygulandığında C hücresinde oluşan aksiyon potansiyelleri frekansı 69Hz civarlarındadır. Bu uygulama aslında tek sinaptik bağlantı içerir. Şekil 3.6'da A ve B hücrelerinden her ikisine akım uygulandığında C hücresinde iki sinaptik etkinin toplam etkisinden dolayı frekans 94 Hz'e yükselir. İki sinyalin etkisi Denklem 1.40'da görüldüğü gibi toplanmaktadır.

A hücresine homojen dağılımlı akım uygulandığında uyarımın etkisi bittiğinde bir veya iki aksiyon potansiyeli devam eden sinaptik iletkenlik eğrisinden dolayı oluşur. Sinaptik iletişimde zaman sabiti artırıldığında etki süresi uzar fakat denklem 1.40'dan görüleceği gibi bu büyüme sinaps genliğini azaltır bu da uyarımı engeller. Bu nedenle zaman sabiti büyütülürken aynı zamanda maksimum iletkenlik değeri de büyütülmelidir.



Şekil 3.5. Şekil 2.26'da Sadece A hücresine 10mV'luk akım uygulandığında ve A-C, B-C uyarısı (E;E) olduğunda a) C hücresinde oluşan G_{syn1} iletkenliği b)C hücresinde oluşan aksiyon potansiyeli frekansı $F=69\text{Hz}$.



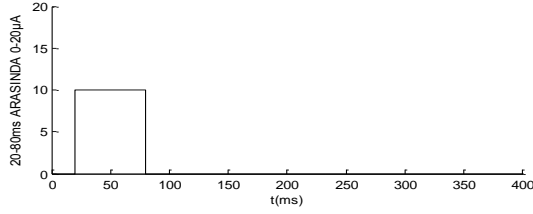
Şekil 3.6. Şekil 2.26'da A ve B hücresine 10mV'luk akım uygulandığında ve A-C, B-C uyarısı (E;E) olduğunda a-b) C hücresinde oluşan G_{syn1} ve G_{syn2} iletkenliği b)C hücresinde oluşan aksiyon potansiyeli ($F=94\text{Hz}$.)

3.3. Üç Hücreli Geri-Beslemeli Motifin Tepkisi ve Elde Edilen Bulgular

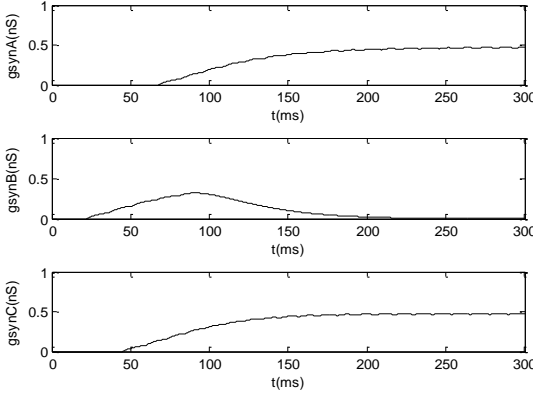
Şekil 2.38'de görülen üç hücreli geri-beslemeli bağlantıda B hücresine Şekil 3.7-a'daki işaret uygulanırsa, A,B,C hücrelerinde oluşan sinaptik iletkenlik değerleri ve aksiyon potansiyelleri şekilde 3.7'de görülmektedir. B hücresine yapılan uyarı kesilmiş olmasına rağmen A ve C hücreleri birbirlerini uyardıklarından aksiyon potansiyelleri kesintisiz devam etmektedir. Şekil 3.7-b'de B hücresinin sinaptik iletkenlik değeri bir müddet sonra sona ererken A ve C hücrelerinin ki sonsuza gitmektedir. U nedenle uyarı kesilse de aksiyon potansiyelleri üretimi sonsuza kadar devam etmektedir. Bu aslında

kalıcı bir bilgidir.

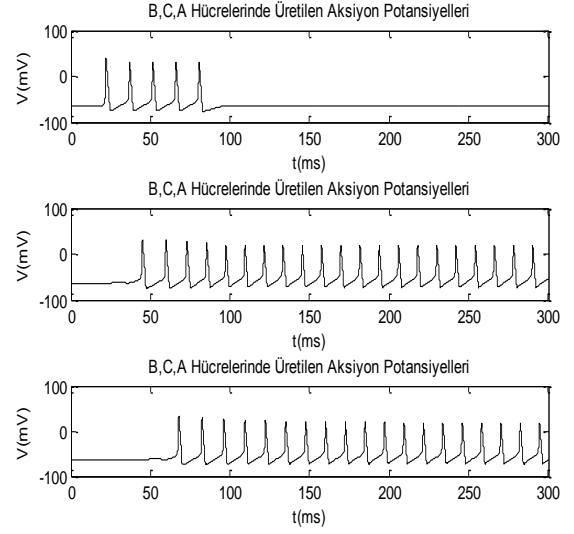
a)



b)



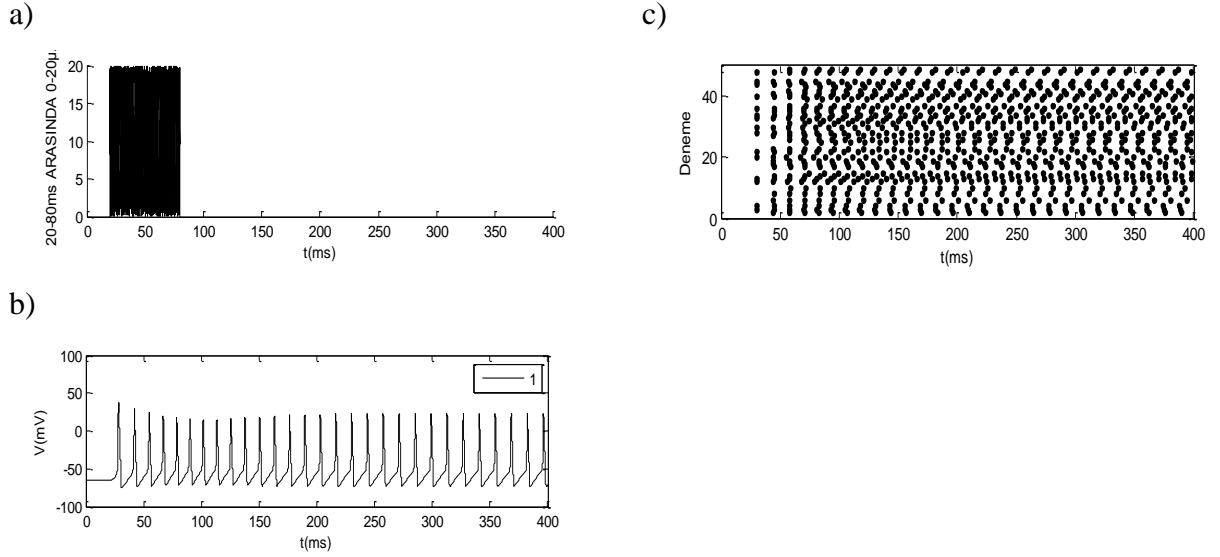
c)



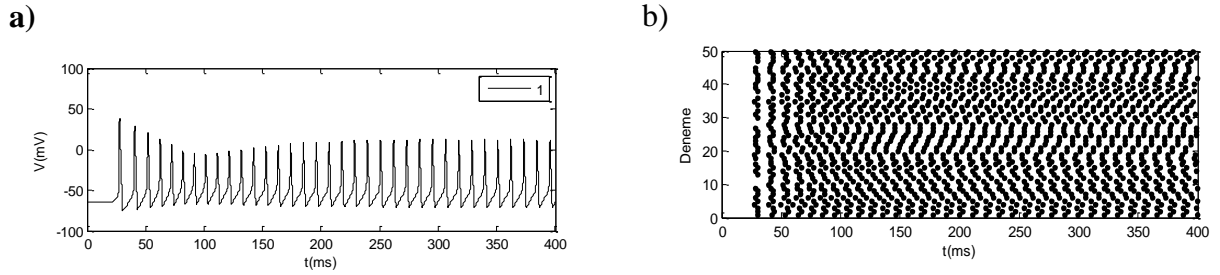
Şekil 3.7. Şekil 2.38’de A-C, B-C C-A uyarısı (E,E,E) olduğunda a) B hücreesine uygulanan akım b) C hücresinde A’dan kaynaklanan sinaptik etki G_{synA} , C hücresinde B’den kaynaklanan sinaptik etki G_{synB} , A hücresinde C’den kaynaklanan sinaptik etki G_{synC} e) Üstten aşağı sırasıyla B,C ve A’da oluşan aksiyon potansiyelleri.

3.4. Biyolojik Motiflerin Uzun- ve Kısa Dönem Bellek Davranışlarının İncelenmesi ve Elde Edilen Bulgular

Davranışı incelenmek üzere Tablo 2-1’de bulunan motiflerden MTF11 ve MTF8 motifleri üzerinden tüm diğer motiflere uygulanacak deney örnekleri gösterilmiştir. Şekil 3.8’deki uygulamada MTF11 motifinde tüm sinaptik uyarımlar uyarıcı olarak seçilmiş ve A nöronuna 20-80 ms zaman aralığında değerleri 0-20 μ A arasında olan düzgün dağılımlı rastlantısal akım uygulanmıştır. B nöronuna herhangi bir akım uygulanmamış ve bu simülasyon 50 kez yenilenmiştir. Şekil 3.8-a’da uygulanan akım, şekil 3.8-b’de her hangi bir simülasyonda C nöronunda oluşan aksiyon potansiyeli, ve şekil 3.8-c’de ise 50 farklı deney için elde edilen aksiyon potansiyellerinin tepe değeri zamanları gösterilmiştir. Elde edilen sonuç motifin bu şartlarda dışarıdan bir çok uyarı aldığı temsil eden böyle bir giriş kesilmiş olmasına rağmen C çıkış nöronunda aksiyon potansiyellerini ateşlemeye devam ettiği şeklindedir Bu biyolojik uzun-dönem bellek davranışdır.



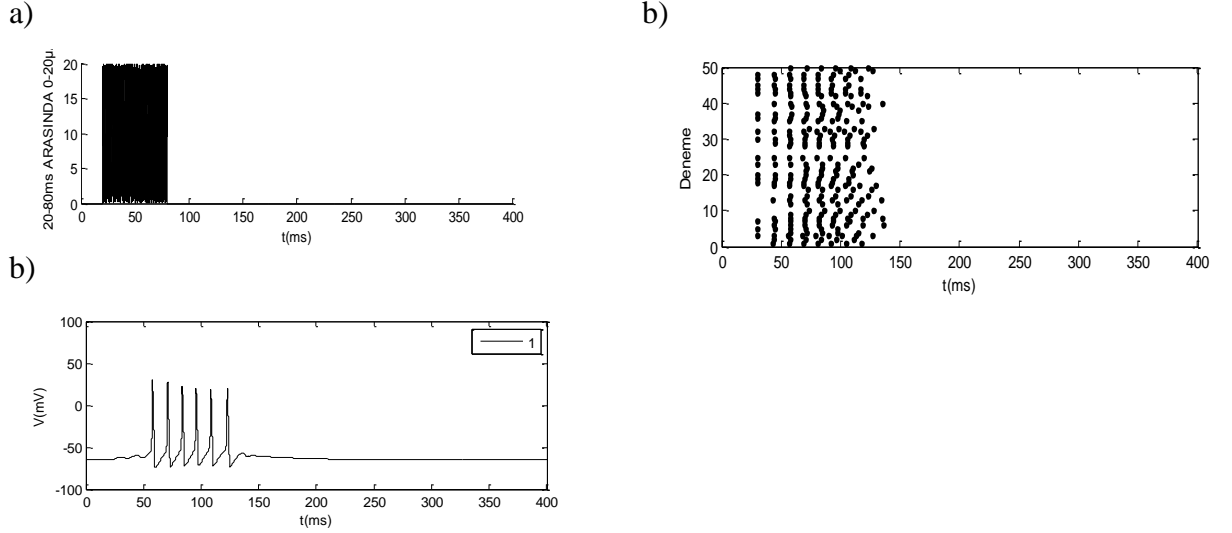
Şekil 3.8. Tablo 2.1’de MTF11 motifinde tüm sinaptik etkiler uyarıcı- ϵ seçilerek a) A nöronuna uygulanan $20 \mu\text{A}$ düzgün dağılımlı akım sonucunda b) C hücresinde 50 deneyden birisinde oluşan aksiyon potansiyelleri dizisi ve c) her deney için oluşan aksiyon potansiyellerinin tepe noktalarının zamanları.



Şekil 3.9. Tablo 2.1’de MTF8 motifinde tüm sinaptik etkiler uyarıcı- ϵ seçilerek A nöronuna uygulanan $40 \mu\text{A}$ düzgün dağılımlı akım sonucunda a) C hücresinde 50 deneyden birisinde oluşan aksiyon potansiyelleri dizisi ve b) her deney için oluşan aksiyon potansiyellerinin tepe noktalarının zamanları

Çalışmamızda MTF8 motifinde tüm sinaptik uyarımlar uyarıcı olarak seçilmiş ve yukarıda izah edilen simülasyon uygulanmıştır. Bu motifte uyarı olarak, $0-40 \mu\text{A}$ arasında düzgün dağılıma sahip akım uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlar Şekil 3.9’de verilmiştir. Elde edilen sonuç bu motifin de bu şartlarda uzun-dönem bellek davranışı sergilediği şeklindedir.

Yapılan bir başka çalışmada MTF11 motifinde A nöronundan B ve C nöronlarına yapılan sinaptik uyarımlar uyarıcı, B den C ye olan sinaptik uyarım uyarıcı, C den B ye olan sinaptik uyarım ise bastırıcı türündedir. Yukarıda yukarıda anlatılan çalışma sonuçları Şekil 3.10'da gösterilmiştir.




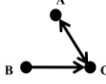
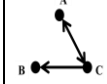
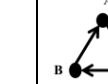
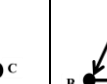
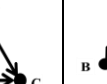
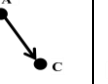
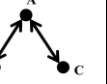


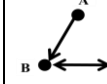
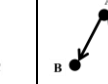
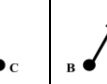

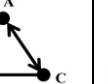
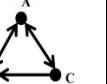

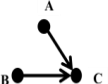
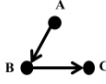
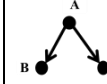
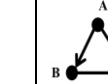

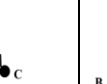
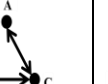



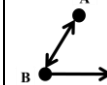


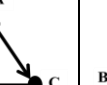
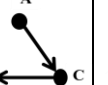







Şekil 3.10. Tablo 2-1'de MTF11 motifinde A-B,A-C,B-C,B-A uyarım şekilleri (EEEI) şeklinde uygulandığında; A nöronuna uygulanan $20 \mu\text{A}$ düzgün dağılımlı rastlantısal akım sonucunda a) C hücresinde 50 deneyden birisinde oluşan aksiyon potansiyelleri dizisi ve b) her deney için oluşan aksiyon potansiyellerinin tepe noktalarının zamanları

Bu çalışma ve daha detaylı deneyler Tablo 2.1'deki tüm motifler üzerinde çalışılmış, kısa- ve uzun dönemi bellek davranışı gösteren durumların detaylı analizi yapılarak uzun-dönem bellek davranış analizi Tablo 3.4-Tablo 3.17'de kısa-dönem davranış analizi Tablo 3.18-Tablo 3.25'de gösterilmiştir.

3.4.1. Motiflerin Çeşitli Akım Uyarımları, Farklı Uyarı Türleri ve Farklı Zaman Sabiti Değerlerine Tepkisinin Uzun-Dönem Bellek Davranışı Yönünden İncelenmesi ve Bulgular

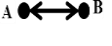
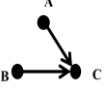
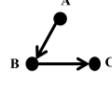
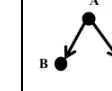
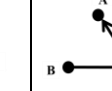
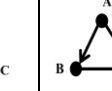
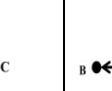
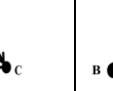


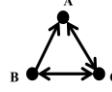
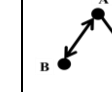
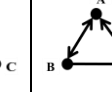
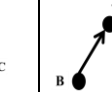
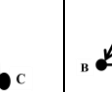
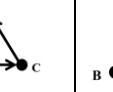



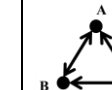
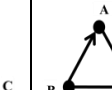


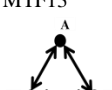
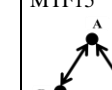

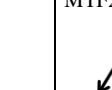
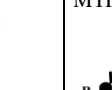


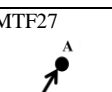


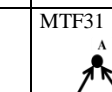
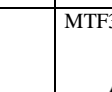
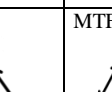
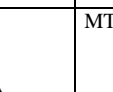

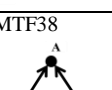
Yapılan çalışmalarda motifin giriş hücrelerine 1)genliği değişen DC akımlar, 2)genliği ve frekansı değişen AC akımlar, 3)genliği ve uygulama süresi değişken homojen dağılımlı akımlar, 4)genliği ve süresi değişken düzgün dağılımlı rastlantısal akımlar 5) giriş hücrelerine düşük genlikli DC akım B uyarı hücrelerine düşük genlikli değişken DC akımlar 6)A hücrelerine sabit DC akım, B hücrelerine değişken DC akımlar 7) sinaptik iletkenlik zaman sabitinin değişken olduğu DC akım 8) sinaptik iletişim maksimum iletkenlik değerinin değişken olduğu DC akımlar 9) sinaptik iletkenlik zaman sabitinin (artan-sabit değerinde devam eden şekilde) değişken olduğu A hücrelerine uygulanan düzgün dağılımlı rastlantısal akımlar 10) sinaptik iletkenlik zaman sabitinin (artan-sabit değerinde devam eden-azalan şekilde) değişken olduğu, A hücrelerine uygulanan düzgün dağılımlı rastlantısal akımlar şeklinde çalışmalar detaylı yapıp önemli görülen bölümler tablolara aktarılmıştır.

Tablo 3.4. Motiflerin; Uygulanan DC Akım Değerlerine Karşılık Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar(A hücresine 4-100 μ A arası akımlar 2 μ A aralıklarla 300ms boyunca uygulanarak C çıkış hücresindeki değerler gözlemlendi. B hücresine akım uygulaması yok, hücrelerin uyarı türleri uyarıcı (E))

Giriş Hücresine Uygulanan Akıma Motifin C Çıkış Hücresindeki Tepkisi							
Akım (4-100 μ A)		Aksiyon Pot. Sayısı		Aks. Pot. Frekansı(Hz)		Standart sapma	
8-35		23-25		67-75		0.86-0.66-	
TMTF_2 	MTF4 	MTF6 	MTF7 	MTF10 	MTF14 	MTF15 	MTF16 
MTF17 	MTF19 	MTF21 	MTF24 	MTF26 	MTF30 	MTF31 	MTF34 
MTF38 			-				+
Akım (4-100 μ A)		Aksiyon Pot. Sayısı		Aks. Pot. Frekansı(Hz)		Standart sapma	
8-60		20-25		67-76		0.4-0.7	
MTF1 	MTF2 	MTF3 	MTF5 	MTF8 	MTF9 	MTF11 	MTF12 
MTF13 	MTF18 	MTF20 	MTF22 	MTF23 	MTF25 	MTF27 	MTF28 
MTF29 	MTF32 	MTF33 	MTF35 	MTF36 	MTF40 		

Tablo 3.4'de görüldüğü gibi DC akım uygulamalarında bazı motifler 8-35 μ A arasında, bazılarında 8-60 μ A arasındaki akımlarda uzun-dönem bellek davranışı sergiler. 300ms zaman diliminde ortalama 68Hz, 20 aksiyon potansiyeli üretilmektedir.

Tablo 3.5. Motiflerin; Uygulanan AC Akım Değerlerine Karşılık Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar (A hücresine 2-80 μ A arası AC akımlar 2 μ A aralıklarla F=60Hz şeklinde 300ms boyunca uygulanarak C çıkış hücresindeki değerler gözlenmiştir. B hücresine akım uygulaması yok ve hücrelerin uyarı türleri uyarıcı (E))

Giriş Hücresine Uygulanan Akıma Motifin C Çıkış Hücresindeki Tepkisi							
Akım (2-80 μ A)		Aksiyon Pot. Sayısı		Aks. Pot. Frekansı(Hz)		Standart sapma	
4-40		20-21		60-70		0.54-0.48-	
TMTF_2 	MTF1 	MTF2 	MTF3 	MTF4 	MTF5 	MTF6 	MTF7 
MTF10 	MTF11 	MTF12 	MTF14 	MTF17 	MTF18 	MTF19 	MTF22 
MTF23 	MTF26 	MTF29 	MTF33 	MTF40 			
Akım (2-80 μ A)		Aksiyon Pot. Sayısı		Aks. Pot. Frekansı(Hz)		Standart sapma	
4-60		22-25		69-75		0.75-0.6	
MTF8 	MTF9 	MTF13 	MTF15 	MTF16 	MTF20 	MTF21 	MTF24 
MTF25 	MTF27 	MTF28 	MTF30 	MTF31 	MTF32 	MTF34 	MTF35 
MTF36 	MTF38 						

Tablo 3.5'de görüldüğü gibi AC akım uygulamalarında bazı motifler 4-40 μ A arasında, bazılarında 4-60 μ A arasındaki akımlarda uzun-dönem bellek davranışı sergiler. 300ms zaman diliminde ortalama 70Hz, 21 aksiyon potansiyeli üretilmektedir.

Tablo 3.6. Motiflerin; Uygulanan AC Akım Değerlerine Karşılık Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar(A hüresine 20 μ A genlikli F=10-120Hz arası akımlar 5 Hz adımlarla 300ms boyunca uygulanarak C çıkış hüresindeki değerler gözlemlendi. (B hüresine akım uygulaması yok ve hücrelerin uyarı türleri uyarıcı (E))

Giriş Hüresine Uygulanan Akıma Motifin C Çıkış Hüresindeki Tepkisi							
Frekans(10-120Hz)		Aksiyon Pot. Sayısı		Aks. Pot. Frekansı(Hz)		Standart sapma	
10-20, 60-120		12-18, 18-22		70-80		0.54-0.48-	
TMTF_2 	MTF1 	MTF4 	MTF5 	MTF6 	MTF7 	MTF8 	MTF9
MTF10 	MTF11 	MTF12 	MTF13 	MTF14 	MTF15 	MTF16 	MTF17
MTF26 	MTF28 	MTF29 	MTF30 	MTF31 	MTF33 	MTF35 	MTF38
Frekans(10-120Hz)		Aksiyon Pot. Sayısı		Aks. Pot. Frekansı(Hz)		Standart sapma	
60-120		12-18, 18-22		70-80		0.54-0.48-	
MTF2 	MTF3 	MTF18 	MTF19 	MTF20 	MTF21 	MTF22 	MTF23
MTF32 	MTF34 	MTF36 	MTF40 				
Frekans(10-120Hz)		Aksiyon Pot. Sayısı		Aks. Pot. Frekansı(Hz)		Standart sapma	
75-115		15-20		70-74		0.2-0.6	
MTF24 	MTF25 	MTF27 					

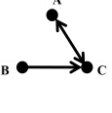
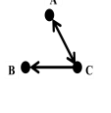
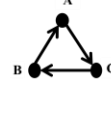
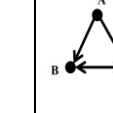
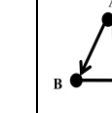
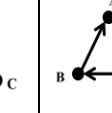

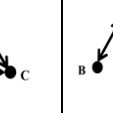
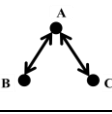
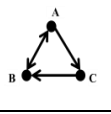
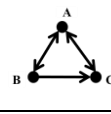
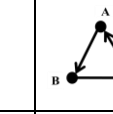
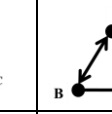
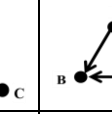
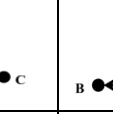
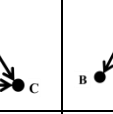
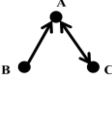
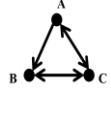
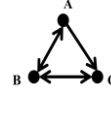
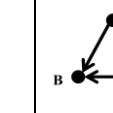
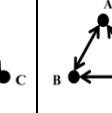
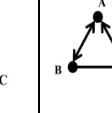

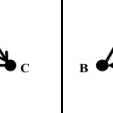

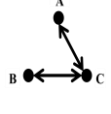
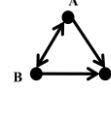
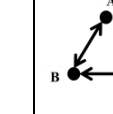
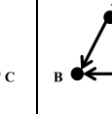
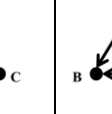
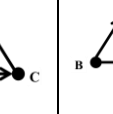
Tablo 3.6’da görüldüğü gibi AC akım frekans değişikliği uygulamalarında motifler (10-20, 60-120Hz), (60-120Hz), (75-155Hz) arasında frekanslarda uzun-dönem bellek davranışı sergiler. 300ms zaman diliminde ortalama 70Hz, 18 aksiyon potansiyeli üretilmektedir.

Tablo 3.7. Motiflerin; Uygulanan DC Akım Değerlerine Karşılık Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar(A hücre sine 2-10 μA , 0.2 μA adımlarla 300ms boyunca uygulanarak C çıkış hücre sine de ğerler gözlendi. B hücre sine DC 2.5 μA akım uygulanmıştır, hücrelerin uyarı türleri uyarıcı (E))

Giriş Hücre sine Uygulanan Akıma Motifin C Çıkış Hücre sine de ğeri							
Akım(2-10 μA), B=2.5 μA		Aksiyon Pot. Sayısı		Akım(2-10 μA), B=0 μA		Aksiyon Pot. Sayısı	
6.2-10		16-21		6.8-10		16-22-	
MTF1 	MTF2 	MTF3 	MTF5 	MTF6 	MTF8 	MTF18 	MTF19
MTF21 	MTF23 	MTF25 	MTF27 	MTF30 	MTF32 	MTF40 	
Akım(2-10 μA), B=2.5 μA		Aksiyon Pot. Sayısı		Akım(2-10 μA), B=0 μA		Aksiyon Pot. Sayısı	
2.2-10		23-24		6.6-10		17-23-	
MTF4 	MTF7 	MTF9 	MTF10 	MTF11 	MTF12 	MTF13 	MTF14
MTF15 	MTF16 	MTF17 	MTF20 	MTF22 	MTF26 	MTF28 	MTF31
MTF33 	MTF34 	MTF35 	MTF36 	MTF38 			

Tablo 3.7’de görüldüğü gibi B hücre sine uygulanan küçük akımlar eşik altı uyarımları ortaya çıkartır. B’ye akım uygulanmadığında A’ya uygulanan akımın 6.6-10 μA arasında uzun dönem bellek davranışı gösterirken B’ye 2.5 μA akım uygulandığında ise 2.2-10 μA arasındaki akımlarda uzun-dönem bellek davranışı sergiler. 300ms zaman diliminde ortalama 20 aksiyon potansiyeli üretilmektedir.

Tablo 3.8. Uygulanan Homojen Dağılımlı Akım Değerlerine Karşılık Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar (A hücre sine 5-100 μ A arası akımlar 2.5 μ A aralıklarla değişken şekilde 60ms boyunca uygulanarak C çıkış hücresindeki değerler gözlemlendi. B hücre sine akım uygulaması yok, hücrelerin uyarı türleri uyarıcı (E))

Giriş Hücresine Uygulanan Akıma Motifin C Çıkış Hücresindeki Tepkisi							
Akım (5-100 μ A)		Aksiyon Pot. Sayısı		Aks. Pot. Frekansı(Hz)		Standart sapma	
15-55		19-24		70-80		0.4-0.9-	
MTF4 	MTF6 	MTF7 	MTF8 	MTF10 	MTF12 	MTF13 	MTF14 
MTF15 	MTF16 	MTF17 	MTF19 	MTF20 	MTF21 	MTF22 	MTF24 
MTF26 	MTF28 	MTF29 	MTF30 	MTF31 	MTF34 	MTF35 	MTF36 
Akım (5-100 μ A)		Aksiyon Pot. Sayısı		Aks. Pot. Frekansı(Hz)		Standart sapma	
10-40		23-27		77-82		0.64-10-	
TMTF_2 	MTF9 	MTF11 	MTF27 	MTF32 	MTF33 	MTF38 	

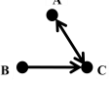
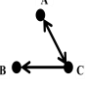
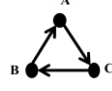
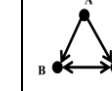
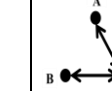
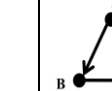
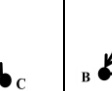

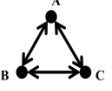
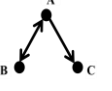
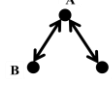
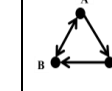
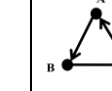
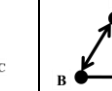
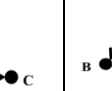
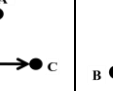
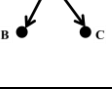
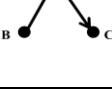
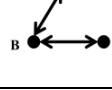
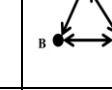
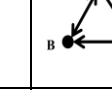
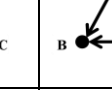
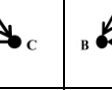
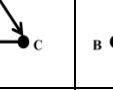
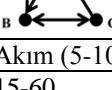
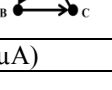
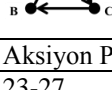
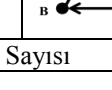
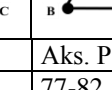
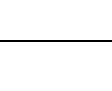
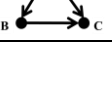
Tablo 3.8’de görülen motiflerde içinde birbirini uyarın ikili motifler veya halkayı tamamlayan bir bağlantıya sahip olan motifler ortalama 15-55 μ A arasındaki veya 10-40 μ A arası akımlarda, A hücre sine uygulanan akım kesilmiş olmasına rağmen, çıkış hücresinden veri alınmaya devam edilir. Bu şartlarda motifler uzun-dönem bellek davranışı gösterir. Ayrıca bu durum bilginin saklanması hatta frekans kodlamasıyla saklanması olarak değerlendirilir.

Tablo 3.9. Uygulanan Homojen Dağılımlı Akım Değerlerine Karşılık Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar (A hüresine 30 μ A akım 40-180ms arasında 10ms adımlarla uygulanarak C çıkış hücresindeki değerler gözlemlendi. B hücresine akım uygulaması yok, hücrelerin uyarı türleri uyarıcı (E))

Giriş Hücresine Uygulanan Akıma Motifin C Çıkış Hücresindeki Tepkisi							
Süre (40-180 ms)		Aksiyon Pot. Sayısı		Aks. Pot. Frekansı(Hz)		Standart sapma	
40-180		19-24		70-80		0.2-0.8-	
TMTF_2 	MTF4 	MTF6 	MTF7 	MTF8 	MTF9 	MTF10 	MTF11
MTF12 	MTF13 	MTF14 	MTF15 	MTF16 	MTF17 	MTF19 	MTF20
MTF21 	MTF22 	MTF24 	MTF26 	MTF27 	MTF28 	MTF29 	MTF30
MTF31 	MTF32 	MTF33 	MTF34 	MTF35 	MTF36 	MTF38 	

Tablo 3.9'da görülen motifler içinde birbirini uyaran ikili motifler veya halkayı tamamlayan bir bağlantıya sahip olan motifler ortalama 40-180ms ve üzeri zaman değerlerinde, çıkış hücresinden veri alınmaya devam edilmiştir.

Tablo 3.10. Uygulanan Düzgün Dağılımlı Rastlantısal Akım Değerlerine Karşılık Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar(A hücre sine 5-100 μ A arası akımlar 2.5 μ A aralıklarla 60ms boyunca uygulanarak C çıkış hücre sinedeki değerler gözlemlendi. B hücre sine akım uygulaması yok, hücrelerin uyarı türleri uyarıcı (E))

Giriş Hücre sine Uygulanan Akıma Motifin C Çıkış Hücre sinedeki Tepkisi							
Akım (5-100 μ A)		Aksiyon Pot. Sayısı		Aks. Pot. Frekansı(Hz)		Standart sapma	
7.5-65		21-24		68-78		0.2-089-	
MTF4 	MTF6 	MTF7 	MTF8 	MTF9 	MTF10 	MTF11 	MTF12 
MTF13 	MTF14 	MTF15 	MTF16 	MTF19 	MTF20 	MTF21 	MTF22 
MTF24 	MTF26 	MTF27 	MTF28 	MTF29 	MTF30 	MTF31 	MTF32 
MTF33 	MTF34 	MTF35 	MTF36 	MTF38 			
Akım (5-100 μ A)		Aksiyon Pot. Sayısı		Aks. Pot. Frekansı(Hz)		Standart sapma	
15-60		23-27		77-82		0.64-10-	
TMTF_2 	MTF17 						

Tablo 3.10'da görülen motiflerde içinde birbirini uyarıcı ikili motifler veya halkayı tamamlayan bir bağlantıya sahip olan motifler ortalama 7.5-65 μ A arasındaki veya 15-60 μ A arası akımlarda, A hücre sine uygulanan akım kesilmiş olmasına rağmen, çıkış hücre sine den veri alınmaya devam edilir. Bu şartlarda motifler uzun-dönem bellek davranışı gösterir. Ayrıca bu durum bilginin saklanması hatta frekans kodlamasıyla saklanması olarak değerlendirilir.

Tablo 3.11. Uygulanan Düzgün Dağılımlı Akım Değerlerine Karşılık Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar(A hücre sine 30 μ A akım 40-180ms arasında 10ms adımlarla uygulanarak C çıkış hücresindeki değerler gözlemlendi. B hücresine akım uygulaması yok, hücrelerin uyarı türleri uyarıcı (E))

Giriş Hücresine Uygulanan Akıma Motifin C Çıkış Hücresindeki Tepkisi							
Süre (40-180 ms)		Aksiyon Pot. Sayısı		Aks. Pot. Frekansı(Hz)		Standart sapma	
40-180		21-24		74-80		0.2-089-	
MTF4 	MTF5 	MTF6 	MTF8 	MTF9 	MTF10 	MTF11 	MTF12
MTF13 	MTF14 	MTF15 	MTF16 	MTF17 	MTF19 	MTF20 	MTF21
MTF22 	MTF26 	MTF28 	MTF29 	MTF30 	MTF31 	MTF32 	MTF33
MTF34 	MTF35 	MTF36 	MTF38 				
Süre (40-180 ms)		Aksiyon Pot. Sayısı		Aks. Pot. Frekansı(Hz)		Standart sapma	
40-150 / 100-180		21-24		74-80		0.2-089-	
TMTF_2 	MTF7 	MTF24 	MTF27 				

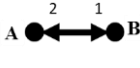
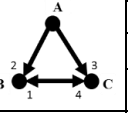
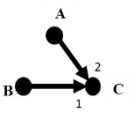
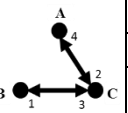
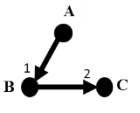
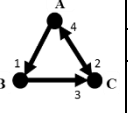
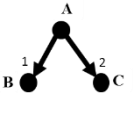
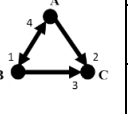
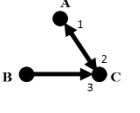
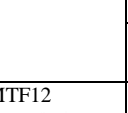
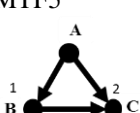
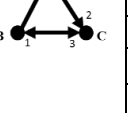
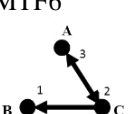

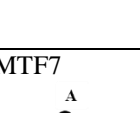
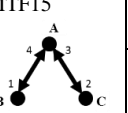
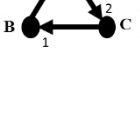
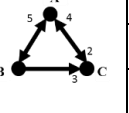
Tablo 3.11’de görülen motiflerde içinde birbirini uyaran ikili motifler veya halkayı tamamlayan bir bağlantıya sahip olan motifler ortalama 40-180ms veya 40-150ms arası zaman değerlerinde, çıkış hücresinden veri alınmaya devam edilmiştir.

Tablo 3.12. Uygulanan DC Akım Değerlerine Karşılık Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar(A hücresine 30 μ A B Hücresine 5-100 μ A arası akımlar 2.5 μ A aralıklarla 300ms boyunca uygulanarak C çıkış hücresindeki değerler gözlemlendi. B hücresine akım uygulaması yok, hücrelerin uyarı türleri uyarıcı (E))

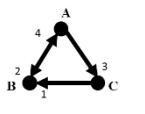
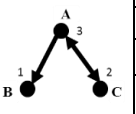
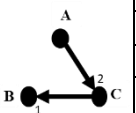
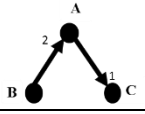
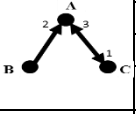
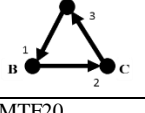
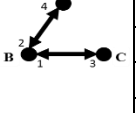
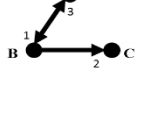


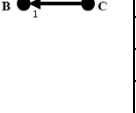


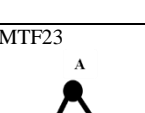
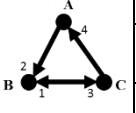
Giriş Hücresine Uygulanan Akıma Motifin C Çıkış Hücresindeki Tepkisi							
Akım(5-100 μ A)		Aksiyon Pot. Sayısı		Aks. Pot. Frekansı(Hz)		Standart sapma	
5-100		25-29		70-80		0.7-0.9-	
MTF1 	MTF3 	MTF4 	MTF5 	MTF6 	MTF8 	MTF9 	MTF10
MTF11 	MTF12 	MTF13 	MTF16 	MTF17 	MTF23 	MTF24 	MTF25
MTF28 	MTF29 	MTF30 	MTF36 	MTF38 	MTF40 		
Akım(5-100 μ A)		Aksiyon Pot. Sayısı		Aks. Pot. Frekansı(Hz)		Standart sapma	
5-20/4-100		16-24 /24		70-80		0.8-1.3	
MTF7 	MTF14 	MTF18 	MTF26 	MTF27 			
Akım(5-100 μ A)		Aksiyon Pot. Sayısı		Aks. Pot. Frekansı(Hz)		Standart sapma	
5-60		16-23		70-75		0.8-1.3	
MTF2 	MTF19 	MTF20 	MTF21 	MTF22 	MTF32 	MTF33 	MTF34
Akım(5-100 μ A)		Aksiyon Pot. Sayısı		Aks. Pot. Frekansı(Hz)		Standart sapma	
45-100		16-23		70-75		0.8-1.3	
MTF15 	MTF31 	MTF35 					

Tablo 3.12’de görülen motiflerde A ve B hücrelerinin her ikisine DC akımlar uygulandığında tablo 3.12’de görülen şartlarda uzun dönem bellek davranışı gösteriri.

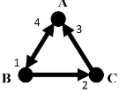
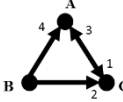
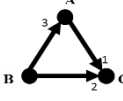
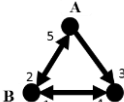
Tablo 3.13. Hücrelerin Uyarı Türleri ABC Sırasına göre Diğerini Uyarma Değişken Olacak Şekilde Uygulanan DC Akım Değerlerine Karşılık Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar (A hüresine 30 μ A 300ms boyunca uygulanarak C çıkış hücresindeki değerler gözlemlendi. B'ye akım yok)

Motif Adı	Uyg						C Çıkış Hücresi			Motif Adı	Uyg						C Çıkış Hücresi		
	Uyarı Şekli						AKPS	AKPF(Hz)	STDS		4-100 μ A						AKPS	AKPF(Hz)	STDS
	1	2	3	4	5	6					1	2	3	4	5	6			
TMTF_2 	E	E					25	73	0.65	MTF8 	E	E	E	E			26	75	0.59
	E	I					23	73	0.41		E	I	E	E			29	75	0.75
MTF1 	E	E					29	93	0.7	MTF9 	E	E	E	E			24	75	12
											E	E	E	I			30	75	0.79
MTF2 	E	E					11	74	1	MTF10 	E	E	E	E			27	75	0.79
											E	E	E	I			28	75	0.89
MTF3 	E	E					24	73	0.55	MTF11 	E	E	E	E			29	75	0.76
											E	E	E	I			29	75	0.78
MTF4 	E	E	E				30	75	0.79	MTF12 	I	E	E			29	75	0.8	
											I	E	I	E			29	75	0.73
MTF5 	E	E	E				27	75	0.81	MTF15 	E	E	E	E	E	26	75	0.58	
	I	E	E				29	75	0.75		E	E	E	E	I	29	75	0.77	
MTF6 	E	E	E				30	75	0.79	MTF17 	E	E	E	I	E	27	75	0.68	
	E	E	I				23	73	0.41		E	E	E	I	I	26	75	0.65	
MTF7 	I	E	E				93	73	0.65	MTF15 	E	I	E	E	I	29	75	0.76	
	I	E	I				23	73	0.41		E	E	E	I		25	71	0.68	
MTF7 	E	E	I				23	71	0.44	MTF17 	I	E	E	I		21	71	5	
	I	E	E				25	75	0.58		E	E	E	E	E	26	83	0.45	
									23	71	0.48	E	I	E	E	I	20	68	0.48

Tablo 3.13'ün devamı

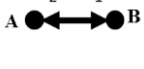
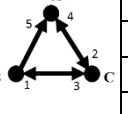
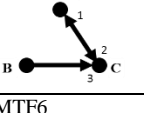
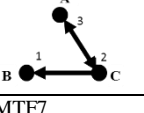
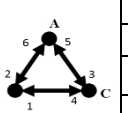
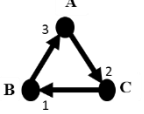
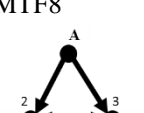
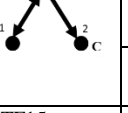
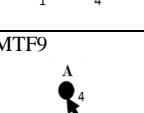
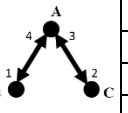
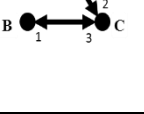
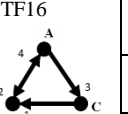
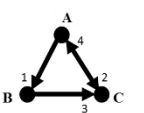
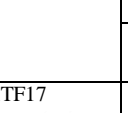
Motif Adı	Uyg						C Çıkış Hücresi			Motif Adı	Uyg						C Çıkış Hücresi			
	Uyarı Şekli						AKPS	AKPF(Hz)	STDS		4-100 μ A						AKPS	AKPF(Hz)	STDS	
	1	2	3	4	5	6					1	2	3	4	5	6				
MTF16 	E	E	E	E			24	75	0.49	MTF24 	E	E	E				20	77	0.3	
	E	E	E	I			24	71	0.61		E	E	I				20	77	0.13	
	E	I	E	E			24	75	0.5		I	E	E				20	77	0.3	
	E	I	E	I			23	71	0.5		I	E	I				20	77	0.13	
	I	E	E	E			24	75	0.5		MTF25 	E	E					20	77	0.19
	I	E	E	I			23	71	0.56			I	E					20	77	0.19
	I	I	E	E			24	75	0.5											
	I	I	E	I			24	71	0.6											
MTF18 	E	I					23	71	0.47	MTF26 	E	E	I				19	71	10	
MTF19 	E	E	I				25	75	0.58	MTF27 	E	I	E	E			20	74	0.31	
	I	E	E				23	71	0.44		E	I	E	I			20	73	0.34	
	I	E	I				23	71	0.48		I	E	E	E			14	82	9.7	
MTF20 	E	E	E				23	75	0.45	MTF30 	I	E	E				18	73	0.28	
	E	E	I				25	75	0.57		I	I	E	I			19	73	0.12	
	I	E	E				23	71	0.43		E	E	E	E			25	73	0.65	
	I	E	I				23	71	0.46		E	E	E	I			23	73	0.41	
MTF21 	E	I	E				19	71	10	MTF32 	E	I	E	E			19	71	10.8	
											E	I	E	I			20	71	8.7	
											E	I	E	E			25	73	0.65	
											E	I	E	I			23	73	0.41	
MTF22 	E	E	E				30	74	0.79	MTF33 	I	I	E	E			25	73	0.65	
	I	E	E				29	75	0.8		I	I	E	I			23	73	0.41	
MTF23 							24	73	0.55	MTF35 	E	E	E	I			19	71	11	
							24	73	0.5		I	E	E	I			20	71	8.7	
							24	73	0.55											
							24	73	0.55											

Tablo 3.13'ün devamı

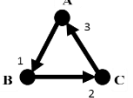
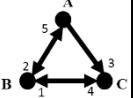
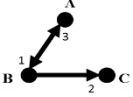
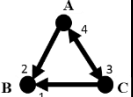
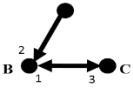
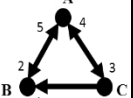


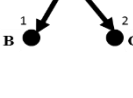
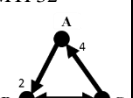
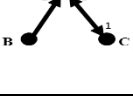
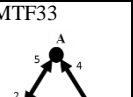
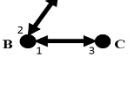
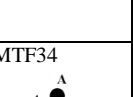
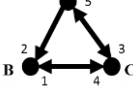
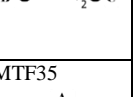

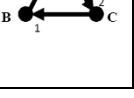
Motif Adı	Uyg						C Çıkış Hücresi			Motif Adı	Uyg						C Çıkış Hücresi			
	Uyarı Şekli						AKPS	AKPF(Hz)	STDS		4-100 μ A						AKPS	AKPF(Hz)	STDS	
	1	2	3	4	5	6					1	2	3	4	5	6				
MTF34 	E	E	E	E			24	75	0.49	MTF38 	E	E	E	E				26	75	0.59
	E	E	E	I			24	75	0.5		E	E	E	I				29	75	0.75
	E	E	I	E			24	75	0.5		E	E	I	E				37	75	0.69
	E	E	I	I			24	75	0.5											
	I	E	E	E			24	71	0.61	MTF40 	E	E	E	E				25	73	0.65
	I	E	E	I			23	71	0.5		E	E	E	I				25	73	0.65
	I	E	I	E			23	71	0.56		E	E	I	E				25	75	0.63
	I	E	I	I			24	71	0.6		E	E	I	I				25	73	0.65
MTF36 	E	E	E	E			27	75	0.79											
	E	E	E	I			29	75	0.75	I	E	E	E				23	73	0.43	
	I	E	E	E			28	75	0.89	I	E	E	I				23	73	0.41	
	I	E	E	I			29	75	0.74	I	E	I	E				23	73	0.43	
											I	E	I	I				23	73	0.41

DC akım uygulamasında çıkışa ulaşan herhangi akım etkisinde uzun-dönem bellek davranışı uyarı çeşitliliğine bağlı olarak bu davranışı göstermemektedir. Çünkü uyarıcı bir etki aksine bastırıcı bir etkiyle bastırılabilir.

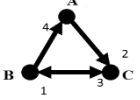
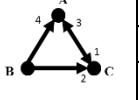
Tablo 3.14. Hücrelerin Uyarı Türleri ABC Sırasına göre Diğerini Uyarma Değişken Olacak Şekilde Uygulanan Düzgün Dağılımlı Akım Değerlerine Karşılık Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar (A hücresine 30 μ A 300ms uygulanarak C çıkış hücresindeki değerler gözlemlendi. B'ye akım uygulaması yok)

Motif Adı	Uyg						C Çıkış Hücresi			Motif Adı	Uyg						C Çıkış Hücresi		
	Uyarı Şekli						AKPS	AKPF(Hz)	STDS		4-100 μ A						AKPS	AKPF(Hz)	STDS
	1	2	3	4	5	6					1	2	3	4	5	6			
TMTF_2 	E	E					23	79	0.57	MTF12 	E	E	E	E	E		25	79	0.67
											E	E	E	E	I		24	69	1.1
MTF4 	E	E	E				24	74	0.75		E	E	E	I	E		24	75	0.45
	E	E	I				22	75	0.45		E	E	E	I	I		22	75	0.57
MTF6 	E	E	E				23	69	0.8	MTF13 	E	E	E	E	E	E	25	75	0.7
	I	E	E				23	69	0.79		E	E	E	E	E	I	24	78	0.7
MTF7 	E	E	E				24	74	0.75		E	E	E	I	E	E	23	66	0.8
	E	E	I				22	75	0.45		E	E	I	E	E	E	23	69	0.8
MTF8 	E	E	E	E			23	83	0.7	MTF14 	E	E	E				23	69	0.63
											E	E	I				24	74	0.46
MTF9 	E	E	E	E			25	75	0.85	MTF15 	E	E	E	E			21	69	6.2
	E	E	E	I			24	74	0.76		I	E	E	E			24	74	0.86
MTF10 	I	E	E	E			24	74	0.78	MTF16 	I	E	E	I			23	69	0.71
	I	E	I	E			24	74	0.74		E	E	E	E			15	79	21
MTF11 	E	E	E	E			24	80	0.98		E	I	E	E			19	79	13
	I	E	I	E			23	79	0.72		I	E	E	E			18	69	13
	I	E	E	E			23	74	0.66	MTF17 	I	I	E	E			14	84	28
											E	E	E	E	E		26	83	0.45
	E	E	E	E			26	80	0.53		E	I	E	E	I		20	68	0.48
											I	E	E	E	E		24	78	0.63
											I	E	E	E	I	24	78	0.65	
											I	E	I	E	E	23	74	0.5	
											I	E	I	E	I	23	74	0.5	

Tablo 3.14'ün devamı

Motif Adı	Uyg						C Çıkış Hücresi			Motif Adı	Uyg						C Çıkış Hücresi							
	Uyarı Şekli						AKPS	AKPF(Hz)	STDS		4-100 μ A						AKPS	AKPF(Hz)	STDS					
	1	2	3	4	5	6					1	2	3	4	5	6								
MTF19 	E	E	E				20	69	0.6	MTF29 	E	E	E	E	E		26	81	0.67					
												E	E	E	E	I		22	75	0.6				
MTF20 	E	E	E				14	69	0.68	MTF30 	E	E	E	E			22	75	0.46					
												E	I	E	E			22	75	0.47				
MTF21 	E	E	E				14	69	0.68	MTF31 	E	E	E	E	E		24	69	0.93					
												E	I	E	E	E		23	69	0.71				
MTF22 	E	E	E				23	78	0.63	MTF32 	E	I	E	E	E		24	78	0.63					
												I	E	E	E	E		23	80	0.71				
MTF24 	E	E	E				21	74	0.85	MTF33 	E	E	E	E			24	78	0.66					
												I	E	E				21	70	0.67				
MTF26 	E	E	E				22	79	0.18	MTF34 	E	E	E	E			21	69	0.8					
												E	E	E	I			21	69	0.7				
MTF27 	E	E	E	E			17	70	0.48	MTF35 	E	E	E	E			17	63	9.6					
												E	E	E	E	I		21	69	0.73				
MTF28 	E	E	E	E	E		25	79	0.54	MTF35 	E	E	E	E			20	69	0.68					
												E	E	E	E	E		20	69	0.85				
MTF28 	E	E	E	E	E		25	79	0.54	MTF35 	E	E	E	E			23	69	0.88					
												E	E	E	E	I		24	77	0.79				
												E	I	E	E	E		23	69	0.82				
												E	I	E	I	E		24	74	0.76				
											I	E	E	E			24	74	0.86					
											I	I	E	I	E		24	74	0.78					

Tablo 3.14'ün devamı

Motif Adı	Uyg						C Çıkış Hücresi			Motif Adı	Uyg						C Çıkış Hücresi				
	Uyarı Şekli						AKPS	AKPF(Hz)	STDS		4-100 μ A						AKPS	AKPF(Hz)	STDS		
	1	2	3	4	5	6					1	2	3	4	5	6					
MTF36 	E	E	E	E			26	74	0.8	MTF38 	E	E	E	E				21	75	0.36	
	E	E	E	I			23	74	0.64		E	E	E	I				24	74	0.62	
												E	I	E	E				22	79	0.35
												E	I	I	E				24	77	0.53

A hücresine düzgün dağılımlı rastlantısal akım (30μ A, 60ms boyunca) uygulanan motiflerde çeşitli uyarı alternatiflerinde uyarı kesilmesine rağmen aksiyon potansiyeli üretilmeye devam etmektedir. Böylece uzun-dönem bellek davranışı göstermemektedir.

Tablo 3.15. Sinaptik İletişim Zaman Sabiti 5-220ms Arasında 5 ms Adımlarla Değiştirilerek Uygulanan Akım Değerlerine Karşılık Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar(A hüresine 30 μ A Düzgün Dağılımlı 60 ms Akım Uygulanıyor B hüresine akım uygulaması yok, hücrelerin uyarı türleri uyarıcı (E))

Giriş Hüresine Uygulanan Akıma Motifin C Çıkış Hüresindeki Tepkisi							
Zaman sabiti(20-220ms)		Aksiyon Pot. Sayısı					
20-220		25-40					
MTF4 	MTF6 	MTF9 	MTF10 	MTF12 	MTF13 	MTF14 	MTF15
MTF16 	MTF22 	MTF24 	MTF26 	MTF27 	MTF29 	MTF30 	MTF31
MTF32 	MTF33 	MTF34 	MTF35 	MTF36 	MTF38 		
Zaman sabiti(20-220ms)		Aksiyon Pot. Sayısı					
40-200		27-37					
MTF7 							
Zaman sabiti(20-220ms)		Aksiyon Pot. Sayısı					
20-150		27-37					
MTF8 	MTF11 	MTF17 	MTF19 	MTF20 	MTF21 	MTF28 	

Sinaptik iletkenlik zaman sabitinin değişiminde hücelere düzgün dağılımlı rastlantısal akım uygulandığında uyarı kesilse de karşılıklı etkilerim kuran ya da halka oluşturarak etkileşen motiflerde uyarı devam etmektedir. Sinaptik iletkenlik zaman sabitinin artması genellikle uzun dönem bellek davranışı ile ilgili farklı bir durum oluşturmamıştır.

Tablo 3.16. Sinaptik İletişim maksimum iletkenliği 20-135nS Arasında 3nS ms Adımlarla Değiştirilerek Uygulanan Akım Değerlerine Karşılık Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar(A hüresine 30 μ A Düzgün Dağılımlı 60 ms Akım Uygulanıyor B'ye akım yok, hücrelerin uyarı türleri uyarıcı (E))

Giriş Hücresine Uygulanan Akıma Motifin C Çıkış Hücresindeki Tepkisi							
Maks. İletkenlik (20-125nS)		Aksiyon Pot. Sayısı					
40-185		24-30					
MTF6 	MTF7 	MTF8 	MTF12 	MTF14 	MTF15 	MTF16 	MTF19
MTF20 	MTF21 	MTF22 	MTF26 	MTF28 	MTF29 	MTF30 	MTF32
MTF33 	MTF34 	MTF35 	MTF36 	MTF38 			
Maks. İletkenlik (20-125nS)		Aksiyon Pot. Sayısı					
60-130		25-30					
MTF9 	MTF10 	MTF11 	MTF17 	MTF27 			
Maks. İletkenlik (20-125nS)		Aksiyon Pot. Sayısı					
5-185		30-35					
MTF13 	MTF24 	MTF31 					

Sinaptik iletkenlik formunun maksimum iletkenliği değişiminde hücelere düzgün dağılımlı rastlantısal akım uygulandığında uyarı kesilse de karşılıklı etkileşim kuran ya da halka oluşturarak etkileşen motiflerde uyarı devam etmektedir. Sinaptik iletkenlik zaman sabitinin artması genellikle uzun dönem bellek davranışı ile ilgili farklı bir durum oluşturmamıştır.

Tablo 3.17. Sinaptik İletişim Zaman Sabiti Büyüyüp-Kalıcı Kalırken 20-50ms tepe değerlerinde 1ms Adımlarla Değiştirilerek 700ms Uygulanan Akım Değerlerine Karşılık Uzun-Dönem Bellek Davranışları (A'ya 30 μ A Düzgün Dağılımlı 60 ms Akım Uygulanıyor B'ye akım yok, hücrelerin uyarı türleri uyarıcı (E))

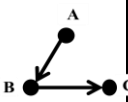
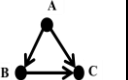
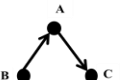
Giriş Hücresine Uygulanan Akıma Motifin C Çıkış Hücresindeki Tepkisi							
Zaman sabiti tepe değer(20-50ms)		Aksiyon Pot. Sayısı					
20-50		45-60					
MTF4 	MTF6 	MTF8 	MTF9 	MTF10 	MTF11 	MTF12 	MTF13
MTF14 	MTF15 	MTF16 	MTF17 	MTF24 	MTF26 	MTF27 	MTF28
MTF29 	MTF30 	MTF31 	MTF33 	MTF34 	MTF35 	MTF38 	
Zaman sabiti tepe değer(20-50ms)		Aksiyon Pot. Sayısı					
30-50		45-60					
MTF7 	MTF20 	MTF21 	MTF22 	MTF32 	MTF36 		
Zaman sabiti tepe değer(20-50ms)		Aksiyon Pot. Sayısı					
45		31					
MTF19 							

Tablo 3.17'de görüldüğü gibi Sinaptik iletişim zaman sabiti büyüyüp 20-50ms arasındaki tepe değerlerinde kaldığı durumlarda, hücreler birbirini karşılıklı uyarıyor veya halka oluşturuyorsa uyarı kesilmesine rağmen çıkış hücresinde aksiyon potansiyelleri üretilmeye devam edecektir.

3.4.2. Motiflerin Çeşitli Akım Uyarımları, Farklı Uyarı Türleri ve Farklı Zaman Sabiti Değerlerine Tepkisinin Kısa-Dönem Bellek Davranışı Yönünden İncelenmesi ve Bulgular

Tablo 2-1'deki motifler üzerinde yapılan çalışmalarda motifin giriş hücresine 1)genliği değişen DC akımlar, 2)genliği ve frekansı değişen AC akımlar, 3)genliği ve uygulama süresi değişken homojen dağılımlı akımlar, 4)genliği ve süresi değişken düzgün dağılımlı rastlantısal akımlar 5) giriş hücresine düşük genlikli DC akım B uyarı hücresine düşük genlikli değişken DC akımlar 6)A hücresine sabit DC akım, B hücresine değişken DC akımlar 7) sinaptik iletkenlik zaman sabitinin değişken olduğu DC akım 8) sinaptik iletişim maksimum iletkenlik değerinin değişken olduğu DC akımlar 9) sinaptik iletkenlik zaman sabitinin (artan-sabit değerde devam eden şekilde) değişken olduğu A hücresine uygulanan düzgün dağılımlı rastlantısal akımlar 10) sinaptik iletkenlik zaman sabitinin (artan-sabit değerde devam eden-azalan şekilde) değişken olduğu, A hücresine uygulanan düzgün dağılımlı rastlantısal akımlar şeklinde çalışmalar detaylı yapıp önemli görülen bölümler tablolarda kısa-dönem bellek davranışı açısından incelenmiştir.

Tablo 3.18. Uygulanan Homojen Dağılımlı Akım Değerlerine Karşılık Kısa-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar(A hücresine 30 μ A akım 40-180ms arasında 10ms adımlarla (solda) ve 60ms 4-100 μ A arasında değişerek uygulandığında C çıkış hücresindeki değerler gözlemlendi. B hücresine akım uygulaması yok, hücrelerin uyarı türleri uyarıcı (E))

Giriş Hücresine Uygulanan Akıma Motifin C Çıkış Hücresindeki Tepkisi			
Aktif Süre (40-180ms)	Aksiyon Pot. Sayısı	Aks. Pot. Frekansı(Hz)	Standart sapma
150-180	14-16	68	0.9-
MTF2 			
Aktif Süre (40-180ms)	Aksiyon Pot. Sayısı	Aks. Pot. Frekansı(Hz)	Standart sapma
20-60	7-11	77	1
MTF5 	MTF18 		

Diğer motiflerde kısa-dönem bellek davranışı göstermez. Bu durum uygulanan gerilim gerilim değeriyle de ilgilidir. Daha yüksek gerilimlerde bu davranışı sergileyen motif sayısı değişecektir. Bu durum tablo 3.19'da görülmektedir.

Tablo 3.19. Uygulanan Düzgün Dağılımlı Rastlantısal Akım Değerlerine Karşılık Kısa-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar(A hüresine 5-100 μ A arası akımlar 2.5 μ A aralıklarla 60ms boyunca uygulanarak C çıkış hüresindeki değerler gözlemlendi. B hüresine akım yok, hücrelerin uyarı türleri uyarıcı (E))

Giriş Hüresine Uygulanan Akıma Motifin C Çıkış Hüresindeki Tepkisi							
Akım genlik (5-100 μ A)		Aksiyon Pot. Sayısı		Aks. Pot. Frekansı(Hz)		Standart sapma	
35-60		45-60		80		0.7	
MTF1 	MTF2 	MTF3 	MTF23 	MTF25 	MTF40 		
Akım genlik (5-100 μ A)		Aksiyon Pot. Sayısı		Aks. Pot. Frekansı(Hz)		Standart sapma	
15-60		8-14		77-82		0.74	
MTF5 	MTF7 	MTF18 					

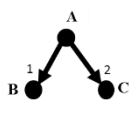
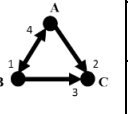
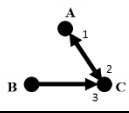
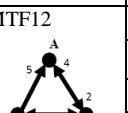
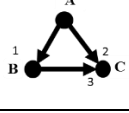
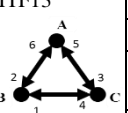
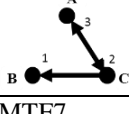

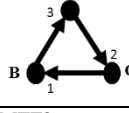

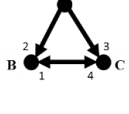
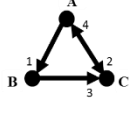
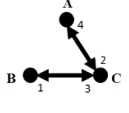
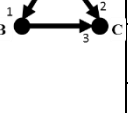
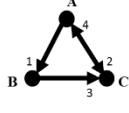

Tablo 3.19'daki motifler 35-60 ve 15-60 μ A arasında giriş hüresine uyarı akımı kesildikten sonra bir müddet devam eden kısa-dönem bellek davranışı göstermektedir..

Tablo 3.20. Uygulanan Düzgün Dağılımlı Rastlantısal Akım Değerlerine Karşılık Kısa-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar (A hüresine 30 μ A akım 40-180ms arasında 10ms adımlarla uygulanarak C çıkış hüresindeki değerler gözlemlendi. B hüresine akım yok ve hücrelerin uyarı türleri uyarıcı (E))

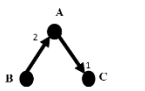
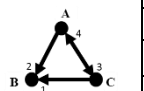
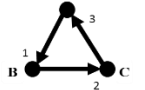
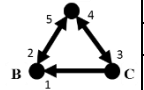

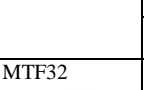
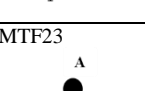


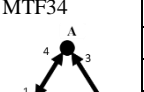

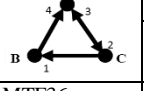
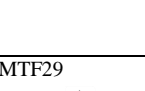
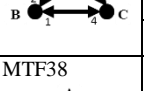
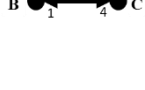
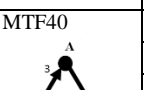
Giriş Hüresine Uygulanan Akıma Motifin C Çıkış Hüresindeki Tepkisi							
Aktif süre(40-180ms)		Aksiyon Pot. Sayısı		Aks. Pot. Frekansı(Hz)		Standart sapma	
40-180		18-22		70-78		1.1-1.3	
MTF1 	MTF3 	MTF18 	MTF23 	MTF40 			
Aktif süre(40-180ms)		Aksiyon Pot. Sayısı		Aks. Pot. Frekansı(Hz)		Standart sapma	
50-180		6-17		74-79		1.17-0.89	
MTF2 	MTF5 	MTF25 					

Uygulama süresi uzadığında bellek davranışıyla alkali bir değişim olmamaktadır.

Tablo 3.21. Hücrelerin Uyarı Türleri ABC Sırasına göre Diğerini Uyarma Değişken Olacak Şekilde Uygulanan Düzgün Dağılımlı Akım Değerlerine Karşılık Kısa-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar (A hücresine 30 μA 60ms boyunca uygulanarak C çıkış hücresindeki değerler gözlemlendi. B'ye akım yok)

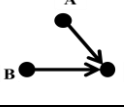
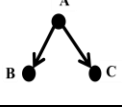
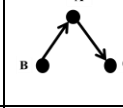
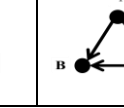
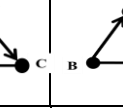
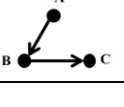
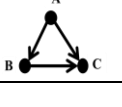
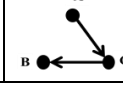
Motif Adı	Uyg						C Çıkış Hücresi			Motif Adı	Uyg						C Çıkış Hücresi		
	Uyarı Şekli						AKPS	AKPF(Hz)	STDS		4-100 μA						AKPS	AKPF(Hz)	STDS
	1	2	3	4	5	6					1	2	3	4	5	6			
MTF3 	E	E					8	74	0.96	MTF11 	E	E	E	I			12	79	1
	I	E					7	69	0.86		I	E	E	E			8	74	1.46
MTF4 	I	E	E				7	79	0.93	MTF12 	I	E	I	E			8	69	1.2
	I	E	I				7	79	0.93		I	E	I	I			9	74	1.1
MTF5 	E	E	E				11	80	1.17	MTF13 	E	E	I	E	I	E	8	74	0.7
	I	E	I				7	75	1		E	E	I	E	I	I	8	73	0.74
MTF6 	I	E	I				10	78	1.23	MTF15 	E	E	I	E	I	E	8	74	0.7
	I	E	I				10	78	1.23		E	E	I	I	I	I	8	69	1.06
MTF7 	I	E	E				8	69	1.4	MTF17 	E	E	E	E	I		13	79	1
	I	E	I				8	69	1.19		E	E	E	I	E		12	75	1.13
MTF8 	E	I	E	I			7	74	0.79	MTF10 	I	E	E	I			8	73	0.79
	I	E	E	E			10	75	1.11		I	E	E	I	I		9	74	1.14
MTF9 	I	E	E	I			7	82	1.76	MTF17 	E	E	E	E	I		13	79	1
	I	E	I	I			8	73	0.79		E	E	E	I	E		12	75	1.13
MTF10 	E	E	E	I			13	78	1.02	MTF17 	I	E	E	I			8	77	1
	I	E	E	I			8	74	1.17		I	E	E	I	I		8	77	1
	I	E	I	I			9	69	1.5		I	E	I	I	I		7	69	0.61

Tablo 3.21'in devamı

Motif Adı	Uyg						C Çıkış Hücresi			Motif Adı	Uyg						C Çıkış Hücresi		
	Uyarı Şekli						AKPS	AKPF(Hz)	STDS		4-100 μ A						AKPS	AKPF(Hz)	STDS
	1	2	3	4	5	6					1	2	3	4	5	6			
MTF18 	E	E					7	74	0.76	MTF30 	E	E	E	I			7	78	0.74
	E	I					8	69	1.33		E	I	E	I			9	74	0.93
											I	E	E	I			9	74	1
MTF19 	E	E	I				9	69	0.79	MTF31 	E	E	E	E	I		7	69	1.03
											E	E	E	I	E		8	74	0.94
											E	I	E	I	E		8	77	0.78
MTF20 	E	E	I				9	69	0.91	MTF32 	E	I	E	I	I		9	74	1
											I	E	E	E	I		8	69	1.24
											I	E	E	I	E		8	69	1.24
MTF22 	I	E	E				8	69	1.28	MTF33 	I	E	E	E			8	69	1.24
											I	E	E	I	E		8	74	0.75
											I	I	E	I	E		8	74	0.97
MTF23 	E	E	E				7	75	1.94	MTF34 	I	E	E	E			7	69	0.78
	I	E	E				7	75	1		I	E	E	E	E		8	69	0.67
	I	I	E				7	75	1.54										
MTF26 	E	I	I				8	69	1	MTF35 	E	E	E	I			7	69	0.69
	E	I	E				7	68	1.39		E	E	I	E			8	69	0.7
											E	E	I	I			7	69	0.67
MTF28 	I	I	E	E	I		10	73	1.37	MTF36 	E	E	E	I			10	80	0.78
	I	I	E	I	I		8	73	0.86		I	E	I	E			6	69	0.92
	E	I	E	I	I		8	73	0.74		E	E	I	E			7	74	0.79
	I	E	E	E	E		13	79	1.11		I	E	E	E			7	74	0.78
	I	E	E	E	I		10	81	1		I	E	E	I			7	78	0.83
MTF29 	E	I	E	I	I		8	69	1.43	MTF38 	E	E	I	E			7	75	0.98
	I	E	E	E	E		12	83	1		E	I	I	E			9	74	1.13
	I	E	E	E	I		9	78	1		E	I	I	I			7	79	0.75
	E	E	I	I	I		7	74	1.3		E	E	E				9	74	1.27
	I	I	E	E	I		8	69	1.48		E	E	I				8	87	0.87

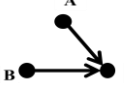
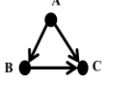
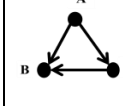
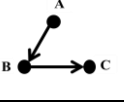
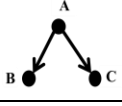
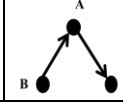
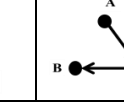
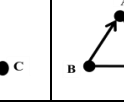
Tablo 3.21'deki motiflerin birbirlerini uyarma türleri (uyarıcı-bastırıcı) değiştiğinde A giriş hücrelerine yapılan uyarı kesilmesine rağmen çıkış hücrelerinde aksiyon potansiyelleri bir süre daha devam ederek kısa-dönem bellek davranışı sergiler.

Tablo 3.22. Sinaptik İletişim Zaman Sabiti τ 5-220ms Arasında 5 ms Adımlarla Değiştirilerek Uygulanan Akım Değerlerine Karşılık Kısa-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar (A hücrelerine 30 μ A Düzgün Dağılımlı 60 ms Akım Uygulanıyor B hücrelerine akım uygulaması yok, hücrelerin uyarı türleri uyarıcı (E))

Giriş Hücrelerine Uygulanan Akıma Motifin C Çıkış Hücreesindeki Tepkisi					
Zaman sabiti(5-220ms)		Aksiyon Pot. Sayısı			
40-200		8-20			
MTF1 	MTF3 	MTF18 	MTF23 	MTF40 	
Zaman sabiti(5-220ms)		Aksiyon Pot. Sayısı			
65-220		6-17			
MTF2 	MTF5 	MTF25 			

Uygulama süresi uzadığında bellek davranışıyla alkali bir değişim olmamaktadır.

Tablo 3.23. Sinaptik İletişim maksimum iletkenliği 20-135nS Arasında 3nS Adımlarla Değiştirilerek Uygulanan Akım Değerlerine Karşılık Kısa-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar (A hücrelerine 30 μ A Düzgün Dağılımlı 60 ms Akım Uygulanıyor B'ye akım yok, hücrelerin uyarı türleri uyarıcı (E))

Giriş Hücrelerine Uygulanan Akıma Motifin C Çıkış Hücreesindeki Tepkisi					
Maks. iletkenlik(20-135nS)		Aksiyon Pot. Sayısı			
50-185		7-9			
MTF1 	MTF5 	MTF23 			
Maks. iletkenlik(20-135nS)		Aksiyon Pot. Sayısı			
65-220		7-10-17			
MTF2 	MTF3 	MTF18 	MTF25 	MTF40 	

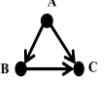
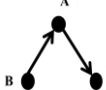
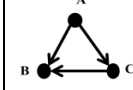
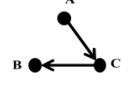

Uygulama süresi uzadığında bellek davranışıyla alkali bir değişim olmamaktadır.

Tablo 3.24. Sinaptik İletişim Zaman Sabiti Büyüyüp-Küçülürken 20-50ms tepe değerlerinde 1ms Adımlarla Değiştirilerek 700 ms Uygulanan Akım Değerlerine Karşılık Kısa-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar(A hücresine 30 μ A Düzgün Dağılımlı 60 ms Akım Uygulanıyor B'ye akım yok, hücrelerin uyarı türleri uyarıcı (E))

Giriş Hücresine Uygulanan Akıma Motifin C Çıkış Hücresindeki Tepkisi							
Zaman sabiti tepe değeri(20-50ms)				Aksiyon Pot. Sayısı			
20-50				37-50			
MTF4 	MTF6 	MTF8 	MTF7 	MTF9 	MTF10 	MTF11 	MTF12
MTF13 	MTF14 	MTF15 	MTF16 	MTF17 	MTF19 	MTF20 	MTF21
MTF22 	MTF24 	MTF26 	MTF27 	MTF28 	MTF29 	MTF30 	MTF31
MTF32 	MTF33 	MTF34 	MTF35 	MTF36 	MTF38 		
Zaman sabiti tepe değeri(20-50ms)				Aksiyon Pot. Sayısı			
40-50				7-10			
MTF3 	MTF18 	MTF25 	MTF40 				

Zaman sabiti artırıldığında aksiyon potansiyeli üretim süresi sinaptik iletkenliğin düşme süresi uzadığından artmaktadır. Bilginin saklanma süresi artmaktadır. Zaman sabiti yüksek değerde kaldığında bilgi tutulmakta zaman sabiti küçültüldüğünde sona ermektedir. Bu durum ileride görüleceği gibi spine büyüüp küçülmesini modellemek için kullanılmıştır.

Tablo 3.25. Sinaptik İletişim Zaman Sabiti Büyüyüp-Kalıcı Kalırken 20-50ms tepe değerlerinde 1ms Adımlarla Değiştirilerek 700 ms Uygulanan Akım Değerlerine Karşılık Kısa-Dönem Bellek Davranışları (A'ya 30 μ A Düzgün Dağılımlı 60 ms Akım Uygulanıyor B'ye akım yok, hücrelerin uyarı türleri uyarıcı (E))

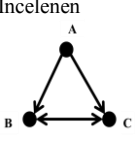
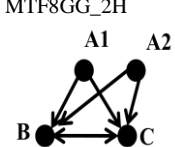
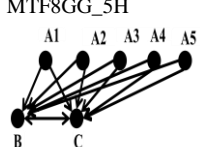
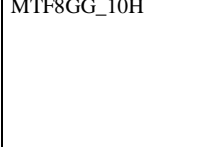
Giriş Hücresine Uygulanan Akıma Motifin C Çıkış Hücresindeki Tepkisi							
Zaman sabiti tepe değeri(20-50ms)				Aksiyon Pot. Sayısı			
30-50				7-14			
MTF5 	MTF18 	MTF23 	MTF25 	MTF40 			

Sinaptik iletkenlik zaman sabiti değerleri yüksek değerlerde kalıcı olma durumunda daha çok uzun-dönem bellek davranışı sergiler.

3.5. Genelleştirilmiş Motif Modelleri Üzerinde Yapılan Çalışmaların Uzun-Dönem Bellek Davranışının İncelenmesi ve Bulgular

Bu çalışmada, motifin tek başına ağdaki davranışları sergilediği düşüncesinin modellerimiz tarafından gerçekleşip gerçekleşmediğine bakılmıştır. Özellikle çok çalışılan motiflerden üç tanesi üzerinde giriş, ara, çıkış hücrelerinin 2-5-10 hücre şeklinde çoğaltılmasıyla yapılan çalışmalarda motifle çoğullanmış şeklinin yapılan uygulamalarda aynı davranışı sergileyip sergilemediği değerlendirilmiştir.

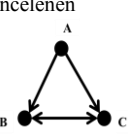
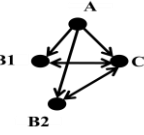
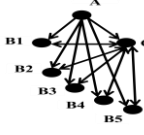
Tablo 3.26. Üç Hücreli Motiflerden MTF8'in Giriş Hücrelerinin Genelleştirilmiş Formunun Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar ve MTF8 ile Karşılaştırılması.

İncelenen Durumlar				
DC akım Uygulaması (Genlik Değişken)	8-58 μ A Arası	4-100 μ A Arası	4,8-20,26-34,70, 80-100 μ A Arası	4,6,10-12,16-34, 80-100 μ A Arası
AC akım Uygulaması (Genlik Değişken)	4-58 μ A Arası	2-80 μ A	2-80 μ A	2-40,60-72,78-80 μ A
AC akım Uygulaması (Frekans Değişken)	60-20, 60-120Hz	10-120Hz	10-80,100Hz	10-80,100Hz
PULS akım Uygulaması (Genlik Değişken)	7.5-65 μ A Arası	5-100 μ A Arası	5-100 μ A Arası	5-10,17.5-37.5, 80-100 μ A
PULS akım Uygulaması (Süre Değişken)	40-180ms	40-180ms	40-180ms	40-180ms
RASTLANTISAL akım Uygulaması (genlik Değişken)	15-50,55-62.5 μ A Arası	5-75,80,85 μ A	5-75,80,85 μ A	5-12.5,17.5-20, 25,27.5 μ A
RASTLANTISAL akım Uygulaması (Süre Değişken)	40-180ms	40-180ms	40-180ms	40-180ms
B hücresine uygulanan akımın eşik altı gerilimlere etkisi	7.6-10 μ A varken 6.8-10 μ A yokken	2.2-10 μ A varken 2.2-10 μ A yokken	2.4-3,6.2-10 μ A varken 2.2-10 μ A yokken	2.2-6 μ A varken 8.8-10 μ A yokken

Tablo 3.26'da yapılan çalışmalardan MTF8'in giriş hücrelerinin 2-5-10 hücre şeklinde çoğullanmış ağ yapısıyla oldukça ortak davranışlar sergilediği gözlenmiştir. Bu çalışmalarda girişlere aynı değerleri verdiğimizde bir hücreye gelen aksiyon potansiyeli uyarı sıklığının artmasından kaynaklanan kayıplar ya da yoğunluk söz konusu olacaktır. Bu



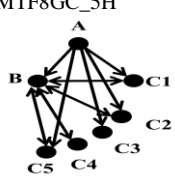
çalışmalarda hücrenin aksiyon potansiyeli üretirken yeni gelen uyarılara cevap vermeme periyodu uygulaması modele eklenmiştir.

Tablo 3.27. Üç Hücreli Motiflerden MTF8'in Ara Hücrelerinin Genelleştirilmiş Formunun Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar ve MTF8 ile Karşılaştırılması

İncelenen Durumlar		MTF8GA_2H	MTF8GA_5H	MTF8GA_10H
				
DC akım Uygulaması (Genlik Değişken)	8-58 μ A Arası	8-20,26,62, 64 μ A Arası	8-20,24,26,62-64 μ A Arası	8-18 μ A Arası
AC akım Uygulaması (Genlik Değişken)	4-58 μ A Arası	4,20,42,46,56 μ A	4-20,56 μ A	4-20 μ A
AC akım Uygulaması (Frekans Değişken)	60-20, 60-120Hz	65-85Hz	65-85Hz	75,80Hz
PULS akım Uygulaması (Genlik Değişken)	7.5-65 μ A Arası	10,17.5,62.5 μ A Arası	10-17.5,62.5 μ A Arası	10,17.5 μ A Arası
PULS akım Uygulaması (Süre Değişken)	40-180ms	Yok	Yok	Yok
RASTLANTISAL akım Uygulaması (genlik Değişken)	15-50,55-62.5 μ A Arası	22.5,27.5-32.5, 55,62.5 μ A	22.5,32.5-37.5, μ A	15,30,35 μ A
RASTLANTISAL akım Uygulaması (Süre Değişken)	40-180ms	40-80,100,120,130,160-180ms	40-90,110,150, 180ms	50,60,100,120,140-180ms
A ve B hücrelerine akım uygulaması	7.6-10 μ A varken 6.8-10 μ A yokken	7.2-10 μ A varken 7.2-10 μ A yokken	7.2-9.8 μ A varken 7.2-9.8 μ A yokken	7.2-8.9-9.8 μ A varken 7.2-8.9-9.8 μ A yokken

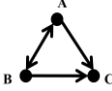

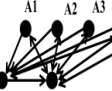
Tablo 3.27'de MTF8'in ara hücrelerinin 2-5-10 hücre şeklinde çoğullanmış ağ yapısıyla aynı davranışlar sergilediği gözlenmiştir.

Tablo 3.28. Üç Hücreli Motiflerden MTF8'in Çıkışlarının Genelleştirilmiş Formunun Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar ve MTF8 ile Karşılaştırılması

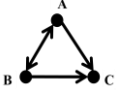
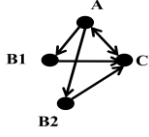
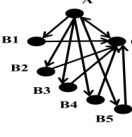
İncelenen Durumlar		MTF8GC_2H 	MTF8GC_5H 	MTF8GC_10H
DC akım Uygulaması (Genlik Değişken)	8-58 μ A Arası	8-38 μ A Arası	8-62 μ A Arası	incelenmedi
AC akım Uygulaması (Genlik Değişken)	4-58 μ A Arası	4-42,54-58 μ A	4-42,54-58,74-76 μ A	
AC akım Uygulaması (Frekans Değişken)	60-20, 60-120Hz	20-25,60-120Hz	10-25,60-120Hz	
PULS akım Uygulaması (Genlik Değişken)	7.5-65 μ A Arası	7.5-60 μ A Arası	7.5-17.5,30-37.5, 50-55 μ A Arası	
PULS akım Uygulaması (Süre Değişken)	40-180ms	40-180	40-18	
RASTLANTISAL akım Uygulaması (genlik Değişken)	15-50,55-62.5 μ A Arası	15-52.5 μ A	15,17.5,20,32.5, 42.5,60 μ A	
RASTLANTISAL akım Uygulaması (Süre Değişken)	40-180ms	40-180ms	40-70,90-120, 140-170ms	
A ve B hücrelerine akım uygulaması	7.6-10 μ A varken 6.8-10 μ A yokken	6.8-10 μ A varken 6.8-10 μ A yokken	5.8-10 μ A varken 7-10 μ A yokken	

Tablo 3.27'de MTF8'in çıkış hücrelerinin 2-5 hücre şeklinde çoğullanmış ağ yapısıyla aynı davranışlar sergilediği gözlenmiştir.

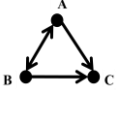
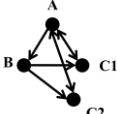
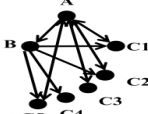
Tablo 3.29. Üç Hücreli Motiflerden MTF10'un Girişlerinin Genelleştirilmiş Formunun Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar ve MTF11 ile Karşılaştırılması

İncelenen Durumlar	MTF10 	MTF10GG_2H 	MTF10GG_5H 	MTF10GG_10H
DC akım Uygulaması (Genlik Değişken)	8-42 μ A Arası	4-40 μ A Arası	4-8 μ A Arası	10-30 μ A Arası
AC akım Uygulaması (Genlik Değişken)	4-42, 54-58 μ A Arası	4-50,54,58,64, 78,80 μ A	Yok	6,38,40 μ A
AC akım Uygulaması (Frekans Değişken)	10-15, 60-120Hz	10-180Hz	Yok	10-180Hz
PULS akım Uygulaması (Genlik Değişken)	7.5-65 μ A Arası	15-37.5 μ A Arası	5-7.5 μ A Arası	Yok
PULS akım Uygulaması (Süre Değişken)	40-180ms	50-60,100,120, 140,150,160-180ms	Yok	Yok
RASTLANTISAL akım Uygulaması (genlik Değişken)	15-42.5 μ A	15-37.5 μ A	5,10-15 μ A	Yok
RASTLANTISAL akım Uygulaması (Süre Değişken)	40-120ms	40,60,100,120,140-180ms	Yok	Yok
A ve B hücrelerine akım uygulaması	7.6-10 μ A varken 6.8-10 μ A yokken	2.2,2.4,2.8-8, 9.6-10 μ A varken 2.2,2.4,2.8-8, 9.6-10 μ A yokken	2.2-9 μ A varken 2.2-9 μ A yokken	2.6,4.5-5.4,7.7.4, 8.6.8.8 μ A varken 4.4.6-5.2.8.6-9 μ A yokken

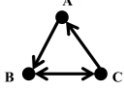
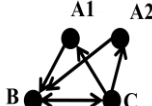

Tablo 3.30. Üç Hücreli Motiflerden MTF10'un Ara nöronlarının Genelleştirilmiş Formunun Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar ve MTF10 ile Karşılaştırılması

İncelenen Durumlar	MTF10	MTF10GA_2H	MTF10GA_5H	MTF10GA_10H
				
DC akım Uygulaması (Genlik Değişken)	8-42 μ A Arası	8-42 μ A Arası	8-42 μ A Arası	8-42 μ A Arası
AC akım Uygulaması (Genlik Değişken)	4-42, 54-58 μ A Arası	4-32,42,54-58 μ A	4-32,42,54-58 μ A	4-32,42,54-58 μ A
AC akım Uygulaması (Frekans Değişken)	10-15, 60-120Hz	20-25,60-120Hz	20-25,60-120Hz	20-25,60-120Hz
PULS akım Uygulaması (Genlik Değişken)	7.5-65 μ A Arası	15-42.5,47.5-52.5 μ A Arası	7.5-60 μ A Arası	7.5-60 μ A Arası
PULS akım Uygulaması (Süre Değişken)	40-180ms		40-180ms	40-180ms
RASTLANTISAL akım Uygulaması (genlik Değişken)	15-42.5 μ A	15-42.2, 47.5-52.5 μ A Arası	15-42.2, 47.5-52.5 μ A Arası	15-52.5 μ A Arası
RASTLANTISAL akım Uygulaması (Süre Değişken)	40-120ms	40-180ms	40-180ms	40-180ms
A ve B hücrelerine akım uygulaması	2.2-10 μ A varken 6.2-10 μ A yokken	6.8-10 μ A varken 6.8-10 μ A yokken	7-10 μ A varken 7-10 μ A yokken	6.8-10 μ A varken 6.8-10 μ A yokken


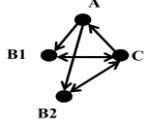
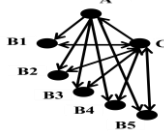
Tablo 3.31. Üç Hücreli Motiflerden MTF10'un Çıktılarının Genelleştirilmiş Formunun Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar ve MTF10 ile Karşılaştırılması

İncelenen Durumlar	MTF10	MTF10GC_2H	MTF10GC_5H	MTF10GC_10H
				
DC akım Uygulaması (Genlik Değişken)	8-42 μ A Arası	8-42 μ A Arası	8-50 μ A Arası	8-50 μ A Arası
AC akım Uygulaması (Genlik Değişken)	4-42, 54-58 μ A Arası	4-32,42,54-58 μ A	4-42,54-58 μ A	4-42,54-58 μ A
AC akım Uygulaması (Frekans Değişken)	10-15, 60-120Hz	20-25,60-120Hz	20-25,60-120Hz	10-25,60-120Hz
PULS akım Uygulaması (Genlik Değişken)	7.5-65 μ A Arası	7.5-60 μ A Arası	7.5-65 μ A Arası	7.5-65 μ A Arası
PULS akım Uygulaması (Süre Değişken)	40-180ms	40-180ms	40-180ms	40-180ms
RASTLANTISAL akım Uygulaması (genlik Değişken)	15-42.5 μ A	15-52.5 μ A Arası	12.5-52.5 μ A Arası	15-57.5 μ A Arası
RASTLANTISAL akım Uygulaması (Süre Değişken)	40-120ms	40-180ms	40-180ms	40-90,110-180ms
A ve B hücrelerine akım uygulaması	2.2-10 μ A varken 6.2-10 μ A yokken	6.8-10 μ A varken 6.8-10 μ A yokken	6.8-10 μ A varken 6.8-10 μ A yokken	6.8-10 μ A varken 6.8-10 μ A yokken


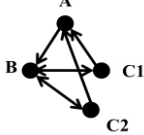
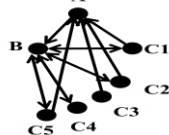
Tablo 3.32. Üç Hücreli Motiflerden MTF32'in Girişlerinin Genelleştirilmiş Formunun Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar ve MTF32 ile Karşılaştırılması

İncelenen Durumlar	MTF32	MTF32GG_2H	MTF32GG_5H	MTF32GG_10H
				
DC akım Uygulaması (Genlik Değişken)	50-64 μ A Arası	4-18,22,24,28-100 μ A Arası	8,8-18,56,62-100 μ A Arası	8-100 μ A Arası
AC akım Uygulaması (Genlik Değişken)	4-22,42,48,58 μ A	2-80 μ A	16-52,60-72,78,80 μ A	44-46,50-54,42,54-58 μ A
AC akım Uygulaması (Frekans Değişken)	10,60-70Hz	10-120Hz	30,45,55-65,80-95Hz	
PULS akım Uygulaması (Genlik Değişken)	7.5-65 μ A Arası	5-100 μ A Arası	5,10,12.5,20-27.5,60-67.5,72.5-75 μ A Arası	
PULS akım Uygulaması (Süre Değişken)	40-100ms	40-180ms		
RASTLANTISAL akım Uygulaması (genlik Değişken)	15-20,30-35 μ A	5-60,67.5 μ A Arası	5-15,20,22.5,37.5 μ A Arası	
RASTLANTISAL akım Uygulaması (Süre Değişken)	40-70ms	40-180ms	40,130,170,180ms	
A ve B hücrelerine akım uygulaması	2.2-10 μ A varken 6.2-10 μ A yokken	8.2-10 μ A varken 2.2-10 μ A yokken	6,6.8-7.2,7.8-9,10 μ A varken 2.4-3.2,3.6-4.6,5,5.2,5.6,6.26.6-8.2,9-10 μ A yokken	8.4-9.8 μ A varken Yok yokken

Tablo 3.33. Üç Hücreli Motiflerden MTF32'in Ara Nöronlarının Genelleştirilmiş Formunun Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar ve MTF32 ile Karşılaştırılması

İncelenen Durumlar	MTF32	MTF32GA_2H	MTF32GA_5H	MTF32GA_10H
				
DC akım Uygulaması (Genlik Değişken)	50-64 μ A Arası	8-18,32,38,42-64 μ A Arası	8-18,24,32,36,38, 42-64 μ A Arası	12,24,36,42,44,48-64 μ A Arası
AC akım Uygulaması (Genlik Değişken)	4-22,42,48,58 μ A	4-32,42,54,58, 74,76 μ A	4-32,42,48,54-58,74,76 μ A	4-30,42,48,54-58,74,76 μ A
AC akım Uygulaması (Frekans Değişken)	10,60-70Hz	10-25,60-100Hz	10-25,60-100Hz	10-25,60,80,90Hz
PULS akım Uygulaması (Genlik Değişken)	7.5-65 μ A Arası	7.5-65 μ A Arası	7.5-65 μ A Arası	7.5,17.5-65 μ A Arası
PULS akım Uygulaması (Süre Değişken)	40-100ms	40-180ms	40-130,160,170ms	40-90ms
RASTLANTISAL akım Uygulaması (genlik Değişken)	15-20,30-35 μ A	10,15-37.5,42.5,47.5,50-55 μ A Arası	12.5-45,50-55, 70 μ A Arası	15-17.5,22.5-57.5,65,75-80,90 μ A Arası
RASTLANTISAL akım Uygulaması (Süre Değişken)	40-70ms	40-170ms	40-120,140,160, 180ms	70-100,120,140-160, 180ms
A ve B hücrelerine akım uygulaması	6.8-10 μ A varken 6.8-10 μ A yokken	7.2-10 μ A varken 7.2-10 μ A yokken	7.2-10 μ A varken 7.2-10 μ A yokken	7.2,7.4,7.8,8.8-9.2 μ A varken 7.2,7.4,7.8,8.8-9.2 μ A yokken

Tablo 3.34. Üç Hücreli Motiflerden MTF32'in Çıktılarının Genelleştirilmiş Formunun Uzun-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar ve MTF32 ile Karşılaştırılması

İncelenen Durumlar	MTF32	MTF32GC_2H	MTF32GC_5H	MTF32GC_10H
				
DC akım Uygulaması (Genlik Değişken)	50-64 μ A Arası	8-28,32-64 μ A Arası	8,10,14,20,24-34,42,64 μ A Arası	
AC akım Uygulaması (Genlik Değişken)	4-22,42,48,58 μ A	4-8,16-20,48,54, 56,74,76 μ A	8-12,42,48,54,56, 74,76 μ A	
AC akım Uygulaması (Frekans Değişken)	10,60-70Hz	10,65-120Hz	65,75,90-100Hz	
PULS akım Uygulaması (Genlik Değişken)	7.5-65 μ A Arası		7.5-12.5,25-30,45-62.5 μ A Arası	
PULS akım Uygulaması (Süre Değişken)	40-100ms	40-130,150, 160ms	40-110,150-180ms	
RASTLANTISAL akım Uygulaması (genlik Değişken)	15-20,30-35 μ A	20,30-32.5,42.5-45,50,52.5,57.5, 65,70,77.5, μ A Arası	15-20,22.5,32.5, 37.5,42.5,47.5,52.5, 60 μ A Arası	
RASTLANTISAL akım Uygulaması (Süre Değişken)	40-70ms	40-130,150, 180ms	50-60,80-90, 150ms	
A ve B hücrelerine akım uygulaması	6.8-10 μ A varken 6.8-10 μ A yokken	7.4-10 μ A varken 7.2-10 μ A yokken	7.4-8.4,10 μ A varken 7.2-8,9-10 μ A yokken	

Tablo 3.29-3.34 arasında MTF 10 ve MTF32 motifleri için yapılan genelleştirilmiş çalışmaların motiflerle karşılaştırılmasından oldukça benzer davranışlar sergiledikleri gözlemlenmiştir. Bu durum motiflerin davranışının belleği oluşturan ağlar tarafından da gösterileceği durumunun modellerimiz tarafından gerçekleştirildiğini göstermiştir.

3.6. Genelleştirilmiş Motif Modelleri Üzerinde Yapılan Çalışmaların Kısa-Dönem Bellek Davranışının İncelenmesi ve Bulgular

Kısa-dönem bellek davranışı gösteren motiflerden MTF8, MTF10, ve MTF35'nin hücre uyartım farklılıkları sonucu kısa-dönem bellek davranışı gösterdiği çalışma şartlarının aynısını bu motiflerin giriş, ara, çıkış hücrelerinin 3-5-8 şeklindeki çoğullanmış durumlarına uygulayarak sonuçlar karşılaştırılmıştır. Tablo 3.35'de görüleceği gibi motiflerin genelleştirilmiş çalışmasının sonucuyla motifin çalışması kısa-dönem bellek davranışı açısından karşılaştırılmıştır.

Karşılaştırmalarda çıkış hücresinde oluşan aksiyon potansiyeli sayısı (AKPS), frekans (AKPSF) ve standart sapma değerleri karşılaştırılmıştır. Tablo 3.35'de aynı zamanda çoklanan hücrelerin sayısının etkisinde karşılaştırılmıştır. Giriş hücrelerinin genellemesinde hücrelere aynı girişler uygulandığında bir hücreye çok sayıda sinaptik giriş olduğundan frekansın fazla yükselmesi sonucu kayıplar oluşmaktadır. Biyolojik ortamlarda girişlerin düşük genlikli çok sayıda olması durumunda motife benzer sonuçları gerçekleştirmektedir. Bu da biyolojik ortamlardaki etkileşimlerde hücrelere akım uygulamasının ötesinde, zayıf fakat pek çok girişin oluşması durumunu modellemiştir.

Kısa-dönem bellek uygulamalarında da motifle motifin içinde bulunduğu küçük ağ yapısının davranışlarının benzer olduğu gözlemlenmiştir.

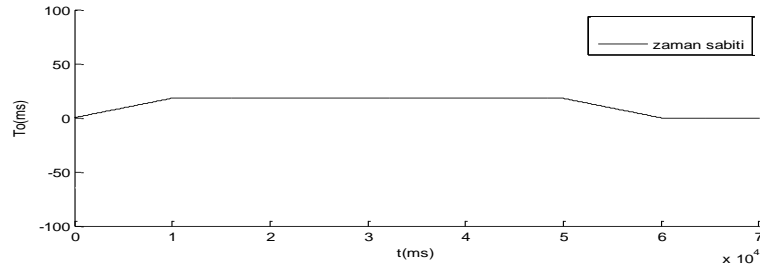
Tablo 3.35. Üç Hücreli Motiflerden MTF8, MTF10, ve MTF35'in Giriş, Ara ve Çıkış Hücrelerinin 3,5,8 Hücrelik Genelleştirilmiş Formunun Kısa-Dönem Bellek Davranışı Gösterdiği Durumlar

MOTİFLER	UYGULANAN DURUM	AKIM (μ A)	AKPS	AKPF(Hz)	STDS	AKIM (μ A)	AKPS	AKPF(Hz)	STDS
MTF8	İİEE	30	9	79	0.99				
GİRİŞ HÜCRE GENELLEME									
MTF8GG_3-H	İİEE	30	10	76	1.2				
MTF8GG_5-H	İİEE	30	8	74	11	20	12	69	1.39
MTF8GG_8-H	İİEE	20	10	88	3.4				
ARA HÜCRE GENELLEME									
MTF8GA_3-H	İİEE	30	11	74	1.35				
MTF8GA_5-H	İİEE	30	7	77	0.64				
MTF8GA_8-H	İİEE	30	11	68	1.5				
ÇIKIŞ HÜCRE GENELLEME									
MTF8GC_3_H	İİEE	30	12	78	1.87				
MTF8GC_5_H	İİEE	30	12	75	1.75				
MTF8GC_8_H	İİEE	30	10	75	1.07				
MTF10	EEEE	30	13	78	1				
GİRİŞ HÜCRE GENELLEME									
MTF10GG_3-H	EEEE	30	11	83	1.4				
MTF10GG_5-H	EEEE	20	9	86	1.1				
MTF10GG_8-H	EEEE	10	8	91	1				
ARA HÜCRE GENELLEME									
MTF10GA_3-H	EEEE	30	8	79	0.8				
MTF10GA_5-H	EEEE	30	8	73	1.2				
MTF10GA_8-H	EEEE	30	7	75	1.7				
ÇIKIŞ HÜCRE GENELLEME									
MTF10GC_3_H	EEEE	30	6	74	1				
MTF10GC_5_H	EEEE	30	7	77	0.78				
MTF10GC_8_H	EEEE	30	8	80	0.69				
MTF35	EEEE	30	10	80	0.78				
GİRİŞ HÜCRE GENELLEME									
MTF35GG_3-H	EEEE	30	8	83	1				
MTF35GG_5-H	EEEE	30	9	89	1.2				
MTF35GG_8-H	EEEE	30	6	91	0.97	10	10	86	1.16
ARA HÜCRE GENELLEME									
MTF35GA_3-H	EEEE	30	7	74	0.8				
MTF35GA_5-H	EEEE	30	6	68	1.17				
MTF35GA_8-H	EEEE	30	7	69	1.75				
ÇIKIŞ HÜCRE GENELLEME									
MTF35GC_3_H	EEEE	30	15	74	0.82				
MTF35GC_5_H	EEEE	30	10	69	1.2				
MTF35GC_8_H	EEEE	30	18	75	5.7				

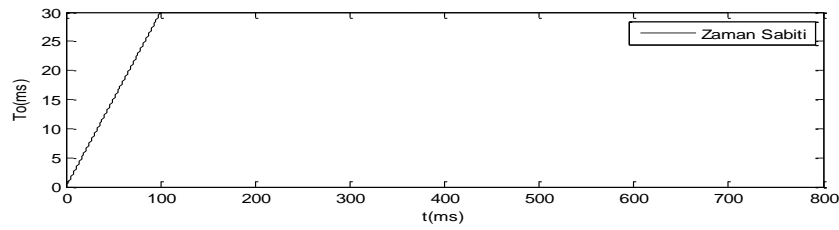
3.7. Kısa- ve Uzun Dönem Bellek Davranışının Spine Büyümesi İle Modellenmesi

Bu çalışmalarda denklem 1.33'de zaman sabiti (τ) spine büyümesinin sinaptik iletişim zaman sabitini değiştirdiği düşünülmüştür. Spine'ler sinaptik bölgeye ardı ardına gelen aksiyon potansiyelleri sonucunda büyümektedir. Bu büyüme kalıcı hale gelirse uzun-dönem sönerse kısa-dönem bellek davranışı gösterdiği düşünülmektedir.

a)



b)



Şekil 3.11. a) Kısa-dönem bellek davranışının sinaptik iletkenlik zaman sabiti değişimi b) Uzun-dönem bellek davranışı için sinaptik iletkenlik zaman sabiti

Bu durum sinaptik bölge zaman sabitiyle modellemeye çalışılmıştır. Şekil 3.10-a'da görüldüğü gibi (τ) büyüyüp-belli bir değerde sabit kalıp-eski haline döndürdüğünde motifte C çıkış hücresinde aksiyon potansiyelleri (τ) ya bağlı olarak başlar devam eder ve sona erer. Bu çalışma zaman sabiti değerinin bir çok düzeyi için gerçekleştirilmiştir. Bu durum spine büyümesi ve küçülmesi görüntülerini gerçeklemek için yapılmıştır. Bu da kısa-dönem bellek davranışdır.

Aynı şekilde Şekil 3.10-b'de görüldüğü gibi (τ) büyüyüp-belli bir değerde sabit kaldığında motif; C çıkış hücresinde aksiyon potansiyelleri (τ) ya bağlı olarak başlar uyarı kesilmesine rağmen sonsuza kadar devam eder. Bu durum spine'lerin kalıcı olması ve uzun-dönem bellek davranışını modeller.

4. SONUÇLAR

Bu tezde, biyolojik bellek yapısını oluşturan, özellikle üç hücrenin çeşitli şekillerde bağlantısından oluşan ağ motiflerinin, çeşitli uyarılar karşısındaki davranışları incelenmiştir.

Tezin ilk bölümlerinde somadan tek bölme alınarak oluşturulan Hodgkin-Huxley modelde DC, AC, düzgün dağılımlı rastlantısal, homojen dağılımlı akım uygulamalarına hücrenin aksiyon potansiyelleri cevabı çalışılarak deneylerde kullanılacak en iyi çalışma şartları belirlenmiştir. Uyarıların alt ve üst belirli eşik değerlerinin olduğu ve bu değerler aralığında hücrenin çalışma bölgesinin bulunduğu çalışılmıştır. Biyolojik hücrelerin veri kodlaması için harici akımların kullanıldığı çalışmamızdaki modeller tarafından doğrulanmıştır.

Hücreler arasındaki kimyasal sinaptik bağlantılar Hodgkin-Huxley'in önerdiği modellerle modellenmiş ve hücrelerin sinaptik uyarı alma durumları değerlendirilmiştir. Sinaptik uyarılarda hücrelerin uyarıcı veya bastırıcı uyarılarının, dışarıdan uygulanan akımın genlik, uygulama süresi, türü vb. birçok faktörün yanı sıra sinaptik bölge tersine çevirme gerilimi, maksimum iletkenlik değeri, zaman sabiti faktörlerine bağlı olduğu gözlemlenmiştir. Kısa uyarılarla harekete geçen bellek sistemlerindeki kodlama mantığını ifade eden düzgün dağılımlı rastlantısal akım uygulamalarıyla bilginin genlik-frekans kodlaması şeklinde saklanabileceği gösterilmiştir. Bununla frekans-bilgi kodlama yöntemi olarak motiflerde bilgi tutulabileceği gösterilmiştir.

Biyolojik ortamlarda bulunan, yayınlanmış olan ve diğer tüm muhtemel motifler üzerinde çeşitli uygulamalar yapılarak uzun- ve kısa dönem bellek davranışları araştırılmıştır. Hangi motiflerin hangi şartlarda bu davranışları sergiledikleri tespit edilerek sınıflandırılmıştır. Böylece bilginin biyolojik ağlarda hangi şartlarda saklandığı konusunda kapsamlı bir çalışma yapılmıştır.

Ağ yapısında bulunan motiflerin davranışlarının belirlenmesi ağın davranışlarını belirlemek için gereklidir yaklaşımdan, özellikle kısa- ve uzun dönem bellek davranışı sergileyen motifler üzerinde belirli bir yöntemle gerçekleştirilen hücre çoğullanarak küçük ağ yapıları oluşturulmuştur. Bu ağ yapılarına motiflere uygulanan deneyler gerçekleştirildiğinde sergiledikleri davranışlar motiflerle karşılaştırılmıştır. Uyarının fazlalığından kaynaklanan kayıplar dışında aynı davranışları sergiledikleri görülmüştür. Bu problem cevap vermeme periyodunun simülasyona katılmasıyla giderilmiştir.

Son zamanlarda biyolojik deneylerden elde edilen elektron mikroskop resimlerinde, öğrenmenin sinaptik bölgedeki özel spine yapılarıyla ilgili olabileceği düşüncesi, tezin son bölümünde modellenmiştir. Çalışmamızda bellek ve biyolojik bilgi saklamanın spine büyümesiyle doğrudan ilgili olduğu tezi, bu büyümenin sinaptik iletkenlik zaman sabitini büyüttüğü şeklinde yorumlanmıştır. Çalışmalarda, bir motifte Flip-Flop tarzında birbirini etkileyen iki hücre olduğu durumda ya da bir döngü olduğu durumda spine'ler büyüüp kalıcı olduğunda uzun, büyüüp küçüldüğünde ise kısa-dönem bellek davranışı sergilediği görülmüştür.

5. ÖNERİLER

Tez; içeriği itibariyle bir çok parametrenin etkili olduğu bir alanı incelediğinden hücreler sadece somanın tek bölmesi şeklinde modellenmiştir. Daha kapsamlı çalışmalarda bölme sayısı daha fazla yapılarak, dentrit bölmeleri çalışmaya dahil edilebilir. Çalışmamıza, soma bölmelerinde kalsiyum iyon kanalları bulunmadığından katılmamıştır. Dentritlerin dahil olduğu bir modelde kalsiyum kanalları da bulunacaktır, bu kanallar yapılan bir çok çalışmada hücrenin kendiliğinden ateşleyerek aksiyon potansiyeli üretmelerine sebep olmaktadır. Kalsiyum iyon kanallarının içinde bulunduğu bir bellek modeli bellekteki verilerin uyarı olmadan hatırlanması durumunu modellemede yardımcı olacağı kanaati oluşmuştur. Ayrıca modele dentritlerin dahil olması daha gerçekçi bir hücre modeli ve sinaptik bağ, ağ motifi ve biyolojik sinir ağları oluşturulabilir. Model daha kapsamlı hale getirildiğinde iyon kanal değerleri, iyon çözünürlükleri dahil edilerek farklı yapıdaki hücre ve ağ yapıları yorumlanabilir. Farklı motiflerin bir arada bulunduğu çok daha kapsamlı ağ ortamları oluşturularak daha gerçekçi biyolojik ağ ortamları tasarlanabilir.

Ayrıca spine büyümelerinin etkileri biyolojik çalışmalardan yorumlanarak daha net bir model ortaya konulabilir ve tezde değerlendirilen yorumun biyolojik gerçeklikle daha kabul görür bir analizi ortaya konulabilir.

6. KAYNAKLAR

1. Gordon, E., Integrative Neuroscience, Taylor & Francis E-Library, 2005.
2. Weller, W. L., Nervous System 1 – Neurons And Glia, 2000.
3. Gerstner, W. ve Kistler, W.M., Spiking Neuron Models, Cambridge University Press, 2002.
4. Kandel, E.R., Schwartz, J.H. ve Jessell T.M., Principles of Neural Science, Fourth Edition, McGraw-Hill, New York, 5-6, 2000.
5. Malmivuo, J. ve Plonsey, R., Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields, Oxford University Press, 1995.
6. Raicu, V. ve Popescu, A., Integrated Molecular and Cellular Biophysics, Springer Science + Business Media B.V., 2008.
7. Borda, J.T., Electroneurobiologia, 2004.
8. Dayan, P. ve Abbott, L.F., Theoretical Neuroscience, file:///E:/Media_folder/Books/books.pdox.net/Physics/Theoretical_Neuroscience/TOC.htm 6,7, 2002.
9. Rattay, F., Simulation of Extracellularly Recorded Activities from Small Nerve Formations in the Brain, 2003.
10. Pehlivan, F., Biyofizik, 1997.
11. Izhikevich, E.M, Dynamical Systems in Neuroscience, The MIT Press Cambridge, London, 16-17, 2007.
12. Jackson, M.B., Molecular and Cellular Biophysics, University of Wisconsin Medical School Cambridge University Press, 2006.
13. Trappenberg, T.P., Fundamentals of Computational Neuroscience, Oxford University Press, 2002.
14. Ashcroft, F.M., Ion Channels and Disease, California 92101-4495, USA, 2000.
15. Triggle, D.J., Gopalakrishnan, M., Rampe, D., ve Zheng, W., Voltage-Gated Ion Channels as Drug Targets, 2006.
16. Chung, S.H., Andersen, O.S. ve Krishnamurthy, V., Biological and Medical Physics Biomedical Engineering, Springer Science Business Media, 2007.

17. Weiss, T.F., Cellular Biophysics, Massachusetts Institute of Technology, Second Printing, 1997.
18. Schutter, E.D., Computational Modeling Methods for Neuroscientists, The MIT Press Cambridge, Massachusetts, London, England, 2010.
19. Kandel, E.R., Schwartz, J.H. ve Jessel, T.M., Principles of Neural Science, 1991.
20. Purves, D., Fitzpatrick, D., Williams, S.M. ve Augustine, G.J., Neuro Science, Second Edition, 2001.
21. Arbib, M.A., The Handbook of Brain Theory and Neural Network, Second Edition 2003.
22. Keener, J. ve Sneyd, J., Mathematical Physiology, Second Edition, 2009.
23. Wang, J., Jianming G.J. ve Fei, X., Two-Parameters Hopf Bifurcation in The Hodgkin–Huxley Model, 23 (2005) 973–980.
24. Schachinger, D., Simulation of Extracellularly Recorded Activities from Small Nerve Formations in the Brain, Thesis, Wien, Mai 2003.
25. Bower, J.M. ve Beeman, D., The Book of GENESIS, Exploring Realistic Neural Models with The General Neural Simulation System, 2003.
26. Li, C.G., Functions of Neuronal Network Motifs, Physical Review E 78, 037101 (2008).
27. Junker, B.H. ve Schreiber, F., Analysis of Biological Networks, 2008.
28. Halmes, G., Biological Network Modelling, Doctoral thesis Swedish University of Agricultural Sciences Uppsala, 2007.
29. Prill, R.J, Iglesias, P.A. ve Levchenko, A., Dynamic Properties of Network Motifs Contribute to Biological Network Organization, Plos Biol, (2005).
30. Kashtan, N., Itzkovitz, S., Milo R. ve Alon, U., Network Motifs in Biological Networks Roles and Generalizations, Arxiv Q-Bio.,0312019 (2003).
31. Dong, C.Y., Lim, J., Nam, Y. ve Cho, K.H., Systematic Analysis of Synchronized Oscillatory Neuronal Networks Reveals an Enrichment for Coupled Direct and Indirect Feedback Motifs, Bioinformatics, 25, 13 (2009), 1680–1685.
32. Paplinski, A.P. ve Gustafsson, L., Introduction to Computational Neuroscience Learning and Self-Organization, Intro. Comp. Neurosci., 2004.
33. Keleş, E. ve Çepni S., Beyin ve Öğrenme, Journal of Turkish Science, (2006).

34. Han, Z., Vondriska, T.M., Yang, L., Maclellan, W.R., Weissa, J.N. ve Qu, Z., Signal Transduction Network Motifs and Biological Memory, Journal of Theoretical Biology 246 (2007) 755–761.
35. Sourdet, V. ve Debanne, D., The Role Of Dendritic Filtering in Associative Long-Term Synaptic Plasticity, Published by Cold Spring Harbor Laboratory Press, (2009).
36. Roo, M.D., Klauser, P., Garcia, P.M., Pogia, L. ve Muller, D., Spine Dynamics and Synapse Remodeling During LTP and Memory Processes, Progress in Brain Research, 169, (2008), Elsevier B.V.
37. Knott, G.W., Holtmaat, A., Wilbrecht, L., Welker, E. ve Svoboda, K., Spine Growth Precedes Synapse Formation in The Adult Neocortex in Vivo, Nature Neuroscience 9, (2006).
38. Toni, N., Teng, E.M., Bushong, E.A., Aimone, J.B., Zhao, C., Consiglio, A., Praag, H.V., Martone, M.E., Ellisman, M.H. ve Gage, F.H., Synapse Formation on Neurons Born in The Adult Hippocampus, Nature Publishing Group, 10 1038 1908 (2007).
39. Holtmaat, A., Wilbrecht, L., Knott, G.W., Welker, E. ve Karel S., Experience-Dependent and Cell-Type-Specific Spine Growth in the Neocortex, 441-22, (2006).
40. Lamprecht, R. ve Ledoux, J., Structural Plasticity and Memory, Center for Neural Science, New York University, 5 (2004).
41. Yasumatsu, N., Matsuzaki, M., Miyazaki, T., Noguchi, J., ve Kasai, H., Principles of Long-Term Dynamics of Dendritic Spines, The Journal of Neuroscience, (2008) 13592–13608.
42. Bailey, C.H. ve Kandel, E.R., Synaptic Remodeling, Synaptic Growth and The Storage of Long-Term Memory in Aplysia, Elsevier B.V. (2008).
43. Jennifer, Bourne, J. ve Harris, K.M., Do Thin Spines Learn to be Mushroom Spines that Remember? Current Opinion in Neurobiology, (2007), 17 381.
44. Holtmaat, A. ve Svoboda, K., Experience-Dependent Structural Synaptic Plasticity in the Mammalian Brain, Macmillan Publishers Limited, (2009).
45. Özkaner V., Beyincik Purkinje Nöronlarında Bulunan Sodyum Kanal Akımları İçin Geliştirilen Bir Markov Modeli, Doktora Tezi, KTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2005.
46. Boccaletti, S., Latorab, V., Morenod, Y., Chavezf, M. ve Hwanga, D.U., Complex Networks Structure and Dynamics, Physics Reports 424 175-308, 2006.
47. Arenas, A., Guiler, A.D., Kurths, J., Morenob Y. ve Zhoug, C., Synchronization in Complex Networks, Physics Reports 469 93-153 2008.
48. Sutton, G., From Neurophysiology to Psychopharmacology Brain and Behaviour,

- University of Derby Lecture Notes, 2005.
49. Kaiser, T.F. ve Peters, F.J., Synaptic Plasticity, Nova Science Publishers, New York, 2009.
 50. Kim, J.R., Yoon, Y. ve Cho, K.H., Coupled Feedback Loops Form Dynamic Motifs of Cellular Networks, *Biophysical Journal* 94 (2008) 359–365
 51. Milo, R., Shen, O.S., Itzkovitz, S., Kashtan, N., Chklovskii, D. ve Alon U, Network Motifs Simple Building Blocks of Complex Networks. *Science*, 298 (2002) 824-827.
 52. Bassett, D.S., ve Bullmore, E., Small-World Brain Networks, *Neuroscientist*, (2006) 512-523.
 53. Kashtan, N., Itzkovitz, S. ve Milo, R., Topological Generalizations of Network Motifs, *Physical Review E*, 70 031909 (2004).
 54. Alon, U., Network Motifs Theory and Experimental Approaches, *Nature Reviews Genetics*, 450-461, (2007).
 55. Sporns, O ve Kotter, R., Motifs in Brain Networks. *PLoS Biol*, (2004).
 56. Yang, H., Zhao, F., Zhuo, Y., Wu, X. ve Li, Z., Dynamical Characteristics of a Hodgkin-Huxley Neuron, (2002).
 57. Lee, S.G. ve Kim, S., Parameter dependence of stochastic resonance in the stochastic Hodgkin-Huxley Neuron, (1999).
 58. Arcas, B.A., Fairhall, A., Bialek W., Computation in a Single Neuron, Hodgkin and Huxley Revisited, NEC Research Institute and Department of Molecular Biology, (2003).
 59. Malmivuo, J. ve Plonse, R., Bioelectromagnetism, Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic, New York Oxford University, (1995).
 60. Song, S., Sjöström, P.J., Reigl, M., Nelson S., ve Chklovskii D.B., Highly Nonrandom Features of Synaptic Connectivity in Local Cortical Circuits. *PLoS Biol* (2005).
 61. Heinz K., ve Stefan H., Motifs, Algebraic Connectivity And Computational Performance Of Two Data-Based Cortical Circuit Templates, *International Workshop on Computational Systems Biology*, (2009).
 62. Cornelia, I.B. ve Eve, M., From the Connectome to Brain Function, *Nature America*, (2013).
 63. Kristen, M.H., John, C.F., ve Linnaea, O., Structural Changes at Dendritic Spine Synapses During Long-Term Potentiation, *Phil. Trans. R. Soc. Lond.*, 358 (2003) 745-748.

64. Menahem, S., Dendritic Spines And Long-Term Plasticity, (2005).
65. Mark, M., Steven, A.S. ve Eric R.K., Synapses and Memory Storage, Cold Spring Harb Perspect Biol, (2012).
66. Elodie, B.J., Sabrina, D. ve Serge L., Brain Plasticity Mechanisms and Memory, A Party of Four Neuroscientist, 13 492 (2007).
67. <http://kin450-neurophysiology.wikispaces.com/Synaptic+Transmission> 06.10.2013
68. http://members.comu.edu.tr/boraugurlu/courses/bm307/content/week2/hafta2_b.pdf
6.10.2013
69. <http://elektronikmerkezi.org/2006/08/page/2/> 06.10.2013
70. http://en.wikipedia.org/wiki/Neural_coding 06.10.2013
71. <http://www.cns.nyu.edu/~david/courses/perception/lecturenotes/pitch/pitch.html>
06.10.2013
72. http://en.wikipedia.org/wiki/Working_memory 06.10.2013
73. http://en.wikipedia.org/wiki/Associative_memory 06.10.2013

ÖZGEÇMİŞ

1972 yılında Trabzon'un Yomra ilçesinde doğdu. İlköğrenimini Trabzon Gülbahar Hatun ve Yokuşlu köyünde, orta ve lise öğrenimini Trabzon Fatih Orta Okulu ve Lisesinde tamamladı. 1993 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Elektronik Mühendisliği Bölümünden mezun oldu. 1996 yılında Gazi Üniversitesi Elektronik-Bilgisayar Eğitimi Bölümünde yüksek lisans çalışmalarına başladı. 1996 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Ordu Meslek Yüksek Okulunda Öğretim Görevlisi olarak göreve başladı. 1999 yılında yüksek lisans çalışmalarını tamamladı. 2001 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Elektrik-Elektronik Anabilim dalında doktora çalışmalarına başladı. Evli ve dört çocuk babası olup, İngilizce bilmektedir.