

**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**NÖRONAL CHIMERA: BİYOLOJİK OSİLATÖR POPÜLASYONLARINDA**  
**SPONTAN SİMETRİ KIRILIMININ İNCELENMESİ**

**ELEKTRİK-ELEKTRONİK MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

**DOKTORA TEZİ**

**ALİ ÇALIM**

**EYLÜL 2019**

**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**NÖRONAL CHIMERA: BİYOLOJİK OSİLATÖR POPÜLASYONLARINDA**  
**SPONTAN SİMETRİ KIRILIMININ İNCELENMESİ**

**ELEKTRİK-ELEKTRONİK MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

**DOKTORA TEZİ**

**Ali ÇALIM**

**DANIŞMAN: Doç. Dr. Muhammet UZUNTARLA**

**ZONGULDAK**

**Eylül 2019**

**KABUL:**

Ali ÇALIM tarafından hazırlanan “Nöronal Chimera: Biyolojik Osilatör Popülasyonlarında Spontan Simetri Kırılımının İncelenmesi” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir.  
16/09/2019

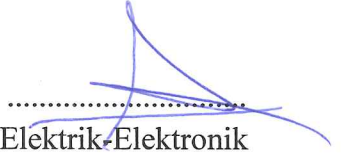
**Danışman:** Doç. Dr. Muhammet UZUNTARLA

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü



**Üye:** Prof. Dr. Kemal POLAT

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü



**Üye:** Doç. Dr. Rıfat HACIOĞLU

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü



**Üye:** Doç. Dr. İlker TÜRKER

Karabük Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü



**Üye:** Dr. Öğr. Üyesi Hakan KAYA

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü



**ONAY:**

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. ....../...../2019



Prof. Dr. Ahmet ÖZARSLAN  
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

*“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”*

  
Ali ÇALIM

## ÖZET

Doktora Tezi

### NÖRONAL CHIMERA: BİYOLOJİK OSİLATÖR POPÜLASYONLARINDA SPONTAN SİMETRİ KIRILIMININ İNCELENMESİ

Ali ÇALIM

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Elektrik–Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Muhammet UZUNTARLA

Eylül 2019, 109 sayfa

Chimera durumları, dinamik sistem popülasyonlarında hem uyumlu senkron hem de uyumsuz asenkron grupların aynı anda bir arada bulunması şeklinde ortaya çıkan simetriyi kıran karmaşık uzay–zamansal örüntülerdir. Bu çalışmada, öncelikle kimyasal sinapslar ile birbirine bağlı tip I Morris–Lecar nöronlarının lokal olmayan ağlarında chimera durumlarının ortaya çıkışı incelenmektedir. Morris–Lecar modeli, gerçek sinir sistemlerinde meydana gelen elektriksel aktiviteyi tanımlamak için biyofiziksel olarak uygun kontrol parametreleri sağladığından, bu bakış açısıyla daha önceki chimera çalışmalarına kıyasla daha gerçekçi bir nöronal modelleme çerçevesi oluşturulmaktadır. Sistematik olarak dinamik davranış geçişleri araştırılırken uyarılabilirlik seviyesine ve lokal olmayan ağda bağlantı özelliklerine bağlı olarak chimera durumlarının yanında farklı senkronizasyon türlerinin ortaya çıktığı görülmektedir. Ayrıca, asenkron durumlar, gezinen dalgalar, chimeralar, senkron durumlar ve genlik ölümü durumları arasındaki geçişler ilgili parametre alanlarında haritalandırılmaktadır. Elde edilen sonuçlar, chimera durumlarının oluşmasında başlangıç durumlarındaki rastgelelikten başka osilatör rejimdeki nöronların nispeten düşük uyarılabilirliklerine ve orta şiddette bir ağ etkileşim yoğunluğuna ihtiyaç duyulduğunu göstermiştir. Bu durumun zengin dinamik davranış

## ÖZET (devam ediyor)

çeşitliliği için de gerekli anahtar bir koşul olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca ilgili parametre uzayındaki senkronizasyon bölgesi sınırında chimera davranışında ilgi çekici çoklu chimera durumları gözlenmiştir. Dopamin nöronları gibi beyinde senkronizasyon dengesini sağlayan nöronlar tip I uyarılabilirlik gösterebilmekte ve bu dengenin bozulmaması için uyarılabilirlik seviyesi, dengeli uyartım aktivasyonu gibi faktörlerin korunması hayati önem arz etmektedir. Bu sebeple, chimera durumlarının nöronal ortamda ortaya çıkmasına neden olan biyolojik koşulların daha iyi anlaşılmasına bu tez çalışması ile önemli bir katkı sağlandığı düşünülmektedir.

Bu çalışmada ayrıca gerçek beyin konnektomunda olduğu gibi hibrit bir sinaptik yapıyı oluşturan hem elektriksel hem de kimyasal sinapslarla birleştirilmiş bir Morris–Lecar nöron popülasyonunda chimera durumlarının ortaya çıkışı araştırılmaktadır. Chimera ve gezinen dalgalar gibi ilginç dinamik davranışların böyle bir hibrit bağlı sinir sisteminde de var olduğu gösterilmektedir. Kimyasal ve elektriksel sinapsların bağlantı yoğunluklarının, chimera ve farklı senkronize durumlarının (yani asenkron, gezinen dalga ve senkron) özelliklerini nasıl etkilediği analiz edilmektedir. Ek olarak, kimyasal sinaps popülasyon büyüklüğü artırıldığında, chimera durumları için söz konusu bölgenin ötesinde yeni ve ilginç bir kaotik dinamik davranışın ortaya çıktığı gösterilmektedir. Bu, kaotik genlik chimera durumu olarak adlandırılan, farklı genliğe sahip iki farklı senkronize durum ve uyumsuz senkronize olmayan bir durumun birlikte bulunması ile karakterize edilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Chimera durumu, Morris–Lecar, tip I uyarılabilirlik, hibrit sinapslar

**Bilim Kodu:** 609.01.04

## **ABSTRACT**

**Ph. D. Thesis**

### **NEURONAL CHIMERA: INVESTIGATION OF SPONTANEOUS SYMMETRY BREAKING IN BIOLOGICAL OSCILLATOR POPULATIONS**

**Ali ÇALIM**

**Zonguldak Bülent Ecevit University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Electrical Electronics Engineering**

**Thesis Advisor: Assoc. Prof. Dr. Muhammet UZUNTARLA  
September 2019, 109 pages**

Chimera states are symmetry breaking complex spatiotemporal patterns that emerge as coexistence of both coherent synchronized and incoherent desynchronized groups of coupled dynamical systems. Here, we investigate the emergence of chimera states in nonlocal networks of type I Morris–Lecar neurons coupled via chemical synapses. This constitutes a more realistic neuronal modeling framework than previous studies of chimera states, since the Morris–Lecar model provides biophysically more relevant control parameters to describe the activity in actual neural systems. We explore systematically the transitions of dynamic behavior and find that different types of synchrony as well as chimera states appear depending on the excitability level and nonlocal network features. Furthermore, we map the transitions between incoherent states, traveling waves, chimeras, coherent states, and global amplitude death in the parameter space of interest. The obtained results have showed that, besides randomness in initial conditions, the relatively low excitability of the neurons in the oscillatory regime and a moderately high network interaction density are needed for the emergence of chimera states. It is understood that this is also a key condition for rich diversity of dynamical behavior. In addition, interesting

## **ABSTRACT (continued)**

multichimera states are observed in the chimera behavior at the boundary of the synchronization region in the parameter space of interest. Neurons that provide synchronization balance in the brain, such as dopamine neurons, can exhibit type I excitability, and it is vital to maintain factors such as level of excitability, balanced excitation activation to prevent this balance from deteriorating. For this reason, it is thought that this thesis has made an important contribution to a better understanding of the biological conditions giving rise to the emergence of chimera states in neural medium.

Here we also study the emergence of chimera states, in a population of Morris–Lecar neurons which are coupled by both electrical and chemical synapses, constituting a hybrid synaptic architecture, as in actual brain connectivity. We demonstrate that peculiar dynamical behaviors, including chimera and traveling waves, exist in such a hybrid coupled neural system. We then analyze how the relative abundance of chemical and electrical synapses affects the features of chimera and different synchrony states (i.e. incoherent, traveling wave and coherent). Additionally, we show that, when the relative population of chemical synapses increases further, a new intriguing chaotic dynamical behavior appears above the region for chimera states. This is characterized by the coexistence of two distinct synchronized states with different amplitude, and an unsynchronized state, that we denote as a chaotic amplitude chimera.

**Keywords:** Chimera state, Morris–Lecar, type I excitability, hybrid synapses

**Science Code:** 609.01.04



## TEŞEKKÜR

Yükseköğrenimim boyunca yaşadığım deneyimler öğrenmenin kıymetini benliğimde hissederek güçlük çekmek ile kolayına kaçmamak arasındaki farkı anlamama fırsat verdi. Tabii bu deneyimler sadece okulla da sınırlı değildi. Bu süreçte doğal olarak pek çok problem ile karşılaştım fakat sahip olduklarım bana bunların bir şekilde üstesinden gelmeme yardımcı oldu. Bu yüzden elimden geldiğince onlara olan içten takdir ve teşekkürlerimi ifade etmek isterim.

Öncelikle, çalışmalarımın her aşamasında yeni fikirlerle bana yol gösteren, her türlü konuda yardım ve tavsiyeleriyle beni sürekli cesaretlendirerek kendi fikirlerimi keşfetmeme aracı olan çok değerli danışman hocam Doç. Dr. Muhammet UZUNTARLA'ya teşekkür ederim. Ayrıca katkılarıyla ve ufuk açıcı tavsiyeleriyle tezimin şekillenmesine yardımcı olan kıymetli hocam Prof. Dr. Mahmut ÖZER'e de teşekkürü borç bilirim. Ortak çalışmalarımızda verimli ve üretken tartışmalar ile bir eserimizin ortaya çıkmasına destek olan Prof. Dr. Philipp Hövel'e teşekkür ederim. Ayrıca tez jüri üyeleri Prof. Dr. Kemal POLAT'a, Doç. Dr. Rıfat HACIOĞLU'na, Doç. Dr. İlker TÜRKER'e ve Dr. Öğr. Üyesi Hakan KAYA'ya yapıcı tartışma ve yorumlarından dolayı şükranlarımı sunarım.

Bunun yanında, bu tez ile ilgili yaptığım çalışmalarımı TÜBİTAK-2214/A programıyla finansal olarak cömertçe destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)'na teşekkür ederim. Bu vesileyle araştırmalarımı gerçekleştirme fırsatı bulduğum Granada Üniversitesine konukseverliğinden ve Institute Carlos I for Theoretical and Computational Physics'de sağladığı tüm imkânlardan dolayı minnettarlığımı belirtmek isterim.

İspanya'da yürütülen ortak projemizde verdiği destekler ve paylaştığı tecrübeleriyle yaptığı danışmanlık için Prof. Dr. Joaquin J. Torres'e özel teşekkürlerimi sunarım. Orada karşılaştığım güler yüzlü insanların hepsine – Jose Martin, Ruben H. Gutierrez, Prof. Dr. Francisco De los Santos, Prof. Dr. Pablo Hurtado ve özellikle Prof. Dr. Miguel A. Munoz'a teşekkür ederim.

## **TEŞEKKÜR (devam ediyor)**

Son olarak, tüm aile üyelerime, anneme, babama, kayınvalideme ve kayınpederime koşulsuz sevgi, ilgi ve destekleri için teşekkür etmek istiyorum. Bu noktaya gelmeyi başarırken bana sabreden sevgili eşime ve oğluma teşekkür ederim.



## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL .....	ii
ÖZET .....	iii
ABSTRACT .....	v
TEŞEKKÜR .....	vii
İÇİNDEKİLER.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xv
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	xvii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xix
BÖLÜM 1 GİRİŞ .....	1
BÖLÜM 2 GENEL BİLGİLER .....	9
2.1 DİNAMİK SİSTEMLER VE SİNİRBİLİM.....	9
2.1.1 Dinamik Sistemlerin Temelleri .....	11
2.1.2 Faz Portreleri ve Dallarınmalar .....	12
2.1.3 Uyarılabilir ve Osilatör Sistemler .....	21
2.1.4 Dinamik Sistemlerde Kararlılık ve Çok Kararlılık .....	23
2.2 NÖRON VE DİNAMİK YAPISI .....	26
2.2.1 Nöron Elektrofizyolojisi .....	27
2.2.2 Nöronlarda Uyarılabilirlik .....	37
2.2.3 Sinapslar ve Fonksiyonları, Sinaptik Bağlantı Şekilleri .....	38
BÖLÜM 3 NÖRON MODELLERİ VE ÖLÇEKLEME METOTLARI .....	43

## İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

Sayfa

3.1 NÖRON MODELİ .....	43
3.1.1 Morris–Lecar Nöron Modeli .....	43
3.1.2 Lokal Olmayan Ağ Topolojisi .....	46
3.1.3 Elektriksel Sinaps Modeli .....	50
3.1.5 Ortalama Ateşleme Frekansının Hesaplanması .....	50
3.1.6 Uyumsuzluk Şiddetinin Hesaplanması .....	50
BÖLÜM 4 TİP I MORRİS–LECAR NÖRON POPÜLASYONLARINDA CHIMERA DURUMU .....	53
4.1 TİP I MORRİS–LECAR NÖRON MODELİNİN DALLANMA ANALİZİ .....	55
4.2 UYARILABİLİRLİK ŞİDDETİNİN ETKİSİYLE CHIMERA DURUMUNUN ORTAYA ÇIKIŞI.....	58
4.3 UYARILABİLİRLİK ŞİDDETİNİN POPÜLASYON DAVRANIŞINA ETKİSİ.....	60
4.4 BAĞLANTI UZAKLIĞININ POPÜLASYON DAVRANIŞINA ETKİSİ.....	61
4.4.1 Bağlantı Uzaklığı ve Uyumsuzluk Şiddeti.....	61
4.4.2 Farklı Uyarılabilirliklerde Bağlantı Uzaklığının Fonksiyonu Olarak Uyumsuzluk Şiddetinin Değişimi .....	63
4.4.3 Sistemin Dinamik Davranışına Uyarılabilirlik ve Bağlantı Uzaklığının Ortak Etkisi .....	65
4.4.4 Sistem Davranışına Bağlantı Uzaklığı ve Sinaptik Kuplaj Şiddetinin Ortak Etkisi	67
4.4.5 Çoklu Chimera Durumunun İncelenmesi .....	68
4.5 TARTIŞMA.....	72
BÖLÜM 5 HİBRİT BAĞLI NÖRON POPÜLASYONUNDA CHIMERA DURUMU .....	75
5.1 HİBRİT BAĞLI NÖRON POPÜLASYONUNUN OLUŞTURULMASI.....	75

## İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

Sayfa

5.2 HİBRİT SİNAPSLARLA BAĞLI NÖRON POPULASYONUNDA CHIMERA DURUMUNUN ORTAYA ÇIKIŞI .....	77
5.3 HİBRİT BAĞLANTI YOĞUNLUĞU VE SİSTEMİN DİNAMİK DAVRANIŞI .....	79
5.4 FARKLI KİMYASAL SİNAPS YOĞUNLUKLARINDA $R$ VE $g_e$ ETKİSİ.....	81
5.5 FARKLI KİMYASAL SİNAPS YOĞUNLUKLARINDA $R$ VE $g_c$ ETKİSİ.....	83
5.6 KAOTİK GENLİK CHIMERASI DURUMUNUN İNCELENMESİ.....	85
5.7 TARTIŞMA.....	87
BÖLÜM 6 SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	91
KAYNAKLAR.....	95
ÖZGEÇMİŞ .....	109



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1 Sürekli zamanlı bir sistemin örnek yörüngeleri (Kuznetsov 1998). ....	12
Şekil 2.2 Sürekli zamanlı bir sisteme ait örnek bir döngü (Kuznetsov 1998).....	13
Şekil 2.3 Düzlemde hiperbolik denge noktalarının topolojik sınıflandırılması (Kuznetsov 1998).....	15
Şekil 2.4 a) Eyer düğümü dallanma ve b) transkritik dallanma portreleri (Xie 2015).....	17
Şekil 2.5 a) Süperkritik pitchfork dallanma, b) Subkritik pitchfork dallanma gösterimi (Xie 2015).....	18
Şekil 2.6 İki boyutlu sistemin faz düzlemindeki yörüngeleri (Xie 2015). ....	19
Şekil 2.7 Fitzhugh–Nagumo nöronuna uygulanan akımın $I = 0.15$ değeri için sıfır değişim eğrileri (nullcline) ve uyarılabilirliği gösteren faz–düzlem gösterimi. ....	22
Şekil 2.8 Durum uzayında enerji seviyeleri ve sistemin kararlılığı. A) itici (solda) ve çekici (sağda), B) sığ (solda) ve derin çekici (sağda), C) çok sayıdaki çekicinin varlığında çok kararlılığı gösterir (Ros et al. 2014). ....	25
Şekil 2.9 Nöronun en temel yapısı (URL–1).....	27
Şekil 2.10 Tipik sinir hücrelerinin çizimleri: A) Serebellar Purkinje Hücresi, B) Kedi Omuriliğinde Alfa Motor Nöronu, C) Sıçanda Neostriatal Çatalı Nöron ve D) Çekirgede Aksonsuz Aranöron (Segev 1998). ....	29
Şekil 2.11 Tipik bir motor nöronun yapısı (URL–2). ....	30
Şekil 2.12 Hücre membranının moleküler yapısı (URL–3). ....	31
Şekil 2.13 Hücre membranında sodyum ve potasyum kanalları (URL–4). ....	32
Şekil 2.14 Membran dinlenme potansiyeli (URL–5).....	33
Şekil 2.15 Aksiyon potansiyelinin tüm evreleri. ....	36
Şekil 2.16 a) Tip I ve b) Tip II nöronlar için frekans–uyartım ilişkileri (URL–6).....	37
Şekil 2.17 Sinaptik bağlantıları çeşitleri (URL–7).....	39
Şekil 2.18 Elektriksel sinapsların genel yapısı (URL–8). ....	40
Şekil 2.19 Kimyasal sinapsların temel yapısı (URL–9). ....	42
Şekil 3.1 Morris–Lecar nöronunun elektriksel eşdeğer devresi (Morris and Lecar 1981). ....	44
Şekil 3.2 Çizelge 3.2’deki değerlere göre Morris–Lecar nöronunda ortaya çıkan a) Hopf ve b) SNIC dallanmaları (Moye and Diekman 2018). ....	46
Şekil 3.3 Temsili olarak çizilen lokal olmayan ağ yapısı. Popülasyondaki nöron sayısı $N = 14$ olarak düşünülmüştür. ....	47
Şekil 3.4 Tsodyks–Markram sinaps modelindeki matematiksel ifadelerin biyofiziksel karşılıklarını gösteren iki nöron ve aralarındaki sinaps boşluğundaki olaylar.....	48

## ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 4.1 Harici bias akımının bir fonksiyonu olarak a) Morris–Lecar nöronunun dallanma diyagramı ve b) bu dallanma diyagramına eşdeğer ateşleme frekansı tepkisi. ....	56
Şekil 4.2 Uyarılabilirlik seviyesinin chimera durumunun ortaya çıkması üzerindeki etkisi. ..	58
Şekil 4.3 Uyarılabilirlik seviyesinin bir fonksiyonu olarak uyumsuzluk şiddeti ( $SI$ ). ....	61
Şekil 4.4 $r$ parametresinin fonksiyonu olarak uyumsuzluk şiddeti ( $SI$ ). ....	62
Şekil 4.5 Farklı uyarılabilirlik seviyelerinde $SI-r$ fonksiyonlarının gösterimi. ....	64
Şekil 4.6 Uyarılabilirlik seviyesinin ve bağlantı uzaklığının dinamik sistem davranışı üzerine parametrik etkilerinin haritalanması. ....	66
Şekil 4.7 $r-g$ düzleminde dinamik sistem davranışının haritalanması. ....	67
Şekil 4.8 Ağ parametrelerinin değişimi ile çoklu chimera durumunun ortaya çıkışı. ....	69
Şekil 4.9 $r$ ve $g$ parametrelerinin çoklu chimera davranışlarına sistematik etkisi. ....	71
Şekil 5.1 Temsili bir hibrit bağlantı şemasının gösterimi. ....	75
Şekil 5.2 Hibrit bağlı nöron popülasyonunda farklı dinamik davranışların ortaya çıkışı. Kimyasal bağlantı sayıları A) $S = 5$ , B) $S = 125$ , C) $S = 250$ ve D) $S = 350$ şeklinde, diğer parametre değerleri ise $R = 100$ , $g_c = 10^{-2}$ mS/cm <sup>2</sup> , $g_e = 10^{-7}$ mS/cm <sup>2</sup> , $I_0 = 10$ µA/cm <sup>2</sup> olarak ayarlanmıştır. ....	78
Şekil 5.3 $R-S$ parametre uzayında farklı $g_e$ seviyelerinde dinamik davranış faz diyagramları. A) $g_e = 10^{-7}$ mS/cm <sup>2</sup> , B) $g_e = 10^{-6}$ mS/cm <sup>2</sup> ve C) $g_e = 10^{-5}$ mS/cm <sup>2</sup> şeklindedir. ....	80
Şekil 5.4 Farklı $S$ seviyeleri için $R-g_e$ parametre uzayında hibrit bağlı popülasyonlara ait dinamik davranış faz diyagramları. Kimyasal bağlantı sayıları A) $S=5$ , B) $S=100$ , C) $S=150$ , D) $S=200$ , E) $S=250$ ve F) $S=300$ şeklinde ayarlanmıştır. ....	82
Şekil 5.5 Farklı $S$ seviyeleri için $R-g_c$ parametre uzayında hibrit bağlı popülasyonlara ait dinamik davranış faz diyagramları. Kimyasal bağlantı sayıları A) $S=5$ , B) $S=100$ , C) $S=200$ ve D) $S=300$ şeklinde ayarlanmıştır. ....	83
Şekil 5.6 Yüksek kimyasal ağ etkileşiminin artan seviyelerinde temsili nöron popülasyonu davranışları. ....	86
Şekil 5.7 Kaotik genlik chimera durumu gösterimi. ....	87



## ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Çizelge 3.1 Morris–Lecar denklemlerindeki parameter ve tanımları. ....	45
Çizelge 3.2 M–L modelinde Hopf ve SNIC dallanma parametreleri.....	46
Çizelge 4.1 Morris–Lecar nöronunda SNIC dallanma ile tip I uyarılabilirlik parametreleri ...	54





## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

### SİMGELER

$C$	: Membran kapasitansı
$V$	: Membran Potansiyeli
$SI$	: Uyumsuzluk Şiddeti
$I_{Ca}$	: Kalsiyum akımı
$I_K$	: Potasyum akımı
$I_L$	: Kaçak akımlar
$E_{Ca}$	: Kalsiyum iyonları ters denge potansiyeli
$E_K$	: Potasyum iyonları ters denge potansiyeli
$E_L$	: Kaçak iyonlara ait ters denge potansiyeli
$w$	: Kalsiyum iyon kanal kapıları aktivasyon değişkeni
$m$	: Potasyum iyon kanal kapıları aktivasyon değişkeni
$I_0$	: Nörona dışarıdan uygulanan akım
$I_{syn}$	: Sinaptik akım
$E_{rev}$	: Sinaptik dinlenme potansiyeli
$\tau_s$	: Sinaptik nörotransmitter maddelerin azalma zamanı

### KISALTMALAR

<b>H-H</b>	: Hodgkin-Huxley
<b>ML</b>	: Morris-Lecar



## BÖLÜM 1

### GİRİŞ

Senkronizasyon, fiziksel deneylerden kimyasal reaksiyonlara ve fizyolojik olaylara kadar geniş bir yelpazedeki doğal ve yapay sistemlerin düzgün ve doğru çalışması için çok önemli olduğu düşünülen bir olgudur. Bu sistemlerin öne çıkan örnekleri arasında haberleşme ağları (Nasir et al. 2016, Hasan et al. 2018), kuplajlı lazerler (Wallace et al. 2000, Heil et al. 2001), Josephson eklemleri (Chitra and Kuriakose 2008, Vlasov and Pikovsky 2013), oksidasyon ve katalitik yüzey reaksiyonları (Nagiev 2006, Salazar et al. 2004), güç şebekelerinin (Nishikawa and Motter 2015) yanı sıra sirkadiyen osilatörler (Buhr and Takahashi 2013) ve genetik osilatör ağları (Li et al. 2007) bulunur. Bunların dışında, sinir sistemlerinde senkronizasyon son yıllarda çok popüler bir araştırma alanı olagelmıştır. Çünkü yaygın olarak seçici dikkat, bilgi işleme ve hareketin sinirsel kontrolü gibi çeşitli davranışsal ve bilişsel fonksiyonların altında yatan olası bir mekanizma olduğu varsayılmaktadır (Uhlhaas et al. 2008, Uzuntarla et al. 2017, Fountas and Shanahan 2017, Khanna and Carmena 2017, Giraud and Poeppel 2012, Womelsdorf and Fries 2007, Velazquez and Wennberg 2009, Khanna and Carmena 2017).

Ayrıca, sinir sistemindeki senkronizasyonun, görsel algı, uyku ve hafıza gibi çok sayıda hayati görevleri gerçekleştiren birbirinden farklı fonksiyonel beyin ağlarının oluşumundan (yokluğunda bozulmasından) sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (Kirschner et al. 2012, Lee et al. 2017, Zalesky et al. 2014). Dahası hem deneysel hem de teorik araştırmalardan elde edilen birçok bulgu, nöronal senkronizasyonun, senkronize salınımların sağlıklı ve sağlıklı durumlardan sorumlu olabileceğini de göstermektedir (Hammond et al. 2007, Uhlhaas and Singer 2006, Uzuntarla et al. 2019). Bunun gibi hayati ve problematik konularda bağıntılı sonuçları göz önünde bulundurulduğunda, nöronal senkronizasyonun doğasını ve kontrol edilebilirliğini – oluşum ve korunumu – anlamak, birçok beyin fonksiyonu ve hastalığının temellerini ortaya çıkarmak, hatta bilginin kodlanmasının ve yayılımının tam olarak nasıl gerçekleştirildiğini bulmak için kritik bir adımdır.

Öte yandan, sinir sisteminde senkronize nöronal aktivite her zaman arzu edilmez ve beynin her yerinde görülür bir durum da değildir (Nini et al. 1995, Magill et al. 2001). Sağlıklı bir beynin, senkronize örüntülerin yanı sıra spontane olarak asenkron elektriksel aktivite de gösterdiği bulunmuştur (Ostojic 2014). Dolayısıyla, asenkron popülasyon aktivitesinin zararlı bir durum olmadığı açıktır, hatta beyne oldukça faydalı olduğu söylenebilir. Verimli bir bilgi işlemeye, tek ya da çok aşamalı karar verme işini mükemmel bir şekilde gerçekleştirmeye ve ayrıca diğer hayati görevleri yerine getirmeye yardımcı olan bir mekanizmadır (Klimesch et al. 1997, Kitajima and Toyota 2013). Örneğin, özellikle korteks, uyanma ve REM (Rapid Eye Movement) uykusu sırasında oldukça asenkron bir durumda çalışır (Steriade and McCarley 2005). Bazal gangliyonda spesifik bir yer olan subtalamik çekirdek, bu gözlemin bir başka göstergesidir ki, motor hareket hazırlığının bir işareti olarak beta frekans bandında asenkron elektriksel aktivite sergilediği kanıtlanmıştır (Heinrichs–Graham et al. 2013).

Son deneysel ve klinik araştırmalar, bu iki ortak durumun, yani senkron ve asenkron aktivitenin, aynı nöronal devre içinde aynı anda birlikte var olabileceğini ve örneğin tek–yarımküre uyku formu, epileptik nöbet ve görsel sistemdeki yönelme durumu sırasında böyle şaşırtıcı bir durumun ortaya çıkabileceğini göstermiştir (Ahn et al. 2018, Ahn et al. 2013, Laing and Chow 2001, Rattenborg 2006, Sakaguchi 2006, Truccolo et al. 2014, Liou et al. 2018). Güncel çalışmalarla da doğrulanan bu kanıtlar nörofizik topluluğundan olan araştırmacıları, böylece birlikte varolan durumları doğrusal olmayan dinamik sistemlerde gözlemlenen fiziksel olaylarla araştırmaya motive etmiştir. Bu bağlamda, yaygın olarak kabul gören temsili bir dinamik fenomen chimera durumudur. Chimeralarda, birbirleriyle bağlı dinamik elemanlar, sistemi iki alt popülasyona bölen olağanüstü uzay–zamansal örüntüler sergiler: biri senkronize ve faz kilitli, diğeri desenkronize ve tutarsız (Kuramoto and Battogtokh 2002, Abrams and Strogatz 2004).

Doğrusal olmayan karmaşık bir dinamik sistemde spontan simetri kırılması, fizik, kimya ve biyoloji gibi çeşitli alanlarda ortaya çıkan temel ancak sık karşılaşılan evrensel bir durumdur (Goryachev and Leda 2017). Doğada meydana gelen olayların altında yatan mekanizmalar temelde simetrik olabilir, ancak sonuçta ortaya çıkan olgulara bakıldığında daha az simetrik bir değişim ve yapılanmayı destekledikleri anlaşılmaktadır. Birbirinden bağımsız olarak ortaya çıkan ve hibrit popülasyon davranışları olan chimera durumu ve kısmi osilasyon ölümleri üzerine yapılan çok sayıda çalışmayla bu ilgi çekici konseptin dinamik sistemlerdeki varlığı geniş bir şekilde tartışılmıştır. Varlığı ve önemi yeni yeni anlaşılan bu hibrit durum çeşitli

karmaşık dinamik sistemlerde çalışılmış ve sinir sistemini konu alan çalışmalarda hem teorik hem de deneysel açıdan artan ilgi görmüştür (Abrams and Strogatz 2004, Tanaka and Kuramoto 2003, Kawamura 2007, Motter 2010). Optik (Hagerstrom et al. 2012), kimyasal (Tinsley et al. 2012), mekanik (Martens et al. 2013, Kapitaniak et al. 2014), elektronik (Larger et al. 2015, Gambuzza et al. 2014), elektrokimyasal osilatör sistemlerindeki (Wickramasinghe and Kiss 2013, Wickramasinghe and Kiss 2014, Schmidt et al. 2014) deneysel kanıtlarının yanı sıra chimera durumunu araştıran kapsamlı teorik ve nümerik çalışmalar, sinirbilim alanında son zamanlarda yaygınlaşmaya başlamıştır (Montbrio et al. 2004, Sethia et al. 2008, Laing 2009, Yao et al. 2013, Panaggio and Abrams 2015, Lazarides et al. 2015, Isele et al. 2016, Santos et al. 2017).

Başlangıçta aslen lokal olmayan etkileşimlerle birleşmiş bir özdeş faz osilatörleri ağında senkron ve asenkron sistem durumlarının bir arada bulunması olarak tanımlanan bu şaşırtıcı kolektif davranış, ilk olarak Kuramoto'nun (2002) öncü çalışmasında teorik olarak incelenmiştir (Kuramoto and Battogtokh 2002). Böylesine ilginç bir hibrit davranışın ilk kez raporlanmasının ardından Abrams ve Strogatz (2004), bu yeni ortaya çıkan dinamik fenomeni “chimera durumu” şeklinde adlandırmıştır (Abrams and Strogatz 2004). Bu simetriyi kıran fiziksel kavram, nöronal devrelerde birlikte bulunan tutarlı senkron ve tutarsız asenkron popülasyon aktivitesine yol açan biyolojik mekanizmaların belirlenmesini konu alan çalışmalar ile artan büyük bir ilgi görmüştür.

Omelchenko vd. (2013) elektriksel olarak birbirine bağlanmış Fitzhugh–Nagumo nöronlarının lokal olmayan ağında çok sayıda tutarlı ve tutarsız alt popülasyona sahip çoklu chimera ve tekli chimera durumlarının ortaya çıktığını göstermiştir (Omelchenko et al. 2013). Sonuçlarının gürbüzlüklerini test etmek için, yazarlar ayrıca içsel uyarılabilirlik ve bağlantı özelliklerindeki heterojenliğini göz önüne alarak, heterojen nöron popülasyonunda chimera durumlarını derinlemesine araştırmıştır (Omelchenko et al. 2015). Chimera davranışının ortaya çıkmasının küçük heterojenlik için gürbüz olduğunu, ancak heterojenite arttıkça, çoklu chimera formlarının tekli chimera durumuna dönüştüğünü tespit etmiştir. Diğer bir çalışmada, Tsigkri–DeSmedt vd. (2016) chimera durumunu lokal olmayan Leaky Integrate–and–Fire nöron ağlarında incelemiş ve böylesine ilginç bir davranışın ortaya çıkmasında kuplaj şiddeti, bağlantı uzaklığı ve sinaptik refrakter periyodun önemli olduğunu göstermiştir (Tsigkri–DeSmedt et al. 2016). Sistemde chimera davranışı gözlemek için refrakter periyodun anahtar rolü olduğunu, bağlantı uzaklığı

ile kuplaj şiddetinin chimera durumunun devamlılığı için birbirleriyle doğru orantılı olarak değiştiğini rapor etmişlerdir.

Schmidt vd. (2017), chimera ve benzeri dinamik davranış örüntülerini iki boyutlu Fitzhugh–Nagumo ve Leaky Integrate–and–Fire nöron ağlarında göstermişlerdir (Schmidt et al. 2017). Her iki model nöron popülasyonu tarafından chimera davranışının desteklendiğini fakat spot, grid, ring ve strip şeklinde farklı türde chimera davranış çeşitliliğinin Fitzhugh–Nagumo popülasyonlarında tanımlanabildiğini belirtmişlerdir. Bir başka çalışmada, Bera vd. (2016a) kimyasal gradyan sinapslarla lokal bağlı Hindmarsh–Rose nöronal osilatör ağlarında kuplaj parametresine bağlı olarak gezinen kusurlu chimera, kusurlu chimera ve gezinen chimera durumlarının görülebileceğini açıklamışlardır (Bera et al. 2016a). Bağlantıdaki asimetri ve hibritliğin bu çeşitliliğin temel sebebi olduğunu göstermişlerdir. Bera vd. (2016b) ek olarak kimyasal olarak bağlanmış patlama tipi Hindmarsh–Rose nöronlarının global, lokal ve global/lokal olmayan ağlarında chimera durumunu araştırmışlardır (Bera et al. 2016b). Chimera davranışının, ağ etkileşimindeki kimyasal sinapsların varlığında bu model nöronların üç topolojideki her bir popülasyonunda da meydana geldiğini bulmuşlardır.

Sinirbilim literatüründe yapılan deneysel ve teorik çalışmalardan elde edilen bulgular nöronal dinamiklerin en önemli içsel özelliklerinden birinin uyarılabilirlik olduğunu göstermektedir (Rinzel 1990, Xie et al. 2018, Uzuntarla et al. 2013, Uzuntarla et al. 2017). Ateşleme ve dinlenme davranışlarını belirleyerek sinir sisteminin biyolojik fonksiyonlarını doğru bir şekilde yerine getirmesinde temel fakat önemli bir rol oynar. Aslında, uyarılabilirlik, bir nöronun dinamik davranışını suskun bir durumdan düzenli bir şekilde ateşleme rejime değiştiren bir dallanma parametresi ile belirlenir. Bu anlamda, nöronlar sabit uyarım (bias) akımına karşı frekans yanıt özelliklerine göre temelde iki tipe ayrılır: Birincisi uyarım akımına karşı sürekli frekanslı tip I uyarılabilirliği ve ikincisi uyarım akımına karşı parçalı frekans fonksiyonlu tip II uyarılabilirliği durumlarıdır.

Tip I uyarılabilirlik sonsuz periyotlu eyer düğüm dallanması ile ilişkilidir, fakat tip II uyarılabilirlik ise bir Hopf dallanmasına bağlıdır. Dallanma noktasında, tip I uyarılabilirliği gösteren nöronlar neredeyse sıfır frekans ile kendi kendine sürekli salınımlar sergilemeye başlar. Buna karşılık, tip II uyarılabilir nöronlar suskunluk durumundan sonlu bir frekansla sürekli olarak ateşleme rejimine girerler. Harici uyarım akımına tepki olarak oluşan ateşleme frekansından ayrı olarak tip I ve tip II nöronları, ateşlemeyi uyarıcı pertürbasyonların faz tepki



eğrileri, periyodik uyarılara karşı entegratör veya rezonatör davranışları gibi frekans tepkileri, stokastik girdilere karşı interspike aralıklarının varyasyon katsayıları özellikleri açısından da çeşitli şekillerde farklılık gösterirler (Zhao and Gu 2017).

Bugüne kadarki sinirbilim literatüründeki chimera çalışmalarının büyük çoğunluğu, bu davranışın tip II uyarılabilirlikteki nöronal popülasyonlarda ortaya çıkmasına odaklanmıştır. Chimera durumu, bu nöronal uyarılabilirlik sınıfı için öne çıkan modeller olan Integrate-and-Fire, FitzHugh–Nagumo ve Hindmarsh–Rose nöronlarının oluşturduğu sistemlerde derinlemesine analiz edilmiştir (Tsigkri–DeSmedt et al. 2016, Schmidt et al. 2017, Bera et al. 2016a, Bera et al. 2016b). Bununla birlikte, tip I uyarılabilirliği olan nöronal sistemler üzerinde yapılan chimera araştırması, yalnızca sonsuz periyodlu eyer düğümüne sahip osilatör olan genel bir polinomiyal nöron modeli ile sınırlı kalmıştır (Vüllings et al. 2014). Yukarıda belirtilen tip II ve özellikle tip I uyarılabilirlikteki fenomenolojik nöron modelleri iyon akımlarını ve geçitleme özelliklerini içermediğinden potansiyel olarak chimera durumunu sergileyecek nöronal sistemlerde, biyofiziksel alaka düzeyini sağlamak ve gerçekçi modellemeyi elde etmek için iyon akım dinamiklerini dikkate almak büyük önem arz etmektedir.

Diğer taraftan, in vivo ve in vitro biyofizyolojik metotlarla elde edilen deneysel bulgulardan bilindiği gibi, elektriksel ve kimyasal sinapslar olmak üzere iki temel sinaps türü nöronal haberleşme kanalı şeklinde bilgi alış verişi için ana rol üstlenmektedir (Pereda 2014). Elektriksel bir sinapsta, hücre proteinler hücreler arasında kanal benzeri, “gap junctions” adı verilen fiziksel bir bağlantı kurar ve sinyal iletimi, hücre içi iyonların bu kanallar vasıtasıyla aktarımına dayanarak bir nörondan diğerine doğrudan ve çift yönlü olarak gerçekleştirilir (Connors and Long 2004). Buna karşın bir kimyasal sinaps üzerinden bilgi aktarımı, sinaptik boşluk boyunca difüzyonla hareket eden kimyasal madde partikülleri vasıtasıyla sağlanır. Presinaptik taraftan salınan uyarıcı veya inhibe edici özellikteki nörotransmitter denilen bu parçacıklar postsinaptik nörondaki reseptör proteinlerini aktive ederek hedef nöron dinamiklerini tahrik edecek şekilde kompleks biyofiziksel mekanizmalara sahiptirler (Connors and Long 2004). Presinaptikten postsinaptik hücreye alıcı–verici mantığıyla çalışan bu sinaps yapısında iletim tek yönlü olarak gerçekleşir.

Inferior olive, locus coeruleus, hipotalamus ve omurilik gibi beynin farklı bölgelerinde, elektriksel sinapsların varlığını gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır (Llinas et al. 1974, Christie et al. 1989, Ma et al. 2015, Chang et al. 1999). Öte yandan, kimyasal sinapslar da yine

sinir sisteminde çok yaygın olarak bulunur (Li et al. 2018). Kimyasal sinaptik yapılar korteksin farklı bölümlerinde, hipokampus ve olfaktor bulbus bölgelerinde yoğun olarak bulunur (Hormuzdi et al. 2004, Kennedy 2016, Dani et al. 2010). Bununla birlikte, yakın zamandaki çalışmalar ışığında, elektriksel ve kimyasal sinapsların memeli beyin yapılarında bir arada bulunduğu bilinmektedir. Nörogörüntüleme ve elektrofizyolojik çalışmalardan elde edilen başlıca kanıtlar, her iki iletim formunun aynı anda retina, neokorteks ve omurilik gibi aynı fonksiyonel nöronal devrede bulunabileceğini göstermiştir (Kuo et al. 2016, Smith and Pereda 2003, Rash et al. 1996).

Şimdiye kadar, nöron popülasyonları ile ilgili özgün chimera çalışmaları, sadece elektriksel veya kimyasal sinapslarla oluşturulmuş ağ bağlantı topolojilerini ele almıştır. İstisnai olarak, iki sinaps yapısının bir arada bulunmalarının chimerik davranışların ortaya çıkması üzerindeki etkisini networklerin networklerinde araştıran birkaç güncel çalışma vardır. Bu tür çalışmalarda, nöronlar, izole bireysel bir ağ içerisinde belli bir sinaps tipi vasıtasıyla ve farklı ağlar arasında da başka bir tür sinaps aracılığıyla birbirleriyle iletişim kurarlar. Örneğin, Hizanidis vd. *Caenorhabditis elegans*'ın konnektom bağlantı yapısını temel alan modüler sinir ağlarında chimera durumlarını araştırmıştır (Hizanidis et al. 2016). Bu çalışmada, nöronların kendi topluluklarında birbirleriyle elektriksel sinapslarla ve diğer topluluklarda bulunan komşuları arasında da kimyasal sinapslarla bağlantılı olduğu varsayılmıştır. Chimera ve benzeri durumların elektriksel ve kimyasal kuplaj şiddetlerinin uygun bir şekilde ayarlanması ile kendiliğinden ortaya çıktığını göstermişlerdir. Ayrıca, chimeraların ortaya çıkmasına neden olan önemli sistem bileşeninin, yapılandırılmış modüler ağlarda en büyük nöron topluluğunun olduğunu bildirmişlerdir.

Başka bir çalışmada, Majhi vd. (2017) elektriksel ve kimyasal sinapslar ile bağlı Hindmarsh–Rose nöronlarının oluşturduğu iki katmanlı bir sinir ağı içinde chimera durumlarını analiz etmişlerdir (Majhi et al. 2017). Yazarlar bir katmanı global olarak elektriksel sinapslarla bağlı, diğer katmanda serbest (birbirlerinden ayrı) olarak bulunan nöronları birinci katmana kimyasal bağlantı yapacak şekilde modellemişlerdir. Chimera durumlarının ortaya çıkışının çok zayıf bir şekilde elektriksel olanlara ve neredeyse sadece kimyasal sinapslarla bağlantılı olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca kimyasal sinapslarda iletim gecikmelerinin önemini de vurgulayarak, chimera durumlarının, katmanlar arasındaki bağlantıyı sağlayan kimyasal sinapslarda gerçekleşen iletimdeki gecikme süresinin artması nedeniyle iki boyutlu bir parametre uzayında

(kimyasal kuplaj şiddeti ve komşu kuplaj uzaklığı parametreleri) daha geniş bir bölgede görüldüğünü göstermişlerdir.

Bununla birlikte, bu modelleme yaklaşımları yukarıda belirtilen biyolojik gerçekliği ele almak için yeterli değildir, çünkü bahsedilen çalışmalarda hibrit sinaptik bağlantı, fizyolojik bulgulardan yoksun bir şekilde değerlendirilmiştir. Literatürde, bildiğimiz kadarıyla, lokal bir nöron popülasyonunda chimera durumunun ortaya çıkışını değerlendirmek için yapılan istisnai bir çalışma dışında (Mishra et al. 2017), aynı nöronal ağdaki bağlantılılık ile ilgili hibritlik göz önüne alınarak popülasyon davranışını incelemek için hiçbir girişimde bulunulmamıştır. Böyle bir hibrit bağlantıyı göz önünde bulundurmanın daha makul olduğu değerlendirilmesine rağmen, bu ön çalışmada sadece lokal olarak elektriksel sinapsların yanı sıra lokal olmayan kimyasal bağlantıları ağ yapısına entegre edilmiştir. Hindmarsh–Rose polinomial nöron modeli kullanılarak elde edilen sonuçlara göre yalnızca başlangıç seviyesinde kalan bir biyofiziksel uygunluk üzerine yoğunlaşmıştır. Bu nedenle, nöronal dinamikler noktasında güncel modelleme metodları kullanarak ve yeterli biyofiziksel alaka düzeyine çıkararak bu konuya daha geniş bir perspektiften bakmaya değer. Bu tez çalışmasında temel olarak yukarıda bahsedilen konulardaki eksiklikleri gidererek sinirbilim literatürüne özgün olarak katkıda bulunmayı amaçlamaktayız.

Öncelikle, çalışmamızda gerçekçi modelleme konusunu ele alarak ilk kez chimera durumunun, tip I uyarılabilirliği sergileyen Morris–Lecar nöron modelinin lokal olmayan popülasyonlarında ortaya çıktığını gösteriyoruz. Ağ içindeki nöronlar arasındaki sinaptik iletişime gelince, uyarıcı kimyasal bağlantı mimarisi düşünülmektedir. Bu modelleme çerçevesini kullanarak, popülasyondaki münferit birimlerin uyarılabilirlik seviyesini, kuplaj şiddeti ve en yakın komşu uzaklığı ile ilişkili etkileşim yoğunluğuna ait sistem parametrelerini tarayarak, özgün chimera durumlarının yanı sıra yeni ortaya çıkan diğer sistem rejimlerinin (tutarsız desenkronize durum, gezinen dalga, tutarlı senkronize durum ve genlik ölümü) varlığı gösterilmektedir.

Daha sonra, chimera durumunun ortaya çıkmasında eşzamanlı olarak birlikte varolan kimyasal ve elektriksel sinaps topluluklarının rolünü derinlemesine analiz etmek ve biyolojik olarak daha alakalı ve gerçekçi varsayımlar sağlamak için, kimyasal sinapsların aynı nöronal devre içinde daha yaygın olduğunu ve en yakın komşu nöronlardan gelen sinapslar elektriksel tipte iken, diğeri sinapsların ise lokal olmayan bir ağda kimyasal sinapslardan meydana geldiğini varsayılmaktadır. Elde ettiğimiz sonuçlarla kimyasal sinapsların chimera ve benzeri

davranışların ortaya çıkabilmesi için gerçekten gerekli olduğu, elektriksel olanların ise şaşırtıcı şekilde hibrit bağlı nöronal ağda, kaotik genlik chimera olarak adlandırdığımız durum gibi yeni merak uyandırıcı davranışların ortaya çıkmasında kilit bir bileşen olduğu gösterilmektedir.

Tez çalışmasının geri kalanı şu şekilde düzenlenmiştir: Bir sonraki bölümde, fiziksel dinamik sistemler ve canlı bir dinamik sistem olan nöronal yapılar hakkında genel bilgiler verilecektir. Üçüncü bölümde, nöronal birim ile popülasyon modelleri ve chimera durumlarının karakterizasyonu için kullanılan yöntemler tanıtılmıştır. Her bir düğüm Morris–Lecar model nöron denklemleriyle, sinaptik bağlantılar ise elektriksel ve kimyasal sinaps modelleriyle sisteme entegre edilmiştir. Karakterizasyon ölçütleri için ise ateşleme frekansı ve uyumsuzluk şiddeti kullanılmıştır.

Dördüncü bölümünde, önce Morris–Lecar modelinin dallanma analizi sunulmuştur. Sonrasında, uyarılabilirlik seviyesine bağlı olarak popülasyonda ortaya çıkan dinamik davranışların çeşitliliği analiz edilmiştir. Sonraki kısımda ise, lokal olmayan ağ özelliklerinin chimera durumlarının görünümü üzerindeki etkileri araştırılmış ve farklı popülasyon durumları arasındaki davranışsal geçişleri ortaya çıkaran ayrıntılı parametre haritaları üretilerek dinamik sistem durumu çeşitliliği açıklanmıştır. Dahası, üzerinde çalışılan sistemde ortaya çıkan chimera durumlarının temel özelliklerini tanımlamak için chimerik davranışın ayrıntılı incelemesi yapılmıştır.

Beşinci bölümde, hibrit bağlantı şemasının ele alındığı nöron popülasyonlarında chimera durumu araştırılmıştır. Önce belirli sinaptik kuplaj şiddetleri için chimera durumunun ortaya çıkmasında her iki sinaps tipinin göreceli sayısının oynayabileceği rolün ne kadar kritik olduğu incelenmiştir. Chimerik davranışların muhtemel olarak ortaya çıkışını etkileyen farklı nöronal sistem özellikleri arasında, sinaptik kuplaj şiddetinin, internöronal iletişimdeki en önemli faktörlerden biri olduğu açıktır, çünkü bu parametre popülasyonun dinamiklerini dramatik olarak etkilemektedir. Sonuç olarak, bir sonraki adım olarak, elektriksel ve kimyasal sinapslar için kontrollü olarak değiştirilmesi ile kuplaj şiddetlerinin chimera benzeri durumların görünümü üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Daha sonra, hibrit sinaptik etkileşimlerin varlığından kaynaklanan yeni sistem durumu olarak ortaya çıkan ilginç bir kaotik davranış da analiz edilmiştir. Çalışmadaki ana bulgular ve analizleri sonuç bölümünde özetlenmiştir. Son olarak altıncı bölümde, çalışmanın literatürdeki yeri hakkındaki değerlendirmeler ile birlikte öngörüler ve eksiklikler çerçevesinde tartışmalar yapılmıştır.

## BÖLÜM 2

### GENEL BİLGİLER

Dinamik sistemler çevresel faktörlerden sürekli olarak etkilenmektedir. Sistemler dış dinamikler tarafından denge noktalarından uzaklaştığında, kendiliğinden bir gelişim ortaya koyarak yeni bir durumda organize olurlar ve yeni bir denge noktası belirlerler. Bu sürece kendi kendine organizasyon (self-organization) adı verilir (Yates 2012). Karmaşık sistemlerin kendi kendine organizasyonu konusu fizik, kimya, biyoloji ve sosyal bilimlerdeki birçok çalışmanın merkezinde yer almaktadır. Anahtar soru, birbirine bağlı basit ve neredeyse tamamen özdeş elemanların nasıl kendiliğinden kolektif düzen üretebileceğidir. Bu türden bir davranışa önemli bir örnek olarak, birbirine bağlı osilatör sistemlerinde, Kuramoto ve Battogtokh plansız fakat yapılandırılmış tutarlı senkronizasyon ve tutarsız desenkronizasyon örüntülerinin ortaya çıkabileceğini göstermiştir (Kuramoto and Battogtokh 2002). Yeni tanımlanan bu davranışta, özellikle özdeş osilatör sistemlerinde osilatörlerin bir kısmı, uyumlu olmayan salınımlar sergileyebilirken, diğerleri uyumlu osilasyonlar üretirler. Altında yatan mekanizma olarak da üç temel unsurun – özdeş elemanlar, özdeş bağlantılılık ve rastgele başlangıç koşulları – bu davranışa karar verdiği önerilmektedir. Bu beklenmeyen davranış kararlı ve hibrit bir sistem durumu olarak ortaya çıkabildiğinden Abrams ve Strogatz bu tür bir durum için (matematiksel) chimera adını öne sürdü (Abrams and Strogatz 2004). Son yıllarda yapılan nörofizyolojik çalışmalar, böyle bir hibrit sistem durumunun canlı sinir sisteminde de görülebileceğini ispatlamış, nümerik ve teorik çalışmalarda bu konuya olan ilgiyi önemli ölçüde artmıştır (Wei et al. 2018, Chouzouris et al. 2018, Sawicki et al. 2019). Yukarıdaki bilgiler ışığında, bu bölümde dinamik sistemler hakkında temel bilgiler verilecek olup sinirbilimle ilişkisine değinilecektir. Devamında ise canlı bir dinamik sistem olan nöronların yapısal ve fonksiyonel özellikleri ele alınacaktır.

#### 2.1 DİNAMİK SİSTEMLER VE SINIRBİLİM

Dinamik sistem kavramı, deterministik bir sürecin matematiksel olarak ifade biçimidir. Pek çok fiziksel, kimyasal, biyolojik, ekolojik, mekanik, ekonomik ve hatta sosyolojik olay

sistemlerinin geçmiş, mevcut ve gelecek durumları, zamandaki evrimlerini düzenleyen kurallar ya da yasalar bilindiğinde bir dereceye kadar tahmin edilebilir. Bu nedenle, dinamik sistem kavramı, bir dizi olası durumu kapsayan durum uzayını ve zaman içinde bu durumların değişim kuralını içerir.

Dinamik sistemler teorisi, analitik olarak tam bir genel çözüm elde edilemediğinde, birinci dereceden diferansiyel denklemlerin özel sistemlerini analiz etmek için son derece yararlı olan matematiksel bir araçtır. Uygulamaları, hava durumu, kimyasal reaksiyonlar, mekanik düzenekler, biyolojik fonksiyonlar gibi örnekleri konu edinirken, dinamik denklemler araştırılması gereken hemen hemen tüm disiplinlerde bulunur. Ancak biz özellikle sinirbilim ile ilgili bir takım araç, uygulama ve modellemelere odaklanacağız. Bir fiziksel sistemin devinim denklemleri, bazı önceden tanımlanmış özelliklere sahip birinci dereceden diferansiyel denklemlerin bir sistemi olarak ifade edildiğinde, elimizdeki dinamik sistemle teorik olarak muhtemel tüm başlangıç koşulları için zamana bağlı değişimler belirlenebilir. Bu, deneysel sonuçları doğru tahmin etmek için gerekli niceliksel çözümler elde etmekten ziyade, niteliksel analizler ile çözüm uzayının genelgeçer özelliklerini ele almaya da imkân verir.

Dinamik sistemler teorisi, çözümler için analitik ifadeler belirlemek yerine, verilen sistemin evrimini belirli bir geometrik alanda tanımlamayı amaçlayan geometrik bir yaklaşıma sahiptir. Ayrıca sayısal hesaplamalar ile tamamlandığında çok daha güçlü bir yöntem olmaktadır, çünkü sistemin geometrik uzaydaki yörüngeleri kolayca çizilebilir ve fiziksel bir sistemin niteliksel evrimi bir faz portresine bakıldığında tamamen anlaşılabilir. Diğer birçok disiplinlerarası bilim dalında olduğu gibi sinirbilimde de dinamik sistem yaklaşımının üstünlüğü, sistemin gelişim ya da evrimine etki eden tüm detaylar bilinmeden bir sistem hakkında herhangi bir şey veya birçok şey söylenilebilmesidir. Bunu yapmak için takım takım denklemlere ihtiyaç duyulmaz ve kullanılmaz.

Bu tezde, sinirbilimin genel ve özel alt konularına yönelik teorik motivasyonlara değil, daha çok farklı nöron popülasyonları tarafından oluşturulan osilasyon dinamikleri üzerinde yoğunlaşacağız. Dinamik bir bakış açısıyla, sinir sistemi, vücut içerisindeki bilginin aktarımı, işlenimi, hafıza, dikkat ve hareketin kontrolü için birlikte çalışan milyarlarca nöronun temel prensiplere dayalı bazı mekanizmalarla ortak bir şekilde çalıştığı osilatör ağından başka bir şey değildir. Elbette fenomenolojik bir bakış açısıyla, elektrofizyolojik, kliniksel ve morfolojik gözlemlerle toplanan tüm ölçülmüş verilerin, sinir sisteminin hayati fonksiyonları nasıl

gerçekleştirdiğini tanımlamayı amaçlayan herhangi bir nöron–nörodevre modeli ile açıklanması gerekir. Bu tez boyunca da göreceğimiz gibi, bugüne kadar tüm deneysel ve teorik gereklilikleri karşılayabilecek bir nöron modeli yoktur. Ancak literatürde olduğu gibi burada da, belirlenen ihtiyaçlara göre sinir hücrelerinin elektrofizyolojik özelliklerini dinamik olarak taklit edebilen nöron modelleri kullanılacaktır.

Bu bölüm, tezin ilerleyen bölümlerinde kullanılan nöron modellerinin dinamik özelliklerini incelemek için gerekli olacak dinamik sistemler hakkındaki temel bilgileri sunmaktadır. Bir matematiksel teori olarak dinamik sistemler, olabildiğince fazla ayrıntıyı ortaya koyarak ve aynı zamanda gerekli olmayan argümanları hariç tutarak, kendi içinde tutarlılık göstermektedir. Genel olarak burada verilen bilgilerin tamamı, dinamik sistemler ve diferansiyel denklemler hakkındaki özetler ve daha önce elde edilen sonuçların bir bütünüdür. Dolayısıyla, dinamik sistemler teorisi konusundaki bilgilerin daha detaylı açıklamalarını ve analizini görmek isteyen okuyucu, söz konusu aşağıdaki kitapların herhangi birine başvurabilir: Wiggins (2003), Kuznetsov (1998), Perko (2006), Izhikevich (2007).

### 2.1.1 Dinamik Sistemlerin Temelleri

Bir sistem neden sonuç ilişkisi içerisinde etkileşim halindeki birimler kümesi şeklinde tanımlanabilir. Bir dinamik sistemde birbirine bağlı birimlerin bazı karakteristik özellikleri zamana göre değişir. Geleneksel matematik dünyasında sürekli zamandaki bir  $x(t)$  özelliğinin değişimini ölçmek için  $dx(t)/dt$  türevi alınır. Bu manada böyle bir sistemin zamansal gelişimi matematiksel olarak şöyle tanımlanır:

$$\dot{x} = f(x, \omega) \quad (2.1)$$

Burada  $f$  durum değişkenlerinin değişim hızını,  $x$  ve  $\omega$  ise sistem parametreleri temsil eder. Sistemin durum değişkenleri belirli değerlerde  $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = x^*$  ve  $f(x^*) = 0$  iken zamanla değişmez ve sistemin sabit bir çözümü vardır, diğer bir deyişle bu durumlar sistem akışının durağanlık (sabit) noktalarıdır. Bu sistemin denge noktaları (equilibrium) veya sabit noktaları (fixed point), kararlılıklarına ve faz portre topolojilerine göre sınıflandırılabilir. Faz portresi ise, belirli bir diferansiyel denklem sisteminin çözümlerinin uzun vadede nasıl davrandığını

görselleştiren grafiksel bir araçtır. Diğer bir ifade ile durum değişkenlerinin eksenlerini oluşturduğu durum uzayında sistem yörüngelerinin çizimidir.

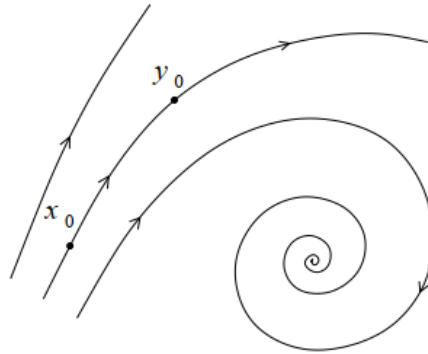
### 2.1.2 Faz Portreleri ve Dallanmalar

Bir dinamik sistem, zaman uzayının  $T$ , durum uzayının  $X$  ve sistem gelişim (evrişim operatörü) ailesinin  $f$  ile ifade edildiği varsayılırsa  $\{T|X|f\}$  ile gösterilebilir. Bir  $\{T|X|f\}$  dinamik sistemiyle ilişkilendirilen temel geometrik birimler durum uzayındaki yörüngeleri (orbit) ve bu yörüngelerden oluşan faz portresidir.

Aşağıdaki tanıma göre,  $x_0$  ile başlayan bir yörünge,  $X$  durum uzayının sürekli sıralı noktalardan oluşan bir alt kümesidir:

$f x_0$  teriminin tanımlı olduğu her  $t \in T$  için  $Yr(x_0) = \{x \in X | x = f x_0\}$ .

Başka bir deyişle, sürekli evrişim operatörüne sahip bir sürekli zaman sisteminin yörüngeleri,  $X$  uzayında  $T$  zaman diliminde  $t$  zamanıyla kayıtlanmış ve artış (değişim) yönlerinden doğrultusunu almış eğrilerdir (bkz. Şekil 2.1). Yörünge (orbit) genellikle gezinme (trajectory) şeklinde de adlandırılmaktadır.



**Şekil 2.1** Sürekli zamanlı bir sistemin örnek yörüngeleri (Kuznetsov 1998).

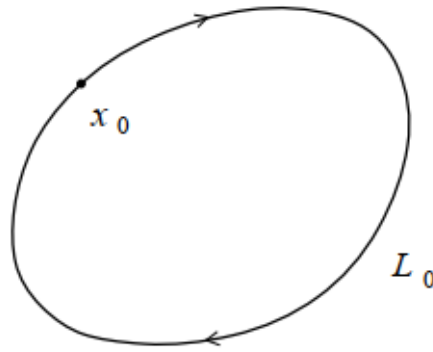
Sistemin dinamik davranışı anlamında en basit yörüngeler denge noktalarıdır ve şöyle tanımlanır: Her  $t \in T$  için  $y_0 = f x_0 = x_0$  ise  $x_0 \in X$  noktası bir denge noktasıdır. Evrişim operatörü bulunduğu durum uzayında faz portresi üzerine kendiliğinden bir denge noktası



haritalandırır. Eşdeğer olarak, bir denge noktasına yerleştirilmiş bir sistem sonsuza kadar orada kalır. Böylece, denge noktası, sistemin en basit davranış şeklini oluşturur.

Nispeten basit bir başka yörünge tipi de döngülerdir. Tanım olarak döngü periyodik bir yörünge, yani bir denge noktası olmayan  $L_0$  yörüngesidir. Şöyle ki, her  $x_0 \in L_0$  noktası,  $T_0 > 0$  iken tüm  $t \in T$  için  $f(t + T_0)x_0 = f(t)x_0$  eşitliğini sağlar.

Bu özelliğe sahip en minimum  $T_0$  değeri,  $L_0$  döngüsünün periyodu olarak adlandırılır. Bir sistem evrimine ya da gelişimine döngüdeki  $x_0$  noktasından başlarsa, her  $T_0$  zamanından sonra tam olarak bu noktaya dönecektir. Böyle bir sistem periyodik salınımlar sergiler. Sürekli zamanlı bir sistem için  $L_0$  döngüsü kapalı bir eğridir (bkz. Şekil 2.2). Komşuluğunda başka döngüler bulunmadığında sürekli zamanlı bir dinamik sistemin durum uzayındaki bir döngüye limit çevrim adı verilir.



**Şekil 2.2** Sürekli zamanlı bir sisteme ait örnek bir döngü (Kuznetsov 1998).

Dinamik sistemlerdeki muhtemel tüm yörüngeler genel olarak kararlı noktalara, döngülere ve diğer yapıya göre sınıflandırılabilirler. Bir dinamik sistemin faz portresi, durum uzayının yörüngelere bölünmüş halidir. Faz portresi, dinamik bir sistemin davranışı hakkında çok fazla bilgi içerebilir. Faz portresine bakılarak, sistemin limite  $t \rightarrow \pm\infty$  eğiliminde olduğu asimptotik durumların sayısı ve türleri belirlenebilir. Sisteme ait tüm yörüngeleri bir şekilde sığdırmak da elbette mümkün değildir. Sürekli zamanlı bir dinamik sistemin faz portresinde, yörüngeler sıvı akımını takip eden bir akışkanın yollarını gösterdiği gibi bir akışın projeksiyonu olarak kabul edilebilir. Bu benzetme ayrıca "akış" terimini de açıklar.

Sürekli zamanlı  $\dot{x} = f(x)$ ,  $x \in R^n$  dinamik sistemi için  $f(x_0) = 0$  olacak şekilde  $x_0 = 0$  noktası sistemin denge noktası,  $A$  terimi de  $x_0$  noktasındaki Jacobian matrisi olsun.  $n_-$ ,  $n_0$  ve  $n_+$  sırasıyla  $A$  matrisinin reel kısımları negatif, sıfır ve pozitif olan özdeğerlerin sayıları kabul edilsin. Bir sistemdeki denge noktaları  $n_0 = 0$  iken hiperboliktir. Bu durumda imajiner ekseninde bir özdeğer yoktur. Bunun yanında  $n_+ n_- = 0$  olursa, denge noktası hiperbolik eyer noktası şeklinde adlandırılır. Genel bir matrisin imajiner ekseninde özdeğerleri olmadığından ( $n_0 = 0$ ), hiperboliklik tipik bir özelliktir ve jenerik sistemdeki (yani, belirli özel koşulları sağlamayan bir denge noktası) hiperboliktir.

Aşağıda verilen tanım, hiperbolik denge noktalarının topolojik sınıflandırmasını verir. İki hiperbolik denge noktasına ( $x_0$  ve  $y_0$ ) yakın olan sistemin faz portreleri yerel olarak topolojik olarak eşdeğerdir. Ancak olmazsa olmaz şart olarak bu denge noktaları için  $n_-$  ( $\text{Re } \lambda < 0$ ) ve  $n_+$  ( $\text{Re } \lambda > 0$ ) özdeğer sayılarının birbirine eşitliği aranır.

Düzlemsel sistemlerin genel denge noktalarını tespit edebilmek için iki boyutlu bir sistem ele alalım:

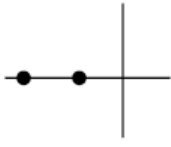
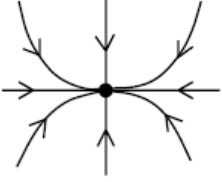
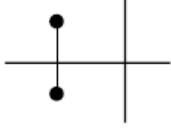

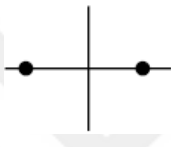
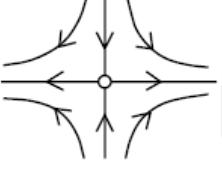
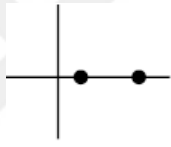
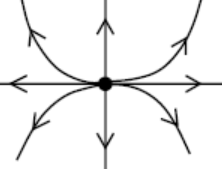
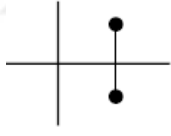

$$\dot{x} = f(x), \quad x = (x_1, x_2)^T \in R^2 \quad (2.2)$$

$f$  türevlenebilen bir fonksiyon,  $x = 0$  denge noktalarından biri ve  $f(0) = 0$  olsun. Bu sistemin Jacobian matrisi ise

$$A = \left. \frac{df(x)}{dx} \right|_{x=0} \quad (2.3)$$

şeklinde gösterilsin.  $A$  matrisinin iki özdeğeri vardır:  $\lambda_1, \lambda_2$  karakteristik  $\lambda^2 - \sigma\lambda + \Delta = 0$  denkleminin kökleridir. Burada  $\sigma = A^{tr}$  ve  $\Delta = \det A$  değerleridir. Şekil 2.3, düzlemsel bir sisteme ait denge noktaları için iyi bilinen klasik sonuçları göstermektedir. Düzlemde üç sınıf topolojik hiperbolik denge noktası vardır: kararlı düğümler (odaklar), eyerler ve kararsız düğümler (odaklar). Düğümler ve odaklar topolojik olarak eşdeğerdir, ancak özdeğerlere bakarak tanımlanabilir. Çünkü özdeğerlerine göre farklı stabilite durumuna sahip olabilir. Düğümler ve odakların her ikisine de çarpışma önleyici denilebilir. Kararlı noktalar iki boyutlu

kararlı manifoldlara sahiptir ve dengersiz manifoldlara sahip değildir. Kararsız denge için durum bunun tersidir. Eyerler bazen ayrı ayrı tek boyutlu kararlı ve dengersiz manifoldlara sahiptir.

$(n_+, n_-)$	Özdeğerler	Faz Portresi	Kararlılık	
(0, 2)			Düğüm	Kararlı
			Odak	
(1, 1)			Eyer	Kararsız
(2, 0)			Düğüm	Kararsız
			Odak	

**Şekil 2.3** Düzlemde hiperbolik denge noktalarının topolojik sınıflandırılması (Kuznetsov 1998).

Dinamik sistemlerin pratik uygulamalarında, diferansiyel denklemler çoğu zaman durum uzayındaki evrişimleri etkileyen bazı sistem parametrelerine bağlı olabilmektedir. Yörüngelerin ya da çözümlerin davranışını incelemek ve bu parametrelere bağımlılıklarını analiz etmek önemlidir. Bazı kritik değerlerin civarında, bir parametrede yapılan küçük bir değişikliğin çözüm üzerinde önemli bir etkisi olabilir. Böyle bir sistem parametresinin değişimiyle sistem davranışının önemli ölçüde değişmesi dallanma olarak adlandırılır. Dinamik sistemlerde dallanma teorisi, parametre değiştiğinde sistemin nitel yapısındaki değişikliklerin çalışıldığı bir teoridir. Adi diferansiyellerin ve haritaların çözümlerinin kararlılığı, kontrol parametrelerinin bir fonksiyonu olarak aniden değişebilir. Örneğin, bir sabit nokta kararsız hale geldiğinde

sistemin davranışı aniden değişir, çünkü yörünge ya sistemin başka bir çekicisine itilir ya da sonsuzluğa bırakılır ve dinamikleri sınırsız hale getirir.

Dinamik sistemlerin dallanmaları, yavaş değişen parametrelerin ürettiği dinamiklerin niteliksel değişimleridir; bu, faz portresindeki akışın topolojik olarak değişmesine de yol açar. Dallanma teorisi, durum uzayının her yerinde bulunan dallanma kalıplarını analiz ederek parametrelerin düzgün değişimlerinden kaynaklanan bu farklı olayları araştırır ve sınıflandırır. İki sınıf dallanmadan söz edilebilir:

- Yerel dallanmalar, sabit denge noktalarının ve limit çevrimlerin yerel kararlılık özelliklerinde meydana gelen değişikliklerle karakterize edilebilir.
- Öte yandan, genel (global) dallanmalar, sistemin değişmez kümelerinin birbiriyle veya faz uzayının diğer denge noktalarıyla çarpıştığında meydana gelir.

Eyer düğümü dallanmaya en temel örnektir. İki denge noktasının birbiriyle çarpıştığ ve yok ettiği yerel bir dallanmadır. Eyer düğümü, sabit bir düğüm ve bir eyer noktası çarpışmasını içeren en sık karşılaşılan dallanma durumlarından biridir. Daha genel bir anlamda, aynı anda bir kat dallanma denir. Önceden kararlı bir durumun tamamen ortadan kalkmasıyla sonuçlandığından, genellikle histeresis döngüleri ve sistemdeki ekstrem değişiklikler ile ilişkilidir. Parametre değiştikçe, iki sabit nokta birbirine geçer, çarpışır ve ardından yok olur. Bunu göstermek için, eyer düğümü dallanmasının normal formunu düşünelim:

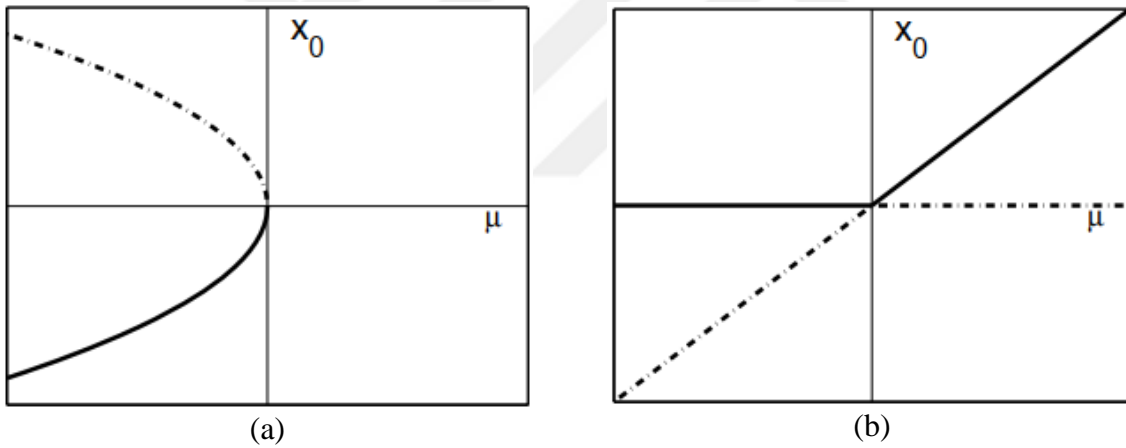
$$\frac{dx}{dt} = \mu + x^2 \quad (2.4)$$

Eşitlik 2.4 ile gösterilen bu sistemde  $\mu$ , kontrol parametresidir.  $\mu < 0$  olduğunda, sistemin iki sabit noktası vardır:  $x_0^+ = \sqrt{-\mu}$  (kararsız) ve  $x_0^- = -\sqrt{-\mu}$  (kararlı).  $\mu$  arttıkça, iki sabit nokta arasındaki mesafe azalır.  $\mu = 0$  değerinde çarpışır ve  $\mu > 0$  olduğunda yok olurlar. Dallanma şeması, Şekil 2.4a'da gösterilmiştir. Şekilde gösterilen düz çizgiler kararlı denge noktalarını temsil ederken, kesikli çizgiler kararlı olmayan sabit noktaları temsil eder.

Tek boyutlu durumda bir başka temel dallanma transkritik dallanmadır. Bu dallanmada, bir sabit nokta daima mevcuttur, ancak parametre değıştikçe kararlılık durumu da değışir. transkritik dallanmanın temel formu şöyledir:

$$\frac{dx}{dt} = \mu x - x^2 \quad (2.5)$$

Bu sistem için iki sabit nokta  $x_0 = 0$  ve  $x_0 = \mu$  vardır.  $\mu < 0$  olduğunda, sabit nokta  $x_0 = 0$  kararlıdır,  $x_0 = \mu$  ise kararsız;  $\mu > 0$  olduğunda, sabit nokta  $x_0 = 0$  kararsız iken,  $x_0 = \mu$  kararlıdır.  $x_0 = \mu = 0$  olduğunda, iki sabit nokta arasında bir denge değışimi gerçekleştirilmiştir. Transkritik dallanma için dallanma şeması Şekil 2.4b'de gösterilmiştir. Buradaki düz çizgiler kararlı denge noktalarını gösterirken, kesikli çizgiler kararsız denge noktalarını gösterir.



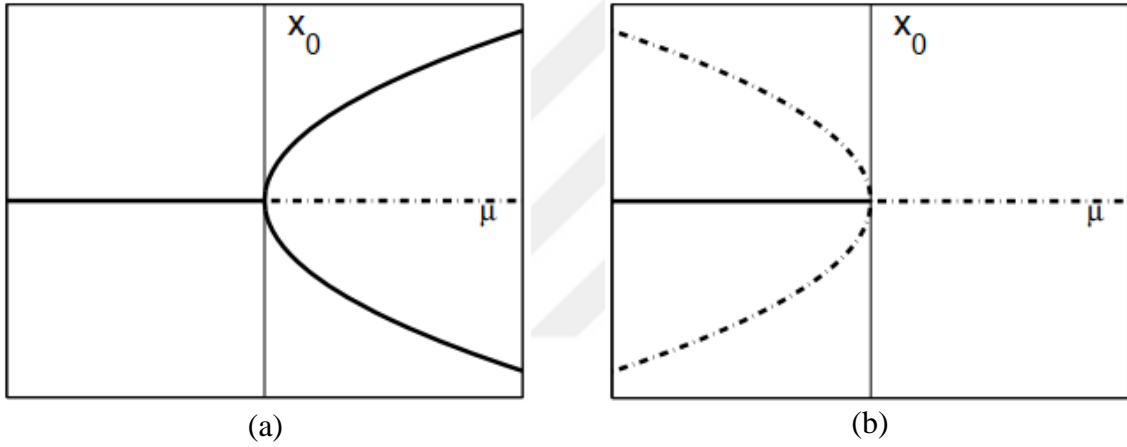
Şekil 2.4 a) Eyer düğümü dallanma ve b) transkritik dallanma portreleri (Xie 2015).

Bir boyutlu sistemlerde görülen üçüncü bir dallanma tipi de (simetriye sahip sistemlerde yaygın olarak karşılaşılan) pitchfork dallanmadır. Normalde iki çeşit pitchfork dallanma vardır: süperkritik ve subkritik. Pitchfork dallanmasında sistem bir denge noktasından üç sabit noktaya geçer. Sürekli zamanlı dinamik sistemlerde pitchfork dallanmaları genel olarak simetriye sahip sistemlerde ortaya çıkar. Dallanmada yer alan denge noktalarının stabilitesine bağlı olarak, iki farklı tip gözlemlenebilir. Süperkritik pitchfork dallanma durumlarında, sabit kararlı bir denge noktası kararsız hale gelirken, ek olarak iki tane de kararlı simetrik durum ortaya çıkar ve çok

katlı bir sistem meydana gelir. Subkritik durumda ise kararsız bir sabit nokta bir kararlı ve iki kararsız noktaya dallanır. Süperkritik dallanmanın normal formu ise şu şekildedir:

$$\frac{dx}{dt} = \mu x - x^3 \quad (2.6)$$

Eşitlik 2.6 ile verilen sistemde  $\mu < 0$  olduğunda,  $x_0 = 0$  tek denge noktasıdır ve stabildir.  $\mu = 0$  olduğunda,  $x_0 = 0$  hala kararlı sayılır ancak lineerlik anlamında zayıflar.  $\mu > 0$  olduğunda, iki yeni denge noktası ( $x_0 = \pm\sqrt{\mu}$ ) ortaya çıkar ve stabildirler, ancak  $x_0 = 0$  ise kararsız hale gelir. Şekil 2.5a süperkritik pitchfork dallanma için dallanma şemasını göstermektedir.

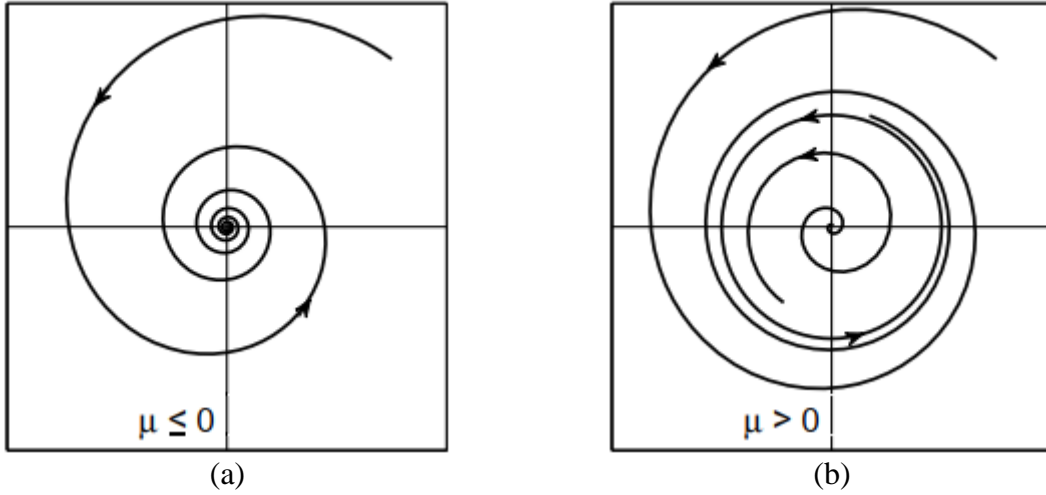


**Şekil 2.5** a) Süperkritik pitchfork dallanma, b) Subkritik pitchfork dallanma gösterimi (Xie 2015).

Subkritik pitchfork dallanma ise normal formunda aşağıdaki gibidir:

$$\frac{dx}{dt} = \mu x + x^3 \quad (2.7)$$

Dallanma şeması, Şekil 2.5b'de gösterilmiştir. Bu durumda,  $\mu < 0$  olduğunda iki kararsız sabit nokta vardır. Bununla birlikte gerçek dünya sistemlerinde  $\mu > 0$  için meydana gelen aşırı kararsızlığı bastırmak için daha yüksek dereceli terimler içeren model sistemler türetilmektedir.



**Şekil 2.6** İki boyutlu sistemin faz düzlemindeki yörüngeleri (Xie 2015).

Birden fazla boyuttaki sistemlerin dinamikleri çok daha zengin davranışlar gösterebilir. İki boyutlu sistemlerde önemli bir dallanma çeşidi Hopf dallanmasıdır. Hopf dallanma, odak tipi denge noktası kararlılığını bir çift saf imajiner özdeğerle değiştiğinde periyodik bir çözümün doğmasıdır. Süperkritik durumda, küçük genlik bir kararlı limit çevrimi sabit noktadan dallanır ve kararsız denge noktasının etrafında kararlı periyodik salınımlara neden olur. Subkritik Hopf dallanmalarında, kararsız bir periyodik yörünge ile çevrili, sabit bir kararlı nokta üretilir. Böyle bir sistemin normal formu aşağıdaki gibi tanımlanır:

$$\frac{dx}{dt} = \mu x - wy + (ax - by)(x^2 + y^2) \quad (2.8a)$$

$$\frac{dy}{dt} = wx + \mu y + (bx + ay)(x^2 + y^2) \quad (2.8b)$$

Burada,  $w$ ,  $a$  ve  $b$  sabitken  $\mu$  kontrol parametresidir. Dallanma, doğrusallaştırılmış sistemin özdeğerlerinin imajiner eksenini kestiği  $\mu=0$  noktasında meydana gelir. Kutupsal koordinatlarda yazarsak sistem,

$$\frac{dr}{dt} = \mu r + ar^3 \quad (2.9a)$$

$$\frac{d\theta}{dt} = w + br^2 \quad (2.9b)$$

şeklini alır.

Eşitlik 2.9,  $r \geq 0$  sınırlaması dışında pitchfork dallanma ile aynı evrişim formuna sahiptir.  $\mu$  parametresinin işareti dallanmanın süperkritik mi yoksa subkritik mi olduğunu belirler.  $\mu < 0$  olduğunu varsayarsak Hopf dallanma süperkritiktir. Bu orijinal iki boyutlu sistemde, kararlı bir periyodik yörüngeye tekabül eder. Buna izole kapalı bir yörünge olarak tanımlanan limit çevrim denilmektedir.

Yukarıdaki dallanma tiplerinin yanında önemli bir başka dallanma şekli değişmez bir dairede eyer düğümü (SNIC) dallanma formudur. SNIC, değişmeyen bir dairede oluşması dışında standart bir eyer düğümü dallanmadır. Ayrıca, değişken dallanma parametresinin aldığı yol, iki denge noktasını birbirine bağlayan faz uzayındaki bir heteroklinik yörünge veya gezinme yoludur. Denge noktasının başlangıç ve bitiş destinasyonu aynıysa, bu homoklinik yörünge olarak adlandırılır. SNIC terimindeki daireye değişmez denilmesinin sebebi ise daire üzerinde başlayan herhangi bir çözümün yine daire üzerinde kalmasıdır.

Dolayısıyla, SNIC için, yukarıda belirtilen düğüm (node) ve eyeri (saddle) birbirine bağlayan heteroklinik bir yörünge varlığından bahsetmek mümkündür. Eyer düğümü dallanmalarından da anlaşıldığı üzere düğüm ve eyer noktası sonunda birleşir. Bu gerçekleştiği zaman doğrudan yörünge küçülür ve daha büyük çaptaki heteroklinik yörünge denge noktasının teke düşmesi nedeniyle değişmez dairede homoklinik bir yörüngeye dönüşür. En sonunda denge noktası kaybolduğunda, dairenin bir limit çevrimi haline geldiğini görülür, ki bu sadece bir yörünge kapalı ve sonsuz olduğunda gerçekleşir. Bir başka ifade ile SNIC, içinde iki limit döngüsünün birbiriyle çarpıştığı ve yok olduğu yerel bir dallanmadır. Periyodik yörüngelerin Poincaré haritasını göz önünde bulundurulursa, haritalar için dengelerin katlanmasına neden olur.

Son olarak vurgulanması gereken bir başka dallanma tipi de periyot çiftlenmesi dallanmasıdır. Periyod çiftleme dallanması, orijinal yörünge periyodunun dengesiz hale geldiği süresinin iki katı olan bir limit döngüsünün oluşturulması veya ortadan kalkması anlamına gelir. Periyodik yörüngelerin bu yerel dallanması, diğer dallanmalar arasında özel bir duruma sahiptir, çünkü parametre daha da değiştirildiği zaman genellikle kaskat biçimde art arda bir periyot katlanması meydana gelir. Sonsuz ikiye katlama dizisi, genellikle hiç bir zaman tekrar etmeyen sonsuz periyotlu dinamikler ile kaotik bir çekicinin ortaya çıkmasına yol açar. Kaotik çekici daha sonra farklı periyotlarla sonsuz sayıda kararsız limit çevrimi içeren bir uzaya dönüşür.



### 2.1.3 Uyarılabilir ve Osilatör Sistemler

Biyolojik sistemlerdeki kollektif dinamikler genellikle tam olarak tanımlanamayan, doğrusal olmayan ve gürültülü elementlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan karmaşık bir davranıştır (Agaoglu et al. 2019). Örneğin, nöronal ve kardiyak ritimler, pacemaker ve uyarılabilir hücreler arasındaki etkileşimlerden kaynaklanır. Bu gerçekler ışığında, her biri ya uyarılabilir ya da kendi kendine salınan bireysel veya birbirine bağlı, özdeş veya özdeş olmayan elemanların ortak dinamiklerini araştırmak gereklidir. Sistemin özelliklerinden kaynaklanan doğal salınımın kendisinin neden olduğu fiziksel sistemlerde denge durumunun bozulması sonucu ortaya çıkar.

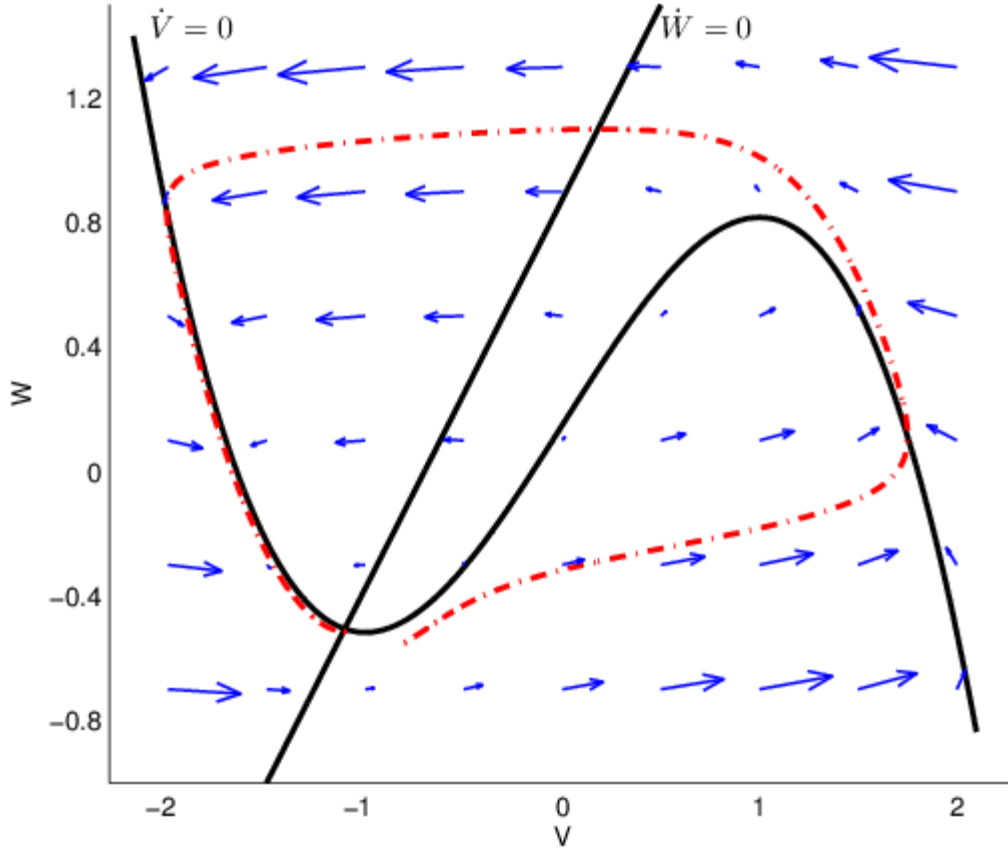
Uyarılabilirlik, sistemin tek bir sabit çekiciye sahip olduğu, ancak denge durumuna geri dönme şeklinde iki biçimine sahip olduğunu ifade eder. Denge noktasından uzaklaştıran küçük uyarımlar için geri dönüş monotoniktir. Bununla birlikte, eşik değerin ötesindeki bozulmalar için geri dönüş monotonik değildir, ancak sistem denge noktasına yerleşmeden önce büyük bir gezineden geçer. Sifon gibi basit bir mekanik yapı da ilgi çekici uyarılabilir bir sistem örneği olabilir.

Bu fenomenin başkaca en iyi örneği bir nöronun aksiyon potansiyeli oluşturarak ateşlemesidir. Hodgkin ve Huxley denklemlerine göre eşik altı depolarizasyon monoton bir şekilde sönümlenir, ancak eşik üstü depolarizasyon aksiyon potansiyelini başlatır (Hodgkin and Huxley 1952). FitzHugh ve Nagumo, nöron uyarılabilirliğinin temel özelliklerini sadece iki diferansiyel denklemlerle tanımlayan, dört boyutlu H-H denklemlerinin basitleştirilmiş bir versiyonunu tasarlamıştır (FitzHugh 1961). Buna göre uyarılabilir bir FHN nöronu iki boyutta:

$$\dot{V} = V - \frac{V^3}{3} - W + I \quad (2.10a)$$

$$\dot{W} = 0.08 (V + 0.7 - 0.8W) \quad (2.10b)$$

diferansiyel denklemleriyle ifade edilmektedir. Burada  $V$  membran potansiyelini,  $W$  toparlanma (recovery) parametresini ve  $I$  dışarıdan uygulanan sabit uyarım akımını temsil etmektedir.



**Şekil 2.7** Fitzhugh–Nagumo nöronuna uygulanan akımın  $I = 0.15$  değeri için sıfır değişim eğrileri (nullcline) ve uyarılabilirliği gösteren faz–düzlem gösterimi.

Şekil 2.7’de verilen faz portresi, bu sistemin nasıl çalıştığını gösterir. Sıfır değişim eğrilerinin (nullcline) kesişim noktasındaki tek denge noktası lokal olarak kararlıdır, ancak denge noktasından yeterince uzakta küçük bir bozulma sistemin dinlenmeye dönmeden önce yörüngede büyük bir gezinti yapmasına neden olur. Bu tür bir faz portresi, uyarılabilir sistemlerin tipik bir örneğidir.

### *Biyolojik Osilatörler*

Doğada ateş böceklerinin buldukları gruptaki üyelerin diğerlerinde gözlemlenen sinyallere yanıt olarak yanıp sönmeye sıklıklarını değiştirdiği gözlenmiştir. Her bireyin komşularından izole edildiğinde kendiliğinden yanıp söndüğü kendi frekansı vardır. Ancak yanıp sönmeye döngüsündeki faz, diğerlerinde gözlemlenen parıldamalardan etkilenebilir ve Ermentrout–Rinzel modeli ile bu olaylar matematiksel olarak tanımlanmıştır (Ermentrout and Terman 2010):

$$\frac{d\theta}{dt} = w + A \sin(\Theta - \theta) \quad (2.11)$$

Burada  $\theta$  her bir ateş böceğinin kendi fazını gösterir.  $w$  bir ateş böceğinin doğal frekansdır, ve  $\Theta$  uyartım işaretinin fazıdır. İnsandaki ritmik kas hareketlerinde, cırcır böceklerinde, lazer dizilerinde ve faz kilitlemeli döngülerde gözlemlenen biyolojik olan veya olmayan salınımlar için benzer modeller kullanılmıştır. Yürüme eylemi de insanda bilinçdışı ritmik biyolojik sinyallerle yönetildiğinden, en azından ilk yaklaşım olarak ateş böceklerinin ritmik yanıp sönmesiyle bir analogi kurmak mümkün olabilir.

#### 2.1.4 Dinamik Sistemlerde Kararlılık ve Çok Kararlılık

Bir sistemin lineer olmayan dinamiklerinin araştırılmasında önemli çeşitli kararlılık kavramları arasında, bir sistemin denge noktalarına göre Lyapunov kararlılığı, bir sistemin çözümünün yörüngesel kararlılığı ve bir sistemin yapısal kararlılığı öne çıkmaktadır. Bir sistemin denge noktasına göre Lyapunov kararlılığı, sistem çözümünün ilgili denge noktasına karşı davranışıyla ilgilidir. Şöyle ki, sistem çözümü denge noktası etrafında dolaşıp dolaşmaması Lyapunov anlamında kararlılığı, denge noktasına yavaşça yaklaşması fakat tam ulaşmaması durumu asimptotik kararlılığı gösterir. Yörüngesel kararlılık, bir sistemin yörüngesinin küçük bozulmalar altındaki direnci ile ilişkilidir. Bir sistemin yapısal kararlılığı ise sistemin genel yapısını etkileyen küçük bozulmalara karşı direnciyle ilgilidir.

Örnek olarak açıklayacak olursak, Lyapunov anlamında kararlılık denge noktaları etrafında sistem davranışının bir özelliğidir. Başlangıç koşulları bir denge noktasıyla çakıştığında, sistem bu noktada süresiz olarak kalır. Bununla birlikte, başlangıç koşulları, bir denge noktası olan  $x^*$  koordinatlarından  $\delta$  uzaklığında bir yarıçap alanı içinde olursa, tüm  $x(t)$  yörüngeleri  $x^*$  noktasına yaklaşır ki bu durumda sistem asimptotik olarak kararlı olarak tanımlanabilir. Eğer bu alan sınırlı bir yarıçapa sahipse, bu alanda sistem yerel olarak kararlıdır. Aksi takdirde  $\delta \rightarrow \infty$  olduğunda sistem global olarak kararlıdır. Her iki durumda da denge noktası kararlı çeker olarak sınıflandırılır ve bu noktaya yaklaşan tüm başlangıç koşulları kümesi bu çekerin çekim alanını oluşturur. Başlangıç koşulları  $\delta$  uzaklığında bir yarıçap alanı içinde seçilip, belirli bir zaman sonra farklı bir  $\varepsilon > \delta$  alanına geçen en az bir sistem yörüngesi varsa, denge noktası kararsızdır.

Bununla birlikte sistem kararlılığını tartışmak için ele alınacak yöntem Lyapunov kararlılığı şeklinde olursa, yapılacak olan incelemeler zamana bağlı yörüngesel hesaplamaları gerektirir. Ancak bizim amacımız bunları zamanın bir fonksiyonuyla tanımlanması değildir.

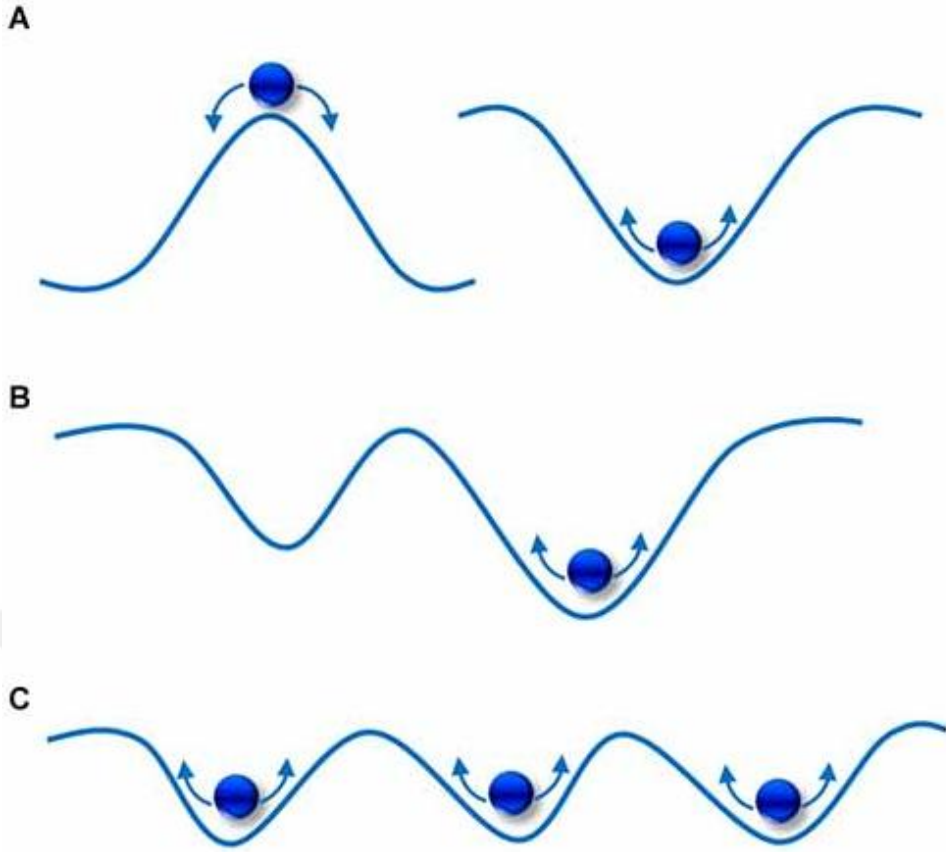
Tek boyutlu sistemlerde, denge noktalarının kararlılığının, o noktadaki fonksiyonun eğimi tarafından verildiğini gördük. İki boyutlu durum için de stabilite yine Jacobian matrisinde hesaplanan türevlerle de ilgilidir.

$$\dot{x} = f(x, y), \quad \dot{y} = g(x, y) \quad (2.11)$$

denklemleriyle verilen iki boyutlu bir sistem için Jacobian matrisi denge noktalarında

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial x} & \frac{\partial f}{\partial y} \\ \frac{\partial g}{\partial x} & \frac{\partial g}{\partial y} \end{pmatrix} \quad (2.11)$$

ifadesiyle hesaplanır. Bu matrisin özdeğerleri ve özvektörleri denge noktalarının yapısını, bir düğüm, eyer veya bir spiral olup olmadığını ve ayrıca o denge noktalarının civarındaki davranışı belirleyebilir. Bu anlamda sistem (2.2) için  $\lambda < 0$  olduğunda tüm yörüngeler orijine doğru gelişim gösterir. Bu nedenle orijin sabit nokta veya çekici (attractor) olarak adlandırılır. Çekiciler ve kararlılıkları, özellikle doğrusal olmayan dinamik sistemlerin en önemli özellikleridir. Şekil 2.3'te  $n_+ = 0$  için yapılan çizimler sabit noktaları gösterir. Sistem (2.2) için  $\lambda > 0$  durumunda ise, herhangi bir pozitif (negatif)  $x$  özelliği için, bu özellikteki değişim Şekil 2.3'te  $n_- = 0$  için oklarla gösterildiği gibi pozitif (negatif) olur ve sistem her iki yönde de orijinden uzaklaşır. Bu nedenle, bu durumda orijin, kararsız sabit nokta veya itici (repeller) şeklinde adlandırılır.



**Şekil 2.8** Durum uzayında enerji seviyeleri ve sistemin kararlılığı. A) itici (solda) ve çekici (sağda), B) sığ (solda) ve derin çekici (sağda), C) çok sayıdaki çekicinin varlığında çok kararlılığı gösterir (Ros et al. 2014).

Temel olarak, bir sistemin gelişimi rahatlıkla anlaşılır bir şekilde çok boyutlu enerji seviyesi olarak görselleştirilerek durum uzayında gösterilebilir. Şekil 2.8A'da şematize edildiği gibi sistem gelişimi iki boyuta indirgenebilir ve tepeler ya da vadilerden geçen, rastgele enerjili bir top olarak düşünülebilir. Burada top dinamik durumu gösterir. Uzun süre yerleşik kalacağı düşük enerjili vadiye büyük bir kararlılığa sahip olacaktır. Vadi şeklindeki durum uzayındaki bölge, bu yüzden çekim alanı (basins of attraction) olarak bilinir. Buna mukabil tepelerde ise daha az kararlı kalacak ve en ufak bir etki ile dinamik durum değişecek ya da bozulacaktır. Bu bölge ise itici (repeller) olarak adlandırılır.

Doğrusal olmayan dinamik sistemler çok çeşitli kendiliğinden organize olabilen davranışlar sergilerler. Bu tür sistemlerin birçoğu sadece bir çekiciye sahip olmakla birlikte (monostable sistemler olarak adlandırılır), bir arada var olan çok sayıda çekiciyi durum uzayında ve faz

portresinde sergileyen sistemler de oldukça yaygındır. Belirli bir sistem parametreleri kümesi için birkaç olası kararlı durumun (çekiciler ve onların alt çekim uzayları) bir arada bulunması, çok kararlı (multistable) sistem olgusunu gösterir. Örneğin Şekil 2.8B'de nispeten daha büyük enerji bozulmalarında sağdaki daha derin olan çekim alanı soldaki sığ olana kıyasla topu kendi havzasının içinde tutacağından, diğerine göre daha fazla kararlılık arzeder. Buradaki çeşitlilik yalnızca iki durumdan meydana geldiğinden iki kararlı durum yani bistabilite şeklinde adlandırılmaktadır. Buradan hareketle, sürekli bir enerji kaynağına sahip bir top herhangi bir denge noktasına kalıcı olarak yerleşmeden birden fazla çekim alanına uğrayarak gelişim gösterebilir. Bu durum, bize Şekil 2.8C'de gösterilen gibi çok kararlılık (multistabilite) kavramını açıklamaktadır ve beyinde gerçekleşen duyuşsal algı, hafıza ve düşünme buna örnek verilebilir.

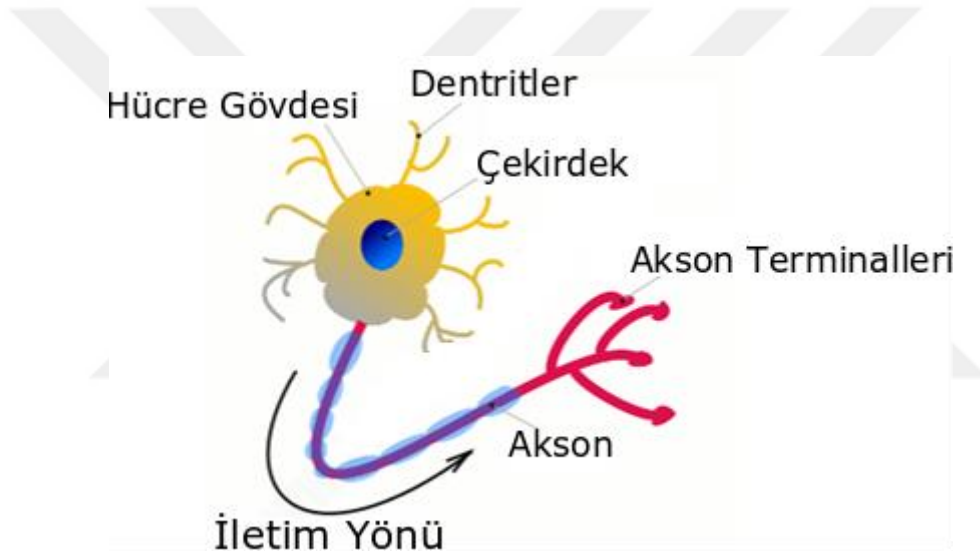
Daha önce de aktarıldığı gibi, aynı çekiciye yaklaşan yörüngelere neden olan başlangıç koşulları kümesi çekim alanını oluşturur. Bu nedenle, birlikte varolan asimptotik durumlardan birini gözleme olasılığı ile ilgili çekim alanı arasında karmaşık bir ilişki vardır. Yine çoklu kararlı durumlarından birinde çalışan dinamik bir sistem göz önüne alındığında, sonsuz olmayan rastgele bozulmalar karşısında ilgili durumdaki çözümün kararlılığı, ilgili durumun çekim alanının yapısı ile de yakından ilişkilidir. Aslında, birçok pratik dinamik sistemde gürültünün ya da herhangi bir dış bozulmanın varlığı, sistemi (durağanlık – kararlılık alanına) alternatif bir kararlı duruma getirme kabiliyetine sahiptir (Uzuntarla et al. 2015). Bu bağlamda, Pisarchik ve Feudel tarafından incelenen çok işlevliliğin kontrolü konusu, istenen sistem performansını elde etmek için özellikle önemlidir (Pisarchik and Feudel 2014). Doğal olarak, gerçek dünyadaki çok kararlı dinamik sistemlerin çokluğu, bu tür sistemlerin çok sayıda kararlı durumunun ve dolayısıyla çok sayıdaki çekicisinin ilgili kararlılığının ve kontrolünün uygun bir şekilde ölçülmesini gerektirir.

## **2.2 NÖRON VE DİNAMİK YAPISI**

Nöronlar, merkezi ve çevresel sinir sistemi içerisinde işlenen ve ikisi arasında transfer edilen bilginin kaslar ya da bezler gibi vücudun diğer birimlerine iletimini gerçekleştirirler. Bu görevleri, aksiyon potansiyelleri şeklinde elektriksel aktivasyon vasıtasıyla gerçekleştirirler. Hücre içinde ve dışında bulunan farklı moleküllerin hareketine bağlı olarak nöronlarda potansiyel değişimleri meydana gelir. Bu değişim sürekli halde gerçekleşir. Bunun yanında duyu merkezlerindeki duyuşsal nöronlarda, ışık, sıcaklık, tat ve ağrı gibi çevresel uyarıcılar, iyon

kanallarını aktive ederek aksondan somaya doğru aksiyon potansiyellerinin üretilmesine neden olurlar. Şekil 2.9’da nöronu oluşturan temel bölümler gösterilmektedir. Bunlar hücre gövdesi (soma), akson, hücre çekirdeği, dentritler ve akson terminalleridir. İletim yönü olarak elektriksel aktivite dendritlerden başlayarak somaya, daha sonra aksona akar.

Sinir sisteminde farklı fonksiyonel gruplar oluştururlarken nöronların her biri büyüklük, şekil ve moleküler yapı yönünden aynı değildir, ancak temel oluşum yapılarını oluşturan iskeletleri bakımından benzerdirler (Cajal 1995). Nöronlar gerçekleştirdikleri göreve göre ve hatta buldukları pozisyon ya da kavşağa göre de farklı şekil ve uzunlukta olabilmektedirler. Çevresel sinir sisteminde nöronlar iki metre kadar uzunluğa ulaşabilirken, merkezi sinir sistemindeki nöronlar mikrometreler seviyesinde bir boyuta sahiptirler.



Şekil 2.9 Nöronun en temel yapısı (URL-1).

### 2.2.1 Nöron Elektrofizyolojisi

Nöron elektrofizyoloji, sinir sistemindeki her hücrenin ve dokuların elektriksel özelliklerinin incelenmesini içerir. Bu özelliklerdeki değişiklikler, sinir sisteminin canlılığı korumaktan daha yüksek bilinç seviyelerine ulaşmaya kadar birçok işlevini yerine getirmesini sağlar. Elektrofizyoloji, bu iyonların genellikle voltaj veya akım büyüklükleri olmak üzere, tek iyon kanallarından tüm beyne kadar çeşitli ölçeklerde bu özelliklerin ölçümlerini içerir. Bu özelliklerin incelenmesi, nörolojik bozuklukların araştırılması ve farmasötik bileşiklerin

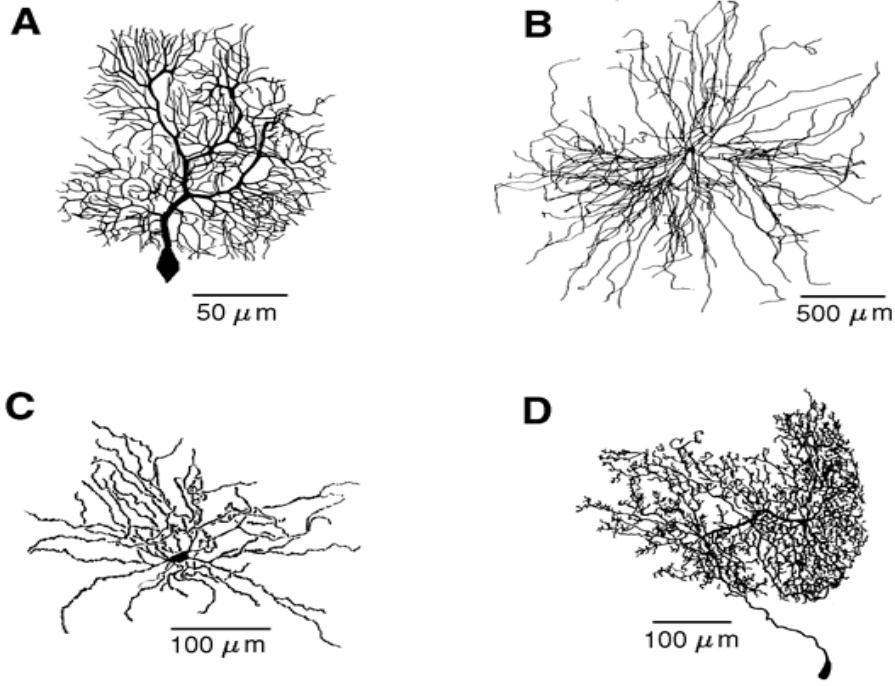
potansiyel kullanımları hatta etkileri de dâhil olmak üzere beynin nasıl çalıştığını anlamının ötesinde birçok uygulamaya öncülük etmektedir.

Sinir sisteminin, karmaşık fonksiyonları ve davranışları düzenlediği mekanizmalarını anlamak için, temel biriminin yani nöronun yapısı ve işlevi hakkında bilgi sahibi olmak önemlidir. Nöronların en belirgin özellikleri, uyarılabilir olma durumları ve elektriksel sinyallerini iletme yetenekleridir. Bu yüzden nöron membranının organizasyonu, iç iyonik kompozisyonu daha sonra, membran dinlenme potansiyellerini ve aksiyon potansiyellerini üretmekten sorumlu mekanizmaları açıklamak gerekmektedir.

Hücre zarları arasındaki elektriksel potansiyeller bazı hücreleri elektrojen yapar. Hücre içi sıvı ve hücre dışı sıvı arasında sodyum ( $\text{Na}^+$ ) ve potasyum ( $\text{K}^+$ ) gibi farklı iyon konsantrasyonları yalıtılarak korunurlar. Hücrenin zarı, iyonların içinde doluşmasını ve uzaklaşmalarını önler. Yayılmalarının tek yolu, açık veya kapalı konuma farklı mekanizmalarla geçebilen özel iyon kanallarından geçmektir.

Vücut içi ve dışından gelen bilgileri çevresel sinir sistemi aracılığıyla merkezi sinir sistemine ulaştıran sinir hücreleri, merkezi sinir sisteminde işlenen bilgileri vücudun ilgili diğer sistematik birimlerine iletirler. Nöronlar sinir sisteminin farklı bölgelerinde uzunluk, bağlantı sayısı, büyüklük ve moleküler yapı gibi fizyolojik ve morfolojik özellikler bakımından birbirinden farklı gözükseler de temel anatomik yapıları yönünden birbirlerine benzerdirler (Cajal 1995, Nunez 1981). Farklı morfolojilere sahip nöronlar Şekil 2.10'de görülmektedir.

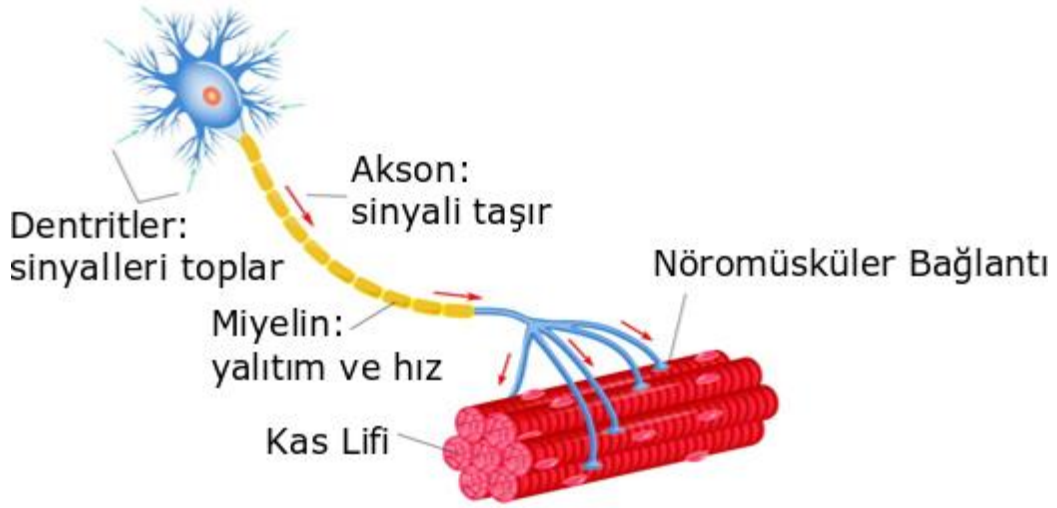




**Şekil 2.10** Tipik sinir hücrelerinin çizimleri: A) Serebellar Purkinje Hücresi, B) Kedi Omuriliğinde Alfa Motor Nöronu, C) Sıçanda Neostriatal Çatallı Nöron ve D) Çekirgede Aksonsuz Aranöron (Segev 1998).

#### *Anatomik Yapı: Soma Akson ve Dentritler*

İletim hattı işlevi gören sinir hücreleri üç ana bölümden oluşur: Soma, Dentritler ve Aksondur. Soma, içinde hücre çekirdeğinin bulunduğu hücre gövdesi de denilen ana hücre kısmıdır. Akson ve dentritler hücrenin somasından çıkarlar. Dentritler sinir hücresine çevresinden gelen tüm uyarımları soma üzerinden aksona taşıyarak toplayıcı görevini yerine getirir. Akson ise dentritlerin aksine tek parçadır ve dallanma yapmadan hücre gövdesinden çıkar. Taşıdığı sinyalleri özel bağlantılar vasıtasıyla diğer sinir hücrelerine, kas ya da bezlere iletir. Şekil 2.11’de tipik bir motor nöronun genel yapısı gösterilmiştir. Şekilde de görüldüğü gibi sinir hücresinde, akson terminalleri ve miyelin kılıfı gibi yardımcı unsurlar da bulunur (Virchow 1854, Dekker 1977).



**Şekil 2.11** Tipik bir motor nöronun yapısı (URL-2).

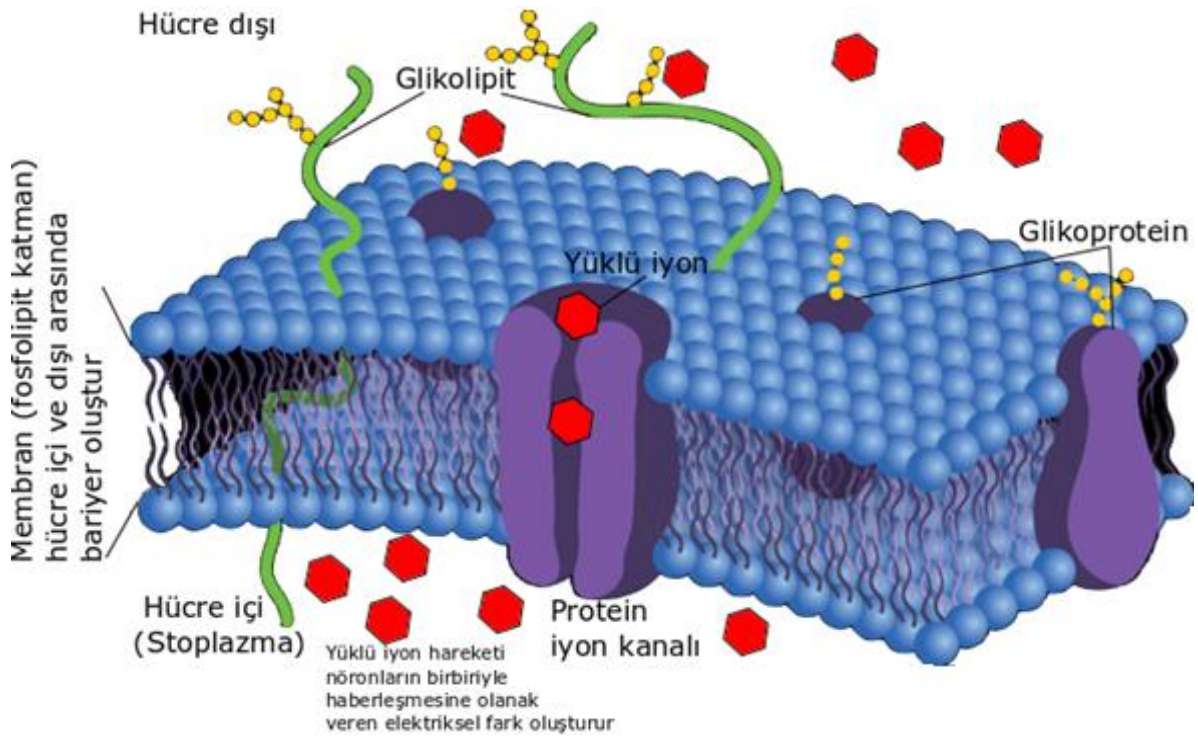
Temel görevi bir nörona çevresinden gelen sinyalleri diğer komşu nöronlara iletmek olan akson uzun ve dallanma yapmayan bir yapıya sahiptir. Aksiyon potansiyelinin öncelikle oluştuğu ve hücre gövdesine en yakın kısım akson tepeciği olarak adlandırılır. Spayk olarak da ifade edilen elektriksel sinyaller akson vasıtasıyla vücutta çok uzak mesafelere iletilebilmektedir. Aksonun boyu bir metreye kadar çıkabilmekte iken çapı 0.2–20  $\mu\text{m}$  aralığında kalınlığa sahip olabilmektedir (Guyton 1986).

Nöronların bazısındaki aksonlarda etraflarını saran miyelin kılıfı denilen bir yağ tabakası bulunmaktadır. Miyelin kılıfı sinyal iletimi esnasında sinyallerin zayıflayarak kaybolmasını engelleyerek bir yalıtkan görevi yapar. Ayrıca sinyallerin uzak mesafelere daha hızlı bir şekilde iletilmesini kolaylaştırır. Miyelin kılıflar Ranvier düğümü denilen yapılarla düzenli olarak bölünmüştür. Ranvier düğümleri hücreye iyon giriş–çıkışı sağlayan kapakçıklara sahiptir. Bu kapaklar sayesinde sinyal iletimi kesintisiz bir şekilde sağlanır.

### *Hücre Membranı ve Biyofiziksel Özellikleri*

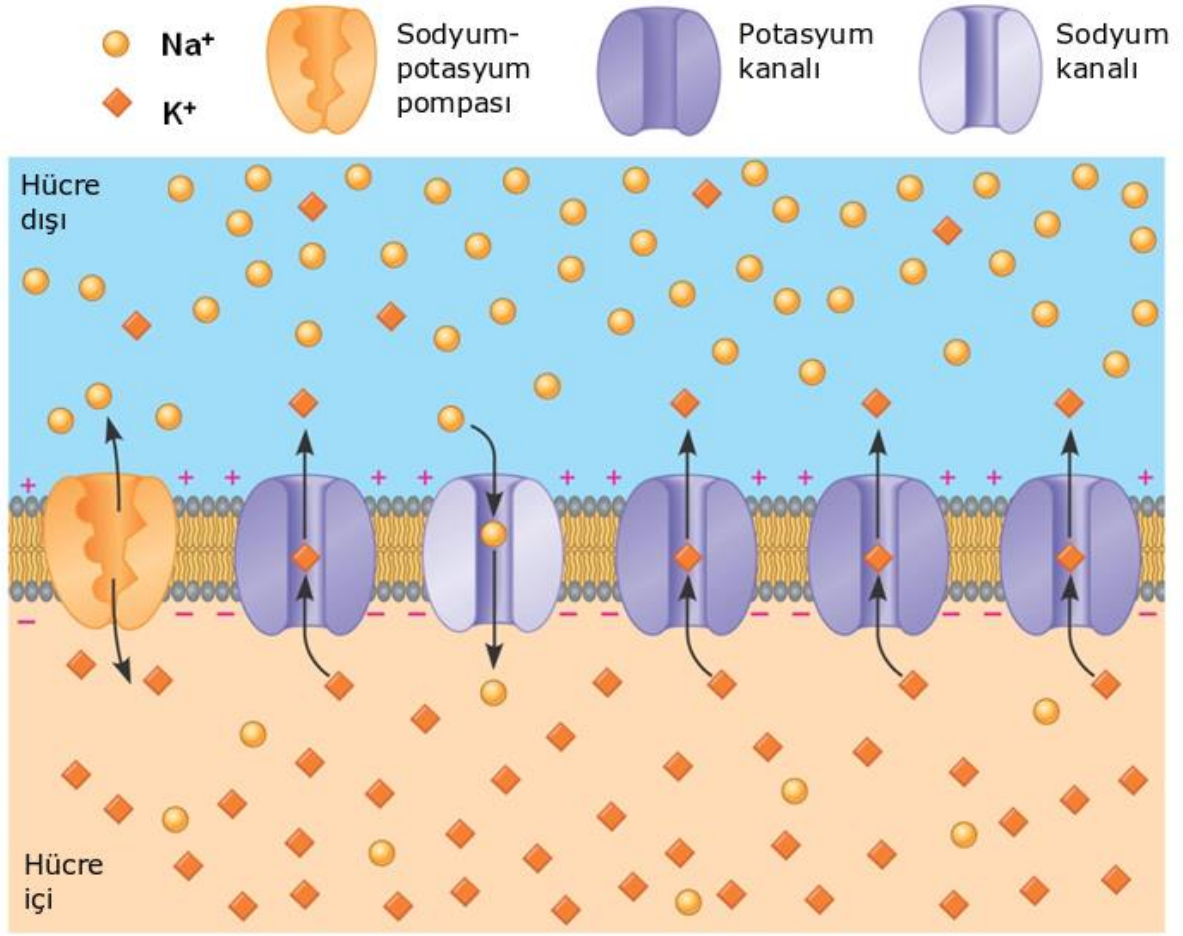
Sinir hücrelerinde meydana gelen elektriksel olaylar, hücreyi çevreleyen seçici geçirgen membranı üzerinde gerçekleşir. Membran çift katlı yağ (fosfolipid) tabaka ve bu tabakalar arasında homojen olarak konumlanmış protein moleküllerinden oluşur (Gobley 1847, Hille 2001). Şekil 2.12’de membran kesitinin genel moleküler yapısının görünümü verilmiştir. Membranı oluşturan lipid molekülleri elektriksel yükleri tutabilir, dolayısıyla bu özellik

membrana kapasitör özelliği verir. Aynı zamanda membran hidrofobiktir ve bu yüzden iyonlar hücre membranından geçemez. İyonlar ancak büyük bir protein molekülü olan özel iyon kanalları yoluyla hücre içinden dışına veya tersi yönde geçebilir. İyon kanalları farklı her bir iyon çeşidi için özel yapıdadır. İyon geçişleri homojen olarak dağılmış kanalların kimyasal, mekanik ya da gerilime bağlı olarak yapılarında bulunan kapı parçacıklarının hareketleriyle kontrol edilir. Bu membrana seçici geçirgenlik özelliği, başka bir ifadeyle iyon akımına karşı direnç sağlar. Fosfolipid tabaka serbest iyon ve taşıyıcılardan yoksun olması durumunda tek başına çok iyi bir izolatör olarak kullanılabilir. Ancak membranın içerisine gömülü farklı iyon kanalları sayesinde hücre membranı iletkenliklik gösterir.



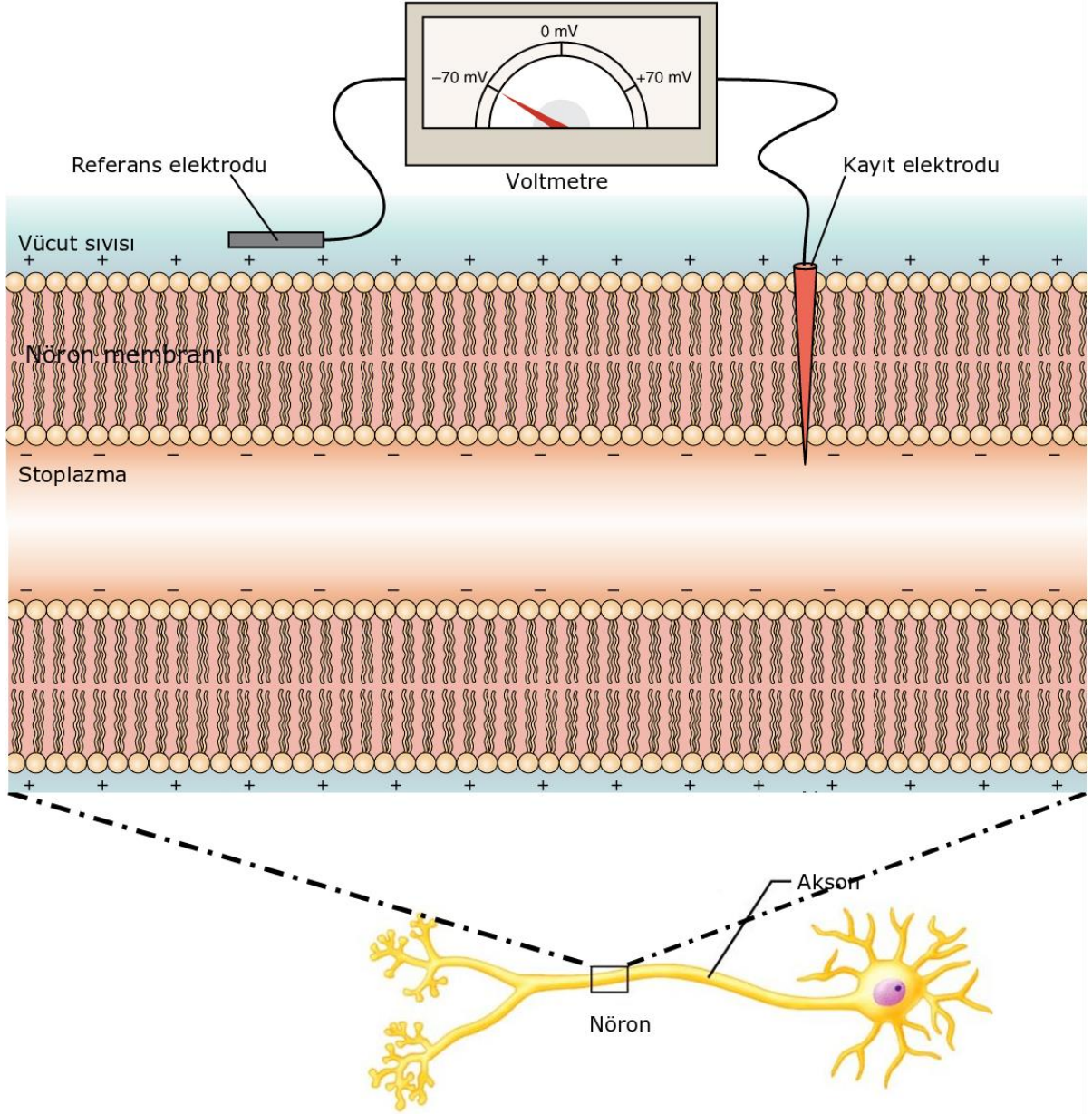
Şekil 2.12 Hücre membranının moleküler yapısı (URL-3).

Hücre membranı kapasite ve iletkenlik özelliklerine bağlı olarak bir RC devresine benzer. RC devrelerinin karakteristik özelliklerinden biri olarak kullanılan dolma/boşalma süresini gösteren zaman sabitine eş değer olarak, membran da, karakteristik bir “hücre membran zaman sabiti”ne sahiptir,  $\tau_m = R_m C_m$  (Neher and Marty 1982).



**Şekil 2.13** Hücre membranında sodyum ve potasyum kanalları (URL-4).

Sinir hücre membranlarının hem içerisinde sitoplazmada hem de dışarısında vücut sıvısında pozitif ve negatif yüklü iyonlar dağınık bir şekilde bulunmaktadır. Hücre içerisinde elektrofizyolojik olayların gerçekleşmesinde rol oynayan en önemli iyonlar sodyum ( $\text{Na}^+$ ), potasyum ( $\text{K}^+$ ), kalsiyum ( $\text{Ca}^+$ ) ve klordur ( $\text{Cl}^-$ ). Dinlenme esnasında hücrenin içi daha çok negatif, dış kısmı ise daha çok pozitif yüke sahip bulunmaktadır. Pozitif ve negatif iyonik yüklerin heterojen dağılımına bağlı olarak membranın ayırdığı her iki tarafın konsantrasyon farkı membran dinlenme potansiyeli olarak adlandırılır. Bu fark Şekil 2.14'te de temsili olarak gösterildiği gibi yaklaşık olarak  $-70 \text{ mV}$  olarak ölçülmüştür.



Şekil 2.14 Membran dinlenim potansiyeli (URL-5).

### *Nörondaki Önemli İyonlar ile Membran Potansiyeli Arasındaki İlişki*

Nöronların bilgi iletimini “aksiyon potansiyeli” adı verilen sinyaller vasıtasıyla gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Aksiyon potansiyelinin elektrokimyasal mekanizmasını membran potansiyeli ve onu oluşturan diğer faktörler ile açıklanması gerekir. Bir nöronun içinde ve dışında pozitif ve negatif olmak üzere farklı yüklere ve yoğunluklara sahip belli iyonlar bulunur. Hücre membranının ayırdığı iki bölgedeki toplam elektriksel yük miktarı, dinlenme durumunda hücre

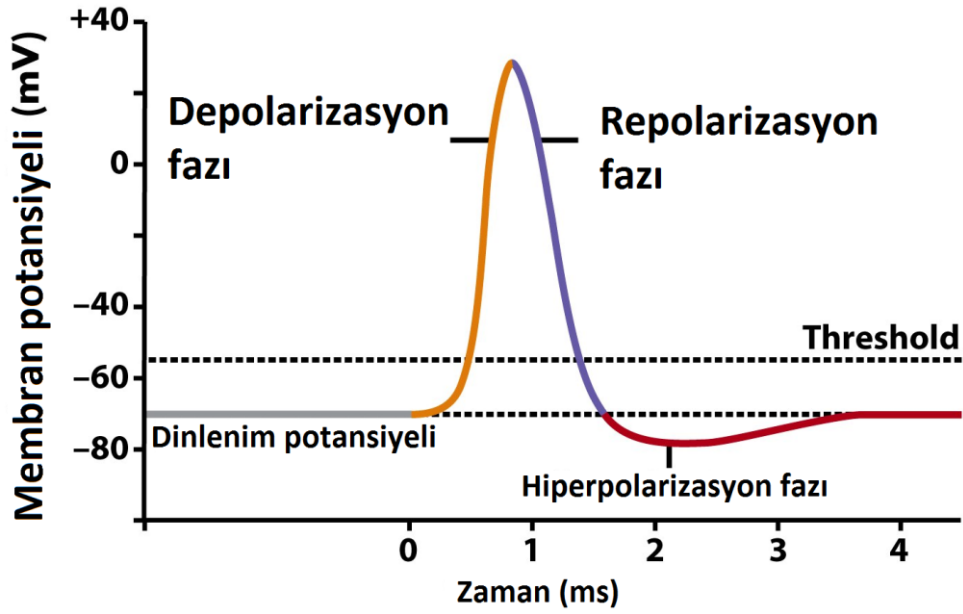
içinde ( $V_{iç}$ ) negatif, hücre dışında ise ( $V_{dış}$ ) pozitifdir. Hücre içi ve hücre dışı potansiyelleri arasındaki fark ise membran potansiyeli ( $V_m$ ) olarak tanımlanır:  $V_m = V_{iç} - V_{dış}$ .

Dev mürekkep balığının aksonunda yaptığı çalışmada Hodgkin ve Huxley'in gösterdiği en önemli şeylerden biri, sadece iki iyon türü özellikle sodyum ( $Na^+$ ) ve potasyum ( $K^+$ ) dikkate alınarak nöronların elektriksel özelliklerinin başarıyla tanımlanabilmesidir (Hodgkin and Huxley 1952).  $Na^+$  konsantrasyonu hücre dışında içeriden daha yüksektir, bu nedenle bu iyonlar difüzyonla nöronun içine süzülür. Ayrıca hücrenin içi, dışa göre negatif olarak yüklendiğinden, sodyum iyonları elektriksel kuvvetler tarafından hücre içine çekilir. Öte yandan,  $K^+$  nöronun içinde dışarıdan daha yoğundur, bu nedenle hücre içinden dışına yayılma eğilimindedir. Bununla birlikte, negatif membran potansiyelinin bir sonucu olarak hücreye de çekilir. Membran potansiyelindeki dinlenme seviyesindeki bu değişimler, temel olarak iki tip elektrik sinyalleri üretir. Birincisi kademeli potansiyeller ve diğeri aksiyon potansiyelleridir. Kademeli potansiyeller, hücre membranının nispeten küçük bir bölgesi ile sınırlı ve birkaç milimetre içinde çıkan membran potansiyelindeki değişikliklerdir. Bunlar genellikle hücre zarında etkili olan, ortamda meydana gelen bir değişiklik tarafından üretilir ve bunlar “dereceli potansiyeller” olarak da adlandırılır çünkü potansiyel değişimin büyüklüğü ve sonlanma noktası değişebilir. Kademeli bir potansiyel ortaya çıktığında, potansiyelin orijini ile membranın bitişik bölgeleri arasında yine dinlenme potansiyeli olarak akar. Elektriksel uyarım sinyali mesafe ile düştüğü için, derecelendirilmiş potansiyeller çok kısa mesafelerde bilgi taşıyan bir sinyal olarak işlev görebilir.

Bir aksiyon potansiyeli, membranda oluşan dereceli bir potansiyelden çok farklı olan özel bir değişimi ifade eder. Aksiyon potansiyelleri hızlı, hücreyi baştan sona katederek ilerleyen büyük elektriksel değişikliklerdir. Bu davranış sırasında hücrenin potansiyeli 100 mV civarında değişim göstererek, membranı  $-70$  mV ila  $+30$  mV arasında depolarize eder ve daha sonra dinlenme membran potansiyeline repolarize eder. Aksiyon potansiyelleri süreç olarak daha sonraki uyarımlara nöronun duyarsızlaştığı refrakter dönemleri de içerir. Sinir ve kas hücrelerinin yanı sıra diğer bazı hücre tipleri de, aksiyon potansiyeli üretebilen hücre zarlarına sahiptir. Bu zarlara uyarılabilir zarlar denir ve bunların aksiyon potansiyelleri üretme yetenekleri uyarılabilirlik olarak bilinir. Tüm hücreler kademeli potansiyeller taşıyabiliyor olsa da, sadece uyarılabilir zarlar aksiyon potansiyeli taşıyabilir. Aksiyon potansiyellerinin yayılması, sinir sisteminin uzun mesafelerde iletişim kurmak için kullandığı ve canlı organizmada hayati fonksiyonların işleyişinde temel öneme sahip olan mekanizmadır.

Hücre membranı seçici geçirgen yapıda olmasına rağmen intraselüler ve ekstraselüler ortamda bulunan büyük moleküllü protein anyonlarını geçiremez. Bu durum hücrenin içinde sabit miktarda negatif yük potansiyeli oluşturur. Bununla birlikte sodyum ( $\text{Na}^+$ ) iyonları nispeten küçük bir dirençle ve potasyum ( $\text{K}^+$ ) iyonları ise rahatlıkla membrandaki  $\text{Na}^+$  ve  $\text{K}^+$  iyon kanallarından geçme eğilimindedirler. Bu iyon kanallarından başka, enerji (ATP – Adenosine Triphosphate) kullanarak sodyum ve potasyum iyonlarını hücre içine veya dışına taşıyan  $\text{Na}^+$  ve  $\text{K}^+$  pompaları vardır.  $\text{Na}^+$  ve  $\text{K}^+$  iyonları homojen olmayan bir dağılımla, sırasıyla hücre dışı ve hücre içinde çok miktarda bulunduğu ve membranın bu iyonlara karşı geçirgenliği farklı olduğu için hücre içi (-) negatif ve hücre dışı (+) pozitif kutuplanmıştır. Bu durum polarizasyon şeklinde isimlendirilir ve uyarımsız durumdaki membranın dinlenme potansiyelini oluşturur.

Bir nöron eğer dışarıdan uyarıma maruz kalırsa,  $\text{Na}^+$  iyon kanalları hemen açılarak hücre içine  $\text{Na}^+$  iyonları girer. Böylece iyon hareketinin olduğu membranın aktif bölgesinde hücre içi pozitif, dışı ise negatif yüklenerek kutuplanma (polarizasyon) bozulur. Bu sürece depolarizasyon fazı denir. Bu faz tamamlandıktan çok kısa bir süre sonra  $\text{K}^+$  iyonları hücre dışına çıkmaya başlar. Bu sefer aktif bölgedeki membranın içi kısmı negatif, dış kısmı ise pozitif yüklenerek nöronun membran potansiyeli dinlenme durumuna döner. Bu olay ise repolarizasyon fazı olarak isimlendirilir. Eğer dışarıdan nörona ulaşan uyarım, depolarizasyonun kritik eşik seviyesini (threshold) geçmesine yetmesi durumunda, daha önceden açılmış  $\text{Na}^+$  kanallarına çok sayıda yenilerinin eklenmesiyle ani bir potansiyel patlama görülür. Çok hızlı gerçekleşen bu ani yükselişin hemen ardından  $\text{Na}^+$  iyon kanalları kapanır, potasyum iyon kanalları açılarak  $\text{K}^+$  iyonları nöronun dışarıya çıkmaya ve membran potansiyeli polarizasyon durumuna dönmeye başlar. Fakat  $\text{K}^+$  kanallarının açma kapama hareketi daha yavaş olduğundan membran potansiyeli dinlenme seviyesine indikten sonra halen açık olan  $\text{K}^+$  kanallarından iyon geçişi bir müddet daha devam eder. Bunun sonunda membran potansiyeli polarizasyon seviyesinden daha negatif bir seviyeye düşer. Bu durumu kompanze etmek için hücre içinde ve dışındaki fazla  $\text{Na}^+$  ve  $\text{K}^+$  iyonları pompalar yardımıyla taşınarak membran potansiyeli tekrar dinlenme durumuna geri döner. Bu faz ise hiperpolarizasyon olarak adlandırılır. Sırasıyla polarizasyon, depolarizasyon, repolarizasyon ve hiperpolarizasyon fazlarının gerçekleşmesiyle bir aksiyon potansiyeli tamamlanmış olur (Hodgkin and Huxley 1952). Şekil 2.15'te bir aksiyon potansiyelinin sıralı tüm evrelerinin gelişimi gösterilmiştir.



Şekil 2.15 Aksiyon potansiyelinin tüm evreleri.

Aksiyon potansiyeli, soma ve akson arasında bulunan akson yükseltisi adı verilen belirli bir bölgede üretilir. Aksiyon potansiyelleri esas olarak akson boyunca ilerler (ileri yayılma) (Fatt 1957), fakat aynı zamanda dendritlere doğru (geri yayılma) aksiyon potansiyeli oluşumları da gözlenebilir (Stuart and Sakmann 1994, Hausser and Mel 2003).

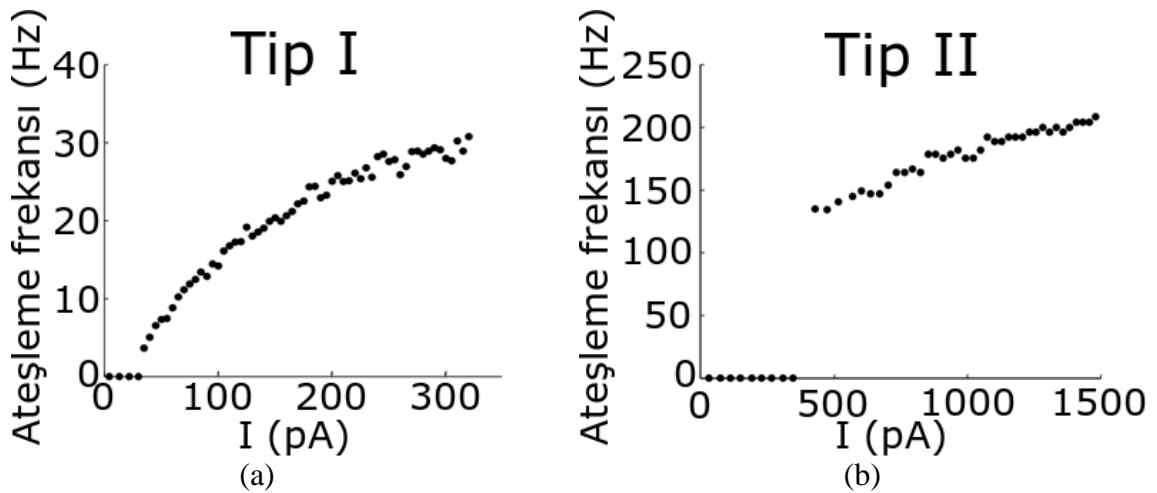
Bir aksiyon potansiyeli oluşurken nörona sonradan gelen bir uyarım ne kadar şiddetli olursa olsun birincisi bitmeden ikinci yeni bir aksiyon potansiyeli üretmez. Bu döneme, uyarıma karşı hiç bir tepki oluşmadığından “mutlak yanıtız dönem” veya “mutlak bekleme süresi” (absolute refractory period) denilmiştir. Mutlak bekleme süresinin hemen ardından membranın yalnızca eşğini geçirebilecek uyarımlara tepkisinin olduğu dönem gelir. Bu zaman dilimine de “bağıl bekleme süresi” (relative refractory period) denilmektedir (Wiener and Rosenblueth 1946). Oluşan aksiyon potansiyelleri her zaman sabit elektriksel büyüklüktedir. Membran üzerinde dendritlerden başlayıp akson uçlarına ilerleyen aksiyon potansiyelleri eşik seviyesinin varlığı nedeniyle “ya hep ya hiç” kuralına uymak durumundadır (Adrian 1914). Bu prensibe göre uyarımın ulaştığı nöron ya kritik eşik seviyesine ulaşamamıştır ya da başlatılan aksiyon potansiyelini tamamlamıştır.



## 2.2.2 Nöronlarda Uyarılabilirlik

1948'de Hodgkin, voltaj kenetleme deneylerinde çeşitli seviyelerde uyarım akımı enjekte ettikten sonra nöronların elektriksel tepkilerini ölçmüştür. Class I, class II ve class III uyarılabilirliği olarak adlandırdığı ve bugün hala kullanılan bu sınıflandırma ile üç farklı nöronal uyarılabilirlik türü tanımlamıştır (Hodgkin 1948). Literatürde tip I, tip II ve tip III olarak da yer alan bu kavramlar dallanma teorisiyle de ilişkilendirilmektedir. Tip I uyarılabilir nöronlar uygulanan akımın şiddetine bağlı olarak oldukça düşük bir frekansta aksiyon potansiyelleri üretirler. Tip II nöronlar ise mevcut uyarımlar göreceli olarak daha yüksek bir seviyeye ulaştığında aksiyon potansiyelleri üretirler. Bu sınıftaki nöronlar uygulanan uyarımın şiddetindeki değişimlere belli bir oranda duyarsız kalacak şekilde bir seviyenin üstündeki ateşleme frekansı bandında ateşlemeler yaparlar. Şekil 2.16b'daki  $f-I$  fonksiyonuyla gösterildiği gibi frekans, akımdaki artışlarla minimum düzeyde artar. Tip III nöronlar ise sürekli bir uyarım akımına karşı sadece tek bir aksiyon potansiyeli üretir.

Yalnızca tip I ve tip II nöronların uyarıma karşı ateşleme frekans tepkisi Şekil 2'deki gibi frekans–akım ( $f-I$ ) grafiğinde temsil edilir. Tip III nöronlar, enjekte edilen uyarıcılara yanıt olarak ateşlemeyi devam sürdürmezler, bu yüzden şekilde gösterilmemiştir. Bu sınıflar arasındaki ayırım, tip I nöronlar için frekans–akım ilişkisinin sıfırdan başlayıp sürekli artması, tip II nöronlar için süreksiz olması ve tip III nöronlar için kalitatif olarak tanımsız olmasıdır.



Şekil 2.16 a) Tip I ve b) Tip II nöronlar için frekans–uyarım ilişkileri (URL–6).

Bu uyarılabilirlik sınıfları, fiziksel olarak farklı nöronların büyük sayıdaki grupları arasında paylaşılan nitel özellikleri tanımlar. Nörobilimciler, Hodgkin'in çalışmalarından bu yana, fare hipokampal ve kortikal nöronları, kabuklu motor nöronları ve memeli korteksindeki nöronların çoğunluğu başta olmak üzere birçok nöronal sistemde tip I uyarılabilirliğini belirlediler (Tateno 2004, Jia and Gu 2012, Connor 1975, Cauli et al. 1997). Tip I uyarılabilirliği olan nöronlar, farklı biyolojik familyalardaki hayvanlarda ve hatta tek hücreli türlerin sinir sistemlerinde bulunduğundan, bu uyarılabilirlik sınıfının, mikro düzeydeki yapısal ayrıntılarında farklılık gösteren nöronları kapsamaması şaşırtıcı değildir. Bununla birlikte, bu farklılığın şaşırtıcı tarafı ise akım kenetleme tekniklerindeki son gelişmeler ve genomik analizlerde ortaya çıkan nöral yapıların karmaşıklığı ve bu özellikteki değişikliklerin gözlenme sıklığıdır (Bean 2007). Örneğin, tip I uyarılabilirliği gösteren memeli piramidal nöronları,  $Na^+$ ,  $K^+$  ve  $Ca^+$  iyonları olmak üzere, uyarılabilirlikten sorumlu temel olarak üç voltaj kapılı iyon kanalına sahiptir. Farklı iyonları ileten bu kanallardan her biri çok çeşitli alt tiplere de sahip olabilmektedir. Mesela, yüzden fazla molekül olarak farklı  $K^+$  kanalı vardır (Vacher et al. 2008). Bu duruma bağlı olarak tek bir nöron için, membran boyunca yoğunluğu değişen ve birçok farklı gerilime bağlı iyonik iletkenlikle çalıştığı ifade edilebilir.

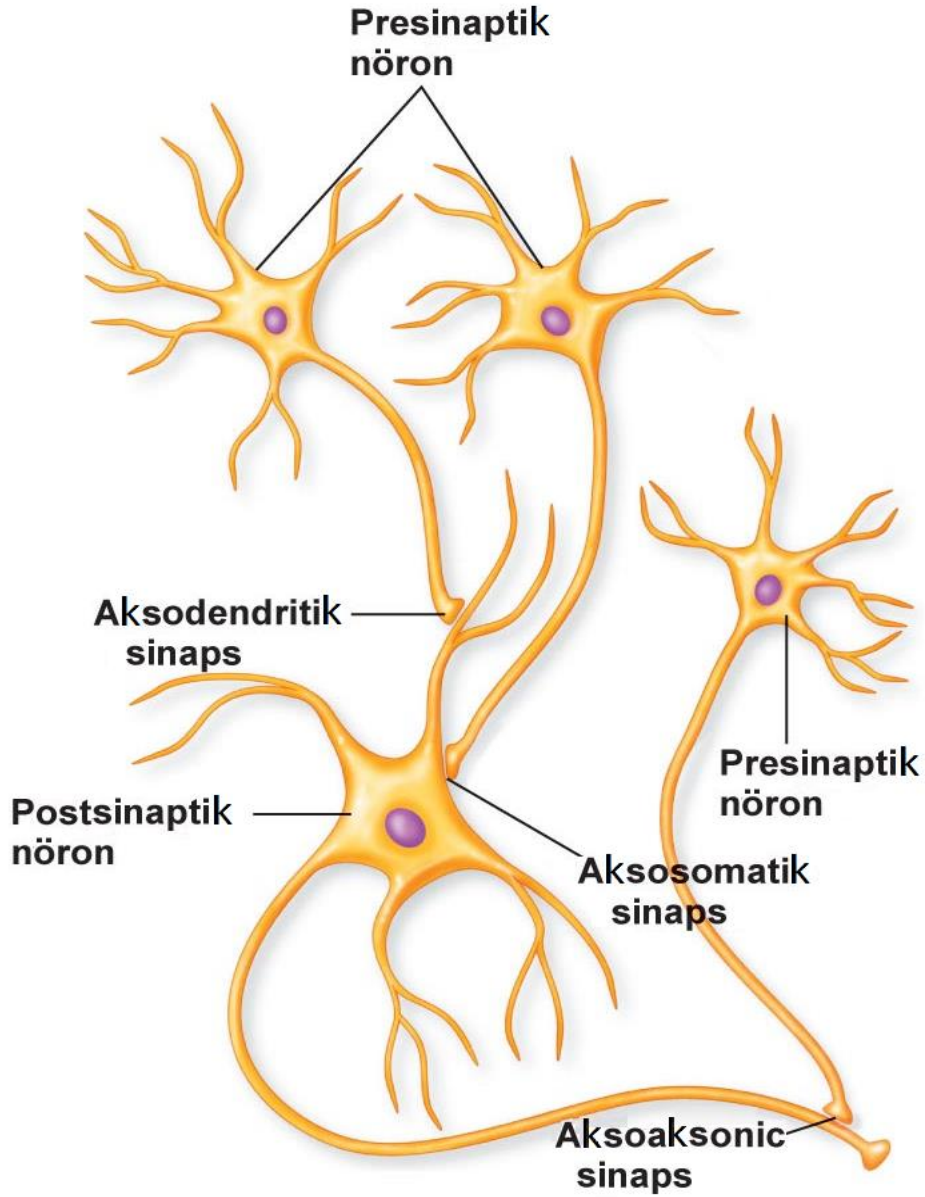
### **2.2.3 Sinapslar ve Fonksiyonları, Sinaptik Bağlantı Şekilleri**

Nöronlar taşıdıkları elektriksel sinyalleri başka bir hücreye – nöron, kas hücresi veya salgı bezine “sinaps” adı verilen boşluklar vasıtasıyla iletirler. Nöronlar birbirleriyle kavşak olarak da adlandırılan sinapslarla haberleşirler.

Sinapslarda iletilecek sinyalin gönderildiği tarafa “presinaptik”, sinyali gönderen nörona “presinaptik nöron” denilirken sinyalin alındığı taraf “postsinaptik”, hedef nöron ise “postsinaptik nöron” olarak isimlendirilir. Bir nöron yaklaşık  $10^3$  adet sinaps bağlantısına sahip olabilmektedir. Yapılan çalışmalar insan beyninde  $10^{12}$  nöron bulunduğunu göstermektedir. Böylece toplamda  $10^{14}$  kadar bir sinapsın varlığından bahsedilebilir. Böylesine yüksek sayıda bir bağlantılılık gelişmiş ve yüksek bir organizasyonla ancak hayati fonksiyonları yerine getirebilir.

Sinapslarda birbirine yaklaşan terminallerin, bulunduğu nöronlardaki morfolojik yapısına bakıldığında genellikle aksondendrit bağlantılarıyla karşılaşılrken, akson–akson, dendrit–dendrit

ve akson–soma gibi farklı bağlantılara da rastlamak mümkündür (Ide 1982, Montero and Singer 1984, Ohara 1988, Pinault et al. 1997).

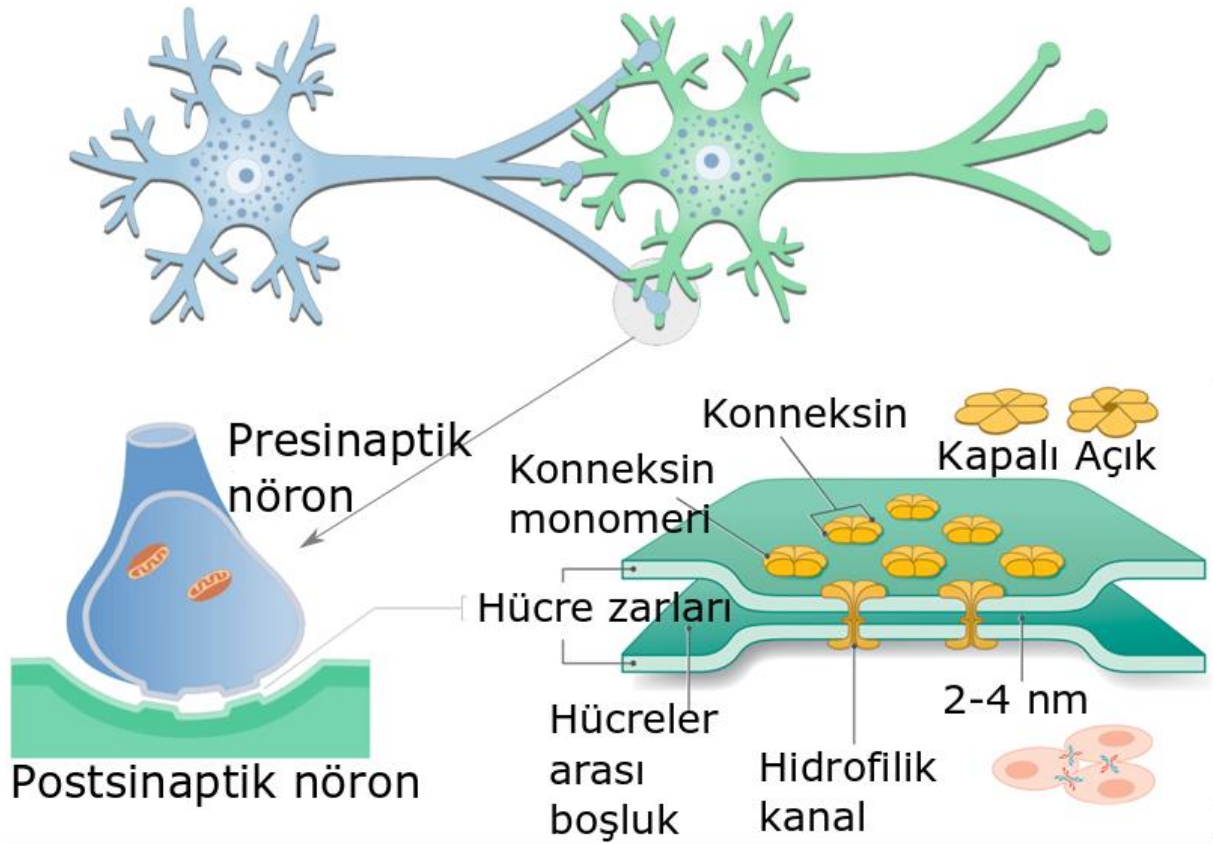


Şekil 2.17 Sinaptik bağlantıları çeşitleri (URL-7).

Sinapslar morfolojik yapılarına bakıldığında genellikle birbirleriyle etkileştikleri kısımlara göre isimlendirilirler. Çoğunlukla sinapslar bir hücrenin aksonunun diğerinin dendritinde sonlanır ve bu sinapslar “aksodendritik sinaps” adı verilir. Bazı sinaps yapılarında, akson diğer hücrenin gövdesi üzerinde sonlanır. Bu tür sinapslara “aksosomatik sinaps” denilir. Daha seyrek rastlanılan bir diğer sinaps bağlantı türüyse, aksonun yine karşı nöronun aksonu üzerinde

sonlanacak şekilde olduğu sinaps yapısıdır. Bu sinapslara ise “aksoaksonik sinaps” şeklinde isim verilir. Bunların dışında, birbirine oldukça yakın olan iki komşu nöron, çok az oranda dendritleri vasıtasıyla birbirleriyle haberleşebilir. Bu bağlantı türüne “dendrodendritik sinaps” denilmektedir (Pinault et al. 1997). Şekil 2.17’te sinapsların temel bağlantı yapısı gösterilmiştir.

Temel olarak sinir sistemindeki nöronlar arasında iletişimi kuran biyofiziksel çalışma prensibi bakımından farklı iki sinaps türü bulunmaktadır (Loewi 1922, Furshpan and Potter 1959). Bunların biri kimyasal sinapslar ve diğeri elektriksel sinapslardır.

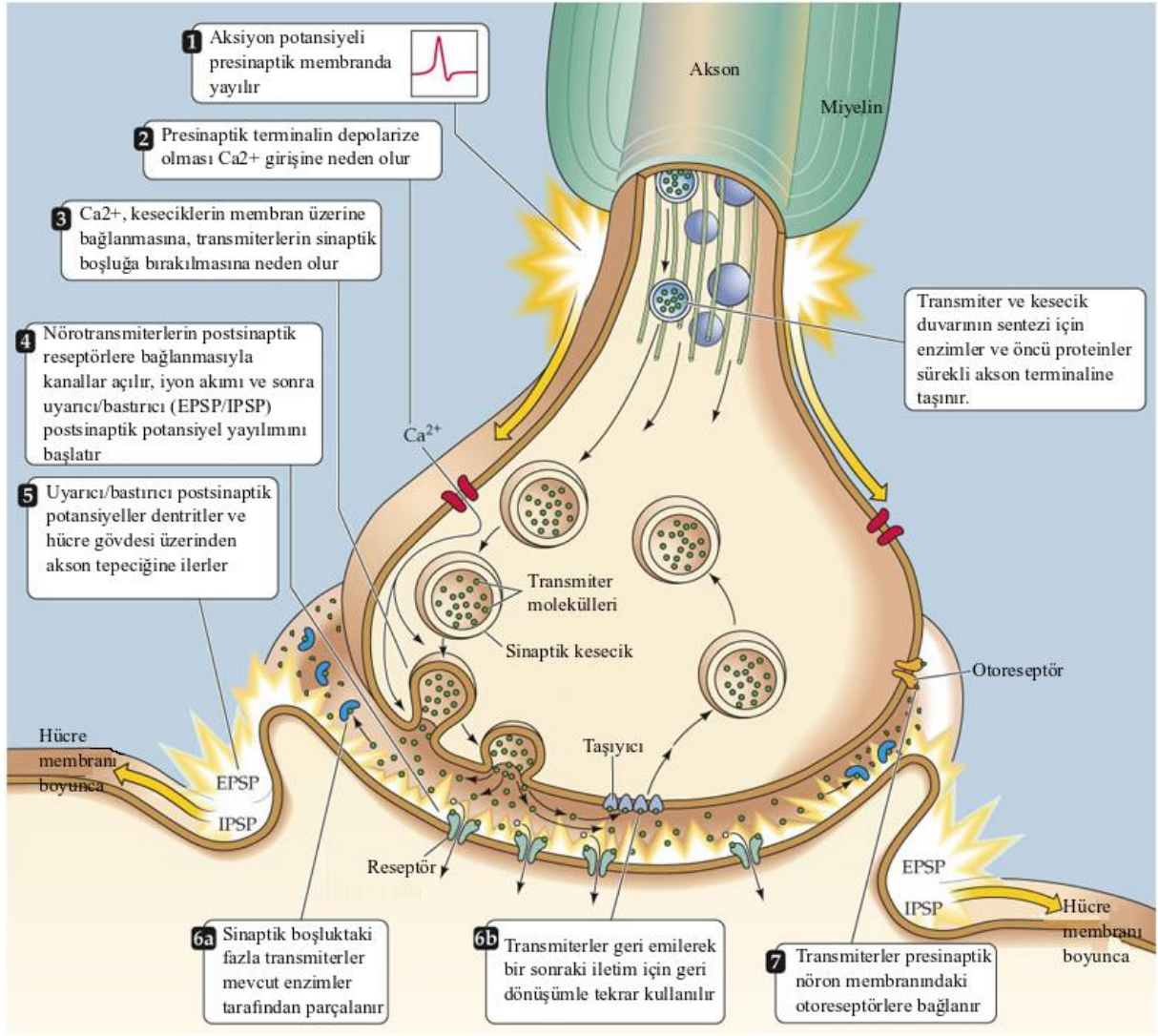


Şekil 2.18 Elektriksel sinapsların genel yapısı (URL-8).

Sinir sistemi içerisinde bulunan tüm sinapsların sayıca sadece küçük bir kısmını teşkil eden elektriksel sinapslarda iki nöron arasındaki mesafe 3 nm civarındadır. Komşu iki nöron “gap junction” kanalları ile birbirine köprülenmiştir ve nöronlar arasındaki haberleşme bu kanallar yoluyla gerçekleşir. İki nöronun sitoplazması birbiriyle bağlanmış olduğundan, elektriksel sinyaller bir nöronun üzerinde yani membranında yayılıyorymuş gibi presinaptik nöron membranından postsinaptik olana ilerler (Bennett 1997). Geçiş sırasında birinci hücrede oluşan

iyon hareketi gap junction kanalları ile sonraki hücreye aktarılır. Daha çok otonom sinir sisteminde bulunan elektriksel sinapslar sayesinde refleksif tepkiler oluşturularak bilgi aktarımı gerçekleştirilir. Bundan ötürü elektriksel sinapslarda aksiyon potansiyellerinin bir nörondan diğerine transferi elektriksel sıçramalar ile çift yönlü olarak, hızlı bir şekilde meydana gelir (Purves et al. 2001). Şekil 2.18’de elektriksel sinapsların genel fizyolojik yapısı gösterilmiştir.

Sinapsların büyük kısmını oluşturan kimyasal sinapslara bakılacak olursa presinaptik ve postsinaptik nöron bir fiziksel bağlantı olmaksızın birbirine yakınlaşmıştır. İki nöron arasında sinaptik boşluk (synaptic cleft) denilen ve 30nm civarında bir genişliğe sahip boşluklar bulunur. Presinaptik nörondaki akson ucunda ince bir zarla çevrili sinaptik kesecikler vardır. Hücre membranıyla birleşen ve sonra egzozitoz yapabilen bu kesecikler nörotransmitter maddelerle doludur (Rizo and Rosenmund 2008). Kimyasal sinapslarda iletilecek olan sinyalin aksiyon potansiyeliyle bir nörondan diğer komşu hedef nörona geçişi bu maddeler sayesinde gerçekleşir. Bu ileti maddesi presinaptik nöronun aksonunda kimyasal paketler şeklinde salgılanır ve salınır. Bu biyokimyasal süreç ise aksiyon potansiyelinin akson ucuna gelmesiyle başlatılır ve sinaptik kesecikler içine dolan nörotransmitterler sinaps boşluğuna salınır. Kimyasal sinapslarda sinyal iletiminde önemli rolleri olan nörotransmitter maddeler asetilkolin, dopamin, GABA ve histamindir (Loewi 1922, Roberts and Frankel 1950, Awapara et al. 1950). Fonksiyonları açısından nörotransmitter maddeler iki başlıkta incelenebilir. Biri uyarıcı (excitatory) nörotransmitter maddeler (Usherwood 1994), diğeri ise bastırıcı (inhibitory) nörotransmitterlerdir (Carlsson 1987). Postsinaptik nöron terminallerinde sinaptik boşluğa salınan nörotransmitter maddelerin bağlandığı özel reseptörler ve postsinaptik membrana iyon geçişinin gerçekleşeceği iyon kanalları vardır. Salgılamamanın ardından nörotransmitterler difüzyon yoluyla postsinaptik hücrenin membranına ulaşırlar ve membran üzerinde bulunan uygun tipteki reseptörlere – protein moleküllerine bağlanırlar. Kimyasal mekanizmalarla hareket eden reseptörler nörotransmitterlerin üzerlerine bağlanmasıyla açılır ve postsinaptik hücrenin membran potansiyeli dalgalanmaya başlar. Böylelikle sinyallerin kimyasal sinapslar üzerinden iletimi tamamlanmış olur. Kimyasal sinapslarda alıcı verici prensibi geçerli olup sinyaller tek yönlü olarak iletilir. Şekil 2.19’da kimyasal sinapsların genel fizyolojik yapısı şematize edilmiştir.



Şekil 2.19 Kimyasal sinapsların temel yapısı (URL-9).

Kimyasal sinapslarda gerçekleşen nöronlar arası iletişim, elektriksel sinapslara oranla çok daha karmaşık bir yapıya sahiptir. Bu yüzden kimyasal sinapslarda iletim oldukça yavaştır. Bu sinapslar adaptasyon ve gelişimsel yeteneklere sahiptirler. Dolayısıyla kimyasal sinapsların kompleks ve değişken davranışları yöneten fonksiyonel nöron gruplarının bağlantılarında kullanıldığı düşünülmektedir.

## BÖLÜM 3

### NÖRON MODELLERİ VE ÖLÇEKLEME METOTLARI

Bu bölümde, tez çalışmasında kullanılan tip I Morris–Lecar nöron modeli, elektriksel ve kimyasal sinaptik iletişim modelleri ile birlikte simülasyon ve nöronal sistemdeki senkronizasyonu ölçekleme metotları tanımlanacaktır.

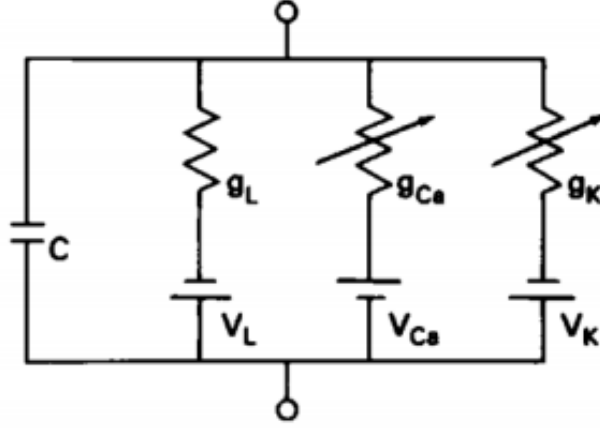
#### 3.1 NÖRON MODELİ

##### 3.1.1 Morris–Lecar Nöron Modeli

Nöronlar da dâhil olmak üzere tüm canlı hücreler, bir zar ile canlılıklarını korumak için dış ortamdan hücresel yapılarını ayırırlar. Bu zar üzerinde membran potansiyeli, yani hücre zarı içindeki ve dışındaki elektriksel potansiyel farkı vardır. Buna bağlı olarak  $V_{iç}$  hücrenin içindeki potansiyeli ve  $V_{dış}$  ise hücrenin dışındaki potansiyeli gösterdiği varsayılırsa membran potansiyeli  $V_m$  şöyle tanımlanabilir:  $V_m = V_{iç} - V_{dış}$ .

Nöron membranında gerçekleşen elektriksel aktivite membran potansiyelindeki değişimlere bağlıdır. Membran üzerindeki bu değişimler ise hücrenin içindeki ve dışındaki iyon konsantrasyonlarındaki farktan kaynaklanmaktadır. Membran potansiyelinin belirlenmesinde rol oynayan iyonlar kalsiyum, klorür, potasyum ve sodyum iyonlarıdır. Hücre zarları esasen iyonlara karşı geçirimsiz olduklarından, hücre tipiyle özelleşmiş iyonların hücre zarları içinde hareket etmesine izin veren voltaj kapılı kanallara sahiptirler.

Bir aksiyon potansiyeli, bir nöronun membran potansiyelindeki ani bir artışın ardından onu takiben duyarsız refrakter periyotta gezinen dalga oluşturan hızlı bir düşüştür. Membran potansiyelindeki bu değişiklik, farklı iyonların voltaj kapılı kanallardan içe ve dışa akışından kaynaklanmaktadır. Bu kanallar, iyonları hücre zarı boyunca konsantrasyon kuvvetine karşı zorla hareket ettirmek için ATP – yani enerji kullanır.



**Şekil 3.1** Morris–Lecar nöronunun elektriksel eşdeğer devresi (Morris and Lecar 1981).

Morris–Lecar modelinde nöronlar, gerilime bağlı  $\text{Ca}^+$  ve  $\text{K}^+$  iyon kanalları ve kaçak iyon kanalından oluşan devreler şeklinde tanımlanmıştır. Morris ve Lecar yaptıkları deneysel çalışmada, Barnacle sülük ayaklı canlısının kas lifine bağlı nörondaki salınımsal davranışın üretiminin dış kalsiyum konsantrasyonuna ve potasyum iletkenliğine bağlı olduğunu bulmuşlardır. Bu yüzden, modelde özellikle sadece kalsiyum ve potasyum kanalları kullanılmıştır (Morris and Lecar 1981). Vücudumuzda, nöronlar aslında partiküllerini iyonların oluşturduğu bir çözelti içerisinde. Bu nedenle elektriksel potansiyelleri üreten ve potansiyellere tepki olarak hareket eden yüklü iyonlar, özellikle  $\text{K}^+$  ve  $\text{Ca}^+$  iyonları vardır. İyonların hücre membranlarındaki hareketi iyonik akımları oluşturur. Nöronları elektronik bir devre olarak düşünebiliriz. Şekil 3.1’de, tek bir Morris–Lecar nöronunu modelleyen eşdeğer devre modeli gösterilmektedir.

Morris–Lecar nöronunun membran gerilimine ait zamansal değişimini veren denklem takımı aşağıdaki gibidir:

$$C \frac{dV}{dt} = I_0 + g_{Ca} m^\infty (E_{Ca} - V) + g_K w (E_K - V) + g_L (E_L - V) \quad (3.1a)$$

$$\frac{dw}{dt} = \varphi(w^\infty - w) \cosh\left(\frac{V - \beta_w}{2\gamma_w}\right) \quad (3.1b)$$

$$m^\infty = 0.5 \left[ 1 + \tanh\left(\frac{V - \beta_m}{\gamma_m}\right) \right] \quad (3.1c)$$

$$w^\infty = 0.5 \left[ 1 + \tanh\left(\frac{V - \beta_w}{\gamma_w}\right) \right] \quad (3.1d)$$



Modelden anlaşılacağı üzere kalsiyum akımı iyon konsantrasyonuna göre değişen anlık gerilime ve potasyum akımı zamanla değişen iletkenliğe bağlıdır. Eşitlik 3.1'deki denklemlerde  $V$  membran potansiyelini,  $I_0$  dışarıdan uygulanan toplam akımı,  $m$  ve  $w$  açık olan  $K^+$  ve  $Ca^+$  iyon kanallarının oranını belirtmektedir.  $C$ ,  $\varphi$ ,  $\beta_m$ ,  $\gamma_m$ ,  $\beta_w$ ,  $\gamma_w$ ,  $E_K$ ,  $g_K$ ,  $E_{Ca}$ ,  $g_{Ca}$ ,  $E_L$ ,  $g_L$  parametreleri nöronal model sistem sabitleridir. Değişkenlerin karşılık geldiği olgulardan her biri Çizelge 3.1'de tanımlanmıştır.  $\beta_m$ ,  $\gamma_m$ ,  $\beta_w$  ve  $\gamma_w$ , voltaj kenetleme verilerine uygun olarak seçilen parametrelerdir (Morris and Lecar 1981).

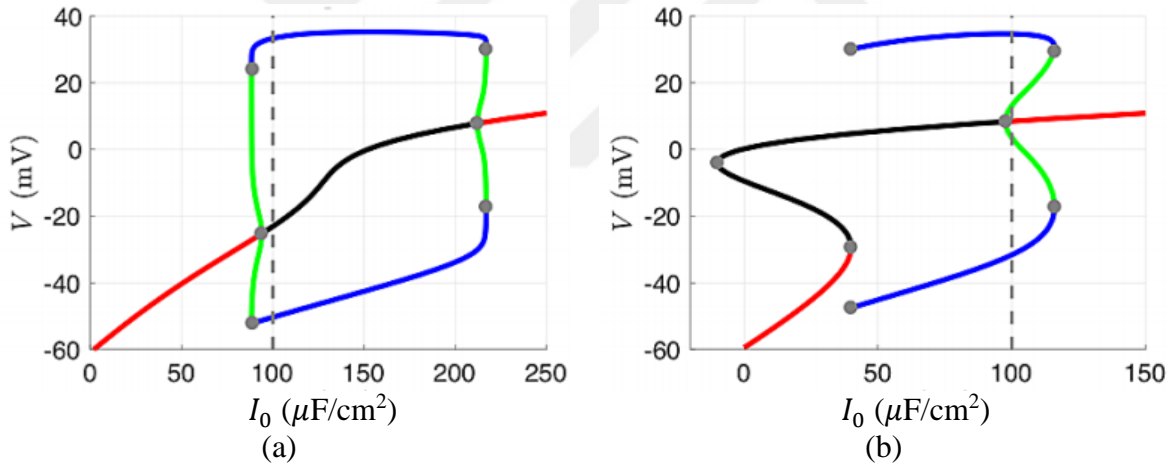
**Çizelge 3.1** Morris–Lecar denklemlerindeki parameter ve tanımları.

Parametre	Tanım
$C$	Membran Kapasitansı
$\varphi$	Sıcaklık Faktörü
$E_{Ca}$	Kalsiyum İyon Kanalı Ters Potansiyeli
$g_{Ca}$	Kalsiyum İyon Kanalı İletkenliği
$E_K$	Potasyum İyon Kanalı Ters Potansiyeli
$g_K$	Potasyum İyon Kanalı İletkenliği
$E_L$	Sızıntı İyon Kanalı Ters Potansiyeli
$g_L$	Sızıntı İyon Kanalı İletkenliği

Parametre değerlerine bağlı olarak, Morris–Lecar modeli, nöronlar tarafından sergilenebilen dinamik davranış özellikleri olan Hopf dallanması ve değişmez dairede eyer düğümü (SNIC) dallanması gösterebilir. Bu iki dallanma durumu için örnek sistem parametreleri Çizelge 3.2'de verilmiştir. Bu parametreler kullanılarak elde edilen dallanma diyagramları da Şekil 3.2'de gösterilmektedir. Ancak  $I_0$  dallanma parametresi olduğu için değeri Çizelge 3.2'de tanımlanmamıştır. Yine bu model parametrelerinin seçimi ile oluşan dallanma durumuna ve tipine göre nörondaki uyarılabilirlik sınıflarını da belirlenir. Class I ve class II ya da tip I ve tip II uyarılabilirlik şeklinde adlandırılan nöronal davranışları ayırt etmemize olanak veren bu parametreler farklı varyasyonlara da sahip olabilir (Liu et al. 2014, Zhao and Gu 2017).

**Çizelge 3.2** M–L modelinde Hopf ve SNIC dallanma parametreleri (Moye and Diekman 2018).

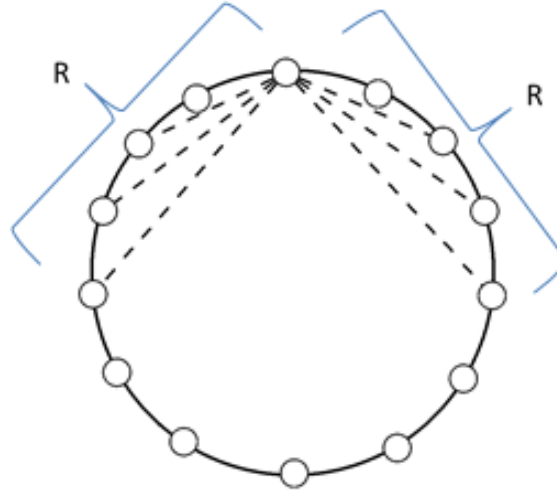
Parametre	Hopf	SNIC
$C$	$20 \mu\text{F}/\text{cm}^2$	$20 \mu\text{F}/\text{cm}^2$
$\varphi$	0.04	0.067
$E_{\text{Ca}}$	120 mV	120 mV
$g_{\text{Ca}}$	$4.4 \text{ mS}/\text{cm}^2$	$4 \text{ mS}/\text{cm}^2$
$E_{\text{K}}$	-84 mV	-84 mV
$g_{\text{K}}$	$8 \text{ mS}/\text{cm}^2$	$8 \text{ mS}/\text{cm}^2$
$E_{\text{L}}$	-60 mV	-60 mV
$g_{\text{L}}$	$2 \text{ mS}/\text{cm}^2$	$2 \text{ mS}/\text{cm}^2$
$\beta_m$	-1.2 mV	-1.2 mV
$\gamma_m$	18 mV	18 mV
$\beta_w$	2 mV	12 mV
$\gamma_w$	30 mV	17.4 mV



**Şekil 3.2** Çizelge 3.2’deki değerlere göre Morris–Lecar nöronunda ortaya çıkan a) Hopf ve b) SNIC dallanmaları (Moye and Diekman 2018).

### 3.1.2 Lokal Olmayan Ağ Topolojisi

Nöron popülasyonu lokal olmayan ağ topolojisi ile birbirlerine bağlanmıştır. Bu ağ yapısında ring dizisine yerleştirilmiş her bir nöron, Şekil 3.3’te görüldüğü gibi iki tarafa doğru kendine  $R$  birey kadar uzaklıkta bulunan tüm komşularına bağlıdır. Buna göre  $R < N/2 - 1$  olmalıdır.  $R = 1$  olduğunda ağ topolojisi lokal (en yakın komşu) ağ diye isimlendirilir. Eğer  $R = N/2$  olursa global (hepsi hepsine bağlı) ağ diye isimlendirilir.

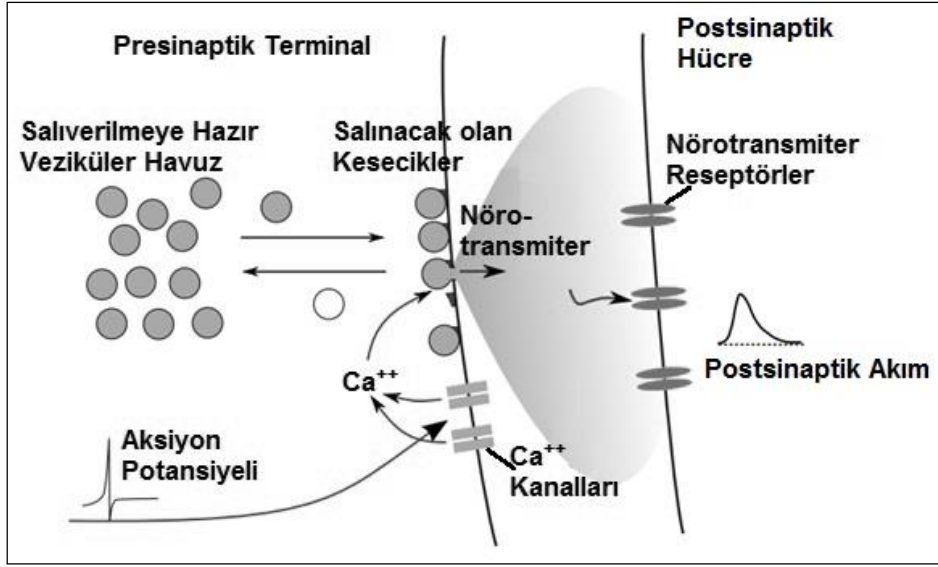


**Şekil 3.3** Temsili olarak çizilen lokal olmayan ağ yapısı. Popülasyondaki nöron sayısı  $N = 14$  olarak düşünülmüştür.

Nöron popülasyonunun büyüklüğü  $N$  ile gösterilecektir ve çalışma boyunca  $N = 1000$  alınacaktır. Şekilde gösterildiği gibi komşulukları gösterilen her bir nöron burada  $i = 1, 2 \dots N$  nöron indeksi ile gösterilecektir.

### 3.1.2 Tsodyks–Markram Kimyasal Sinaps Modeli

Popülasyondaki nöronlar arasındaki kimyasal sinaptik bağlantıların biyofiziksel gerçekliğini yansıtacak biçimde modellenmesinde Tsodyks et al. tarafından geliştirilen sinaps modeli kullanılacaktır (Tsodyks et al. 1998). Modeldeki matematiksel ifadelerin biyofiziksel karşılıkları Şekil 3.4’te verilen presinaptik ve postsinaptik nöronlar arasında gerçekleşen temsili olaylarla gösterilmiştir.



**Şekil 3.4** Tsodyks–Markram sinaps modelindeki matematiksel ifadelerin biyofiziksel karşılıklarını gösteren iki nöron ve aralarındaki sinaps boşluğundaki olaylar.

Tsodyks–Markram sinaps modelinde, spayk iletimi esnasında sinaptik kaynakların (nörotransmitter madde) zamana bağlı konsantrasyon değişimleri aşağıdaki diferensiyel denklem takımıyla ifade edilir:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{z}{\tau_r} - ux\delta(t - t_s) \quad (3.2a)$$

$$\frac{dy}{dt} = -\frac{y}{\tau_i} + ux\delta(t - t_s) \quad (3.2b)$$

$$\frac{dz}{dt} = \frac{y}{\tau_i} - \frac{z}{\tau_r} \quad (3.2c)$$

Bu diferensiyel denklem takımında yer alan  $x$ ,  $y$ ,  $z$  sırasıyla yenilenen (kurtarılan), aktif olan ve inaktif olan nörotransmitter madde oranlarını temsil etmektedir. Daha açık ifade etmek gerekirse  $x$  salıvermeye hazır vesiküler havuzda (SHH) bulunan nörotransmitter madde oranını,  $y$  postsinaptik hücrede yer alan reseptörlere bağlanan nörotransmitter madde oranını belirtmektedir.  $z$  ise modelde normalizasyonu sağlamak için yardımcı değişken (nicelik) olarak kullanılmaktadır.  $\tau_r$  zaman sabiti, presinaptik nöron rezervlerinde bulunan ve nörotransmitter molekül salınımında kullanılan veziküler keseciklerin yerine yenilerinin sentezlenmesi için geçen süreyi gösterir. Aynı zamanda kısa-dönem sinaptik depresyon mekanizmasının etkin olduğu zaman aralığını temsil etmektedir.  $\tau_i$  ise postsinaptik nöronda yer alan reseptörlerin inaktif olma süresini belirten zaman sabitidir. Eşitliklerdeki dirac fonksiyonunun içerisindeki

$t_s$  zamanı, iletmek istenen spaykın presinaptik nöron tarafına ulaşma zamanıdır. Modelde, eğer kısa-dönem sinaptik depresyon mekanizması tanımlanmışsa salınacak nörotransmitter madde oranı  $u = U_s$  alınarak sabit kabul edilir.  $U_s$  presinaptik nörona bir spayk geldiğinde salınacak olan maksimum nörotransmitter madde oranını belirtmektedir.

Kısa-dönem sinaptik fasilitasyon mekanizmasında ise yukarıdaki denklemlere ek olarak sinaps boşluğuna salınan maksimum nörotransmitter miktarı  $u$  sabit olarak kabul edilmez. Aksinine, presinaptik nöron tarafında hücre dışından stoplazma sıvısına  $Ca^{+}$  iyonlarının girişiyle artan nörotransmitter miktarını ifade edecek biçimde aşağıdaki eşitlik ile ifade edilir:

$$\frac{du}{dt} = -\frac{U_s - u}{\tau_f} + U_s[1 - u]\delta(t - t_s) \quad (3.3)$$

Sinaps üzerinden spayk iletimi olmadığı durumda  $u$  değişkeni, minimum değeri olan  $U_s$  'ye kadar tipik zaman sabiti  $\tau_f$  değişkenine bağlı olarak azalma eğilimindedir. Presinaptik nörona bir spayk ulaştığında  $\delta(t - t_s) \neq 0$  olacağından  $u$  değişkeni artış gösterecektir ki bu da fasilitasyon mekanizmasının Eşitlik (3.3) ile modele entegre edildiğini göstermektedir.

Yukarıda nörotransmitter konsantrasyonları cinsinden ifade edilen sinaps modelinde presinaptik taraftan postsinaptik nöron tarafına aktarılan akım, iletimde aktif olan nörotransmitterlerin oranından ( $y$ ) faydalanılarak:  $I_{syn} = y g$  eşitliği ile hesaplanmaktadır. Burada  $g$  bir spaykın iletiminde presinaptik nörondaki tüm nörotransmitterlerin salınımı sonucu postsinaptik nörona aktarılan maksimum akım miktarını göstermektedir. Tsodyks–Markram sinaps modelindeki sabitlerin değerleri deneysel çalışmalarla elde edilmiş olup, bu değerler makalelerinde belirtilmiştir (Tsodyks et al. 1998).

Bu modeldeki  $x$  ve  $u$  parametreleri ile sinaptik iletim mekanizmasına depresyon ve fasilitasyon mekanizmaları dâhil edilerek dinamik sinaps formu elde edilmektedir. Eğer bu değişkenler devre dışı edilirse statik sinaps modeli elde edilir. Bu modelin tüm değişkenlerini kullanarak hem statik hem de dinamik sinapsların chimera fenomeninin ortaya çıkışına etkilerini incelemeye imkân vermektedir. Bu çalışmamızda yalnızca statik sinapslar ele alınmıştır.

### 3.1.3 Elektriksel Sinaps Modeli

Elektriksel sinapslar, presinaptik ve postsinaptik nöron membranlarının özel yapıdaki proteinlerden oluşan gap junction (yarık bağlantılar) vasıtasıyla birleştiği yapılardır. Elektriksel sinaptik iletim nöronlar arasında basit ve hızlı şekilde gerçekleşen sinaptik iletim biçimidir. Bu modelde sinaptik akım çift yönlü olup, presinaptik nöron ile postsinaptik nöron arasındaki potansiyel fark ve sinaptik iletkenlikle doğru orantılıdır. Bu ilke bir direnç üzerindeki akımı tarif etmekle aynıdır. Buna göre elektriksel sinapslarla birbirine bağlı iki nörondan herhangi birine ait toplam sinaptik akım şu şekilde modellenmektedir:  $I_{syn} = g_e(V_k - V_h)$ .

Bu denklemde  $I_{syn}$  postsinaptik nörona giren toplam sinaptik akımı,  $g_e$  elektriksel sinaptik kuplaj şiddetini,  $V_h$  hedef postsinaptik nöronun membran potansiyelini ve  $V_k$  komşu presinaptik nöronların membran potansiyellerini ifade etmektedir.

### 3.1.5 Ortalama Ateşleme Frekansının Hesaplanması

Başlangıç koşullarının düzgün dağılımlı şekilde rasgele seçildiği nöron popülasyonunda sistem parametreleri her defasında  $\Delta T = 30$  s kadar simüle edilmektedir. Simülasyon süresi boyunca her bir nöronun ateşlediği spayk sayısı kaydedildikten sonra hesaplanan o nöronun kendisine ait ortalama ateşleme frekansı  $f_i = M_i/\Delta T$  eşitliği ile hesaplanmıştır. Burada  $M_i$  ağdaki her bir nöronun bu sürede oluşturduğu spaykların sayısını temsil etmektedir. Her bir spayk ise membran potansiyelinin  $V_{th} = 10$  mV değerindeki eşik değerini geçmesiyle tespit edilmiştir.

### 3.1.6 Uyumsuzluk Şiddetinin Hesaplanması

Uyumsuzluk şiddetini ( $SI$ ) hesaplamak için membran potansiyellerinin yerel dalgalanması olarak öncelikle şöyle bir dönüşüm tanımlanır:

$$Z_i = V_i - V_{i+1} \quad (3.4)$$

Sonra, tüm nöronlar  $h = N/Q$  kadar eşit uzunluktaki  $Q$  sayıda gruplara bölünür. Biz grup sayısının en uygun olduğunu bulduğumuz değer olarak  $Q = 50$ 'yi seçtik. Sonra, her grubun kendi korelasyonunu bulmak için  $Z_i$ 'nin yerel standart sapması, aşağıdaki denklemle hesaplanır:

$$\sigma(m) = \sqrt{\frac{1}{h} \sum_{j=h(m-1)+1}^{hm} [Z_j - \langle Z \rangle]^2} \quad (3.5)$$

Daha sonra  $SI$  şu denklem tarafından hesaplanır:

$$SI = 1 - \frac{1}{M} \sum_{m=1}^M s_m \quad (3.6a)$$

$$s_m = \theta(\delta - \sigma(m)) \quad (3.6a)$$

Sonuç olarak,  $SI = 0$ ,  $SI = 1$  ve  $0 < SI < 1$  olduğunda sırasıyla senkronize, desenkronize ve chimera (veya gezinen dalga) durumlarını temsil etmektedir.





## BÖLÜM 4

### TİP I MORRİS–LECAR NÖRON POPÜLASYONLARINDA CHIMERA DURUMU

Çalışmanın bu kısmında uyarıcı kimyasal sinapslarla lokal olmayan ağda birbirlerine bağlı Morris–Lecar nöron popülasyonlarını ele alarak nöral sistemin dinamik davranışı incelenmiştir. Ağdaki bir nöronun membran potansiyeli, iki değişkenli Morris–Lecar denklemlerine göre:

$$C \frac{dV_i}{dt} = I_0 + g_{Ca} m_i^\infty (E_{Ca} - V_i) + g_K w_i (E_K - V_i) + g_L (E_L - V_i) + I_i^{syn} \quad (4.1a)$$

$$\frac{dw_i}{dt} = \varphi(w_i^\infty - w_i) \cosh\left(\frac{V_i - \beta_w}{2\gamma_w}\right) \quad (4.1b)$$

$$m_i^\infty = 0.5 \left[ 1 + \tanh\left(\frac{V_i - \beta_m}{\gamma_m}\right) \right] \quad (4.1c)$$

$$w_i^\infty = 0.5 \left[ 1 + \tanh\left(\frac{V_i - \beta_w}{\gamma_w}\right) \right] \quad (4.1d)$$

şeklinde modellenir ki burada  $i = 1, 2, \dots, N$  nöron indeksini gösterir.  $V_i$ ,  $i$ . nöronun membran potansiyelini belirtir.  $I_0$ , tüm nöronlara homojen olarak dışarıdan uygulanan sabit bias akımıdır.  $w_i$  ve  $m_i$  sırasıyla açık  $K^+$  ve  $Ca^+$  kanallarının oranıdır.  $C$ ,  $\varphi$ ,  $\beta_m$ ,  $\gamma_m$ ,  $\beta_w$  ve  $\gamma_w$  sabit sistem parametreleridir.  $g_{Ca}$ ,  $g_K$  ve  $g_L$  sırasıyla kalsiyum, potasyum ve sızıntı kanalları için iletkenleri temsil eder.  $E_{Ca}$ ,  $E_K$  ve  $E_L$  ise karşılık gelen ters iyon denge potansiyellerini belirtir (bkz. Çizelge 4.1). Son olarak,  $I_i^{syn}$ ,  $i$  nöronu tarafından lokal olmayan ağ etkileşimlerinden alınan toplam sinaptik akımı gösterir.

**Çizelge 4.1** Morris–Lecar nöronunda SNIC dallanma ile tip I uyarılabilirlik parametreleri.

Parametre	SNIC
$C$	$1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$
$\varphi$	0.333
$E_{\text{Ca}}$	100 mV
$g_{\text{Ca}}$	$1 \text{ mS}/\text{cm}^2$
$E_{\text{K}}$	-70 mV
$g_{\text{K}}$	$2 \text{ mS}/\text{cm}^2$
$E_{\text{L}}$	-50 mV
$g_{\text{L}}$	$0.5 \text{ mS}/\text{cm}^2$
$\beta_m$	-1 mV
$\gamma_m$	15 mV
$\beta_w$	10 mV
$\gamma_w$	14.5 mV

Elektriksel bir uyarımın presinaptik bir nöronun postsinaptik bir hücreye iletimi, elektriksel veya kimyasal sinapslar üzerinden gerçekleşir. Elektrofizyolojik yapılarına dayanarak bu sinapslar sırasıyla lineer ve lineer olmayan kuplaj olarak da tanımlanabilir. Elektriksel bir sinapta, indüklenen iyonlar doğrudan bir hücre stoplazmasından diğerine akar ve sinaptik aktivite iki yönlüdür. Bununla birlikte, bir kimyasal sinapta, sinyal iletimi, presinaptik nöronun salınan uyarıcı veya inhibe edici nörotransmitter moleküllerinin sinaptik boşluk boyunca yayıldığı ve postsinaptik terminal üzerindeki reseptör proteinlerine bağlandığı karmaşık mekanizmalarla meydana gelir. Bastırıcı ve elektriksel olanlarla karşılaştırıldığında uyarıcı sinapslar sinir sistemindeki iletişim ağının büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır (Gulyás et al. 1999). Bu yüzden çalışmanın bu bölümünde, nöronal sistem kurulumumuzdaki nöronlar arası etkileşim dinamiklerinin temeli olarak uyarıcı kimyasal sinaptik bağlantıyı ele aldık. Toplam uyarıcı sinaptik akım, aşağıdaki denklemden yola çıkarak tüm komşu nöronlardan gelen doğrusal olmayan girdiler toplanarak hesaplanır:

$$I_i^{\text{syn}} = g \sum_{j=i-R}^{i+R} y_j \quad (4.2)$$

$g$  burada kimyasal sinaptik kuplaj şiddetidir. Toplam indeksi için popülasyon büyüklüğünün ( $N$ ) modülü alınacaktır.  $R$ , lokal olmayan ağda her bir nöronun iki yöndeki en yakın komşu

sayısını belirtir. Sırasıyla halka ve global ağ topolojilerine karşılık gelen  $R = 1$  ve  $R = N/2$  sınırlayıcı durumları tanımlanabilir. Bu iki limit arasındaki herhangi bir  $R$  değeri, lokal olmayan bağlantı olarak kabul edilir. Lokal olmayan bir ağın yarıçapını  $r = R/N \in (1/N, 0.5)$  şeklinde tanımlayarak lokal olmayan sistem bölümünün boyutunu kontrol etmek için bu parametreyi uygun şekilde ölçeklendirmek mümkündür. Eşitlik 4.2’de  $y_j$  miktarı, sinapsın aktif durumunda presinaptik terminal tarafından sinaptik boşluğa salınan etkin nörotransmitter kaynaklarının oranıdır ve Eşitlik (4.3)’deki diferansiyel denkleme göre zamanla değişir:

$$\frac{dy_j}{dt} = -\frac{y_j}{\tau} + u_j \delta(t - t_j) \quad (4.3)$$

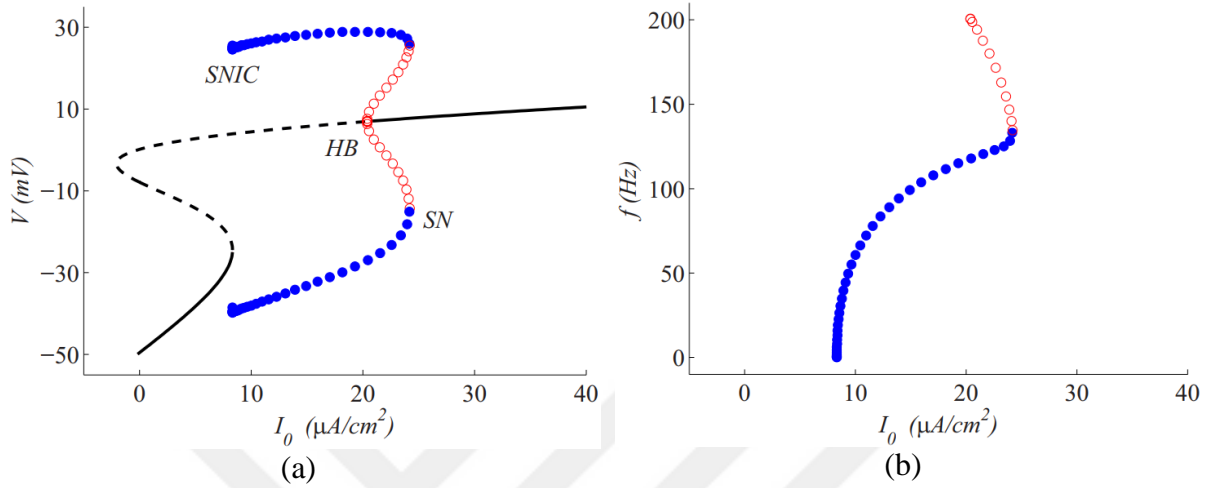
$\tau$  presinaptik terminallerdeki aktif kaynakların bozulma sürelerini temsil eden zaman sabitidir.  $u_j$  ise presinaptik terminale bir aksiyon potansiyeli gelmesi üzerine aktive edilen, salınma hazır havuza ait salınabilir veziküllerin oranını belirtir. Bölüm 4 boyunca bu parametreleri  $\tau = 6$  ms ve  $u_j = 0.2$  olarak sabitledik. Son olarak,  $t_j$ , membran potansiyelinin 10 mV’lik bir eşik değerinden yukarısında bir potansiyel geçişi ile tanımlanan presinaptik  $j$ . nöronun ateşlenme anıdır.

Başlangıç değerleri yapılan simülasyonların her bir tekrarında düzgün dağılımlı olarak  $V_i$  için  $[-30$  mV, 40 mV] aralığında,  $w_i$  için  $[0, 0.4]$  aralığında ve  $y_j$  parametreleri için  $[0, 1]$  aralığında rastgele seçilmiştir. Bu bölümde yapılan simülasyon çalışmaları için MATLAB programı kullanılmıştır. Nümerik çözümler için Runge–Kutta yöntemi kullanılmıştır. Simülasyon çalışmalarında adım aralığı 10  $\mu$ s olarak belirlenmiştir.

#### 4.1 TİP I MORRİS–LECAR NÖRON MODELİNİN DALLANMA ANALİZİ

Teorik biyolojinin yanı sıra mekanik, elektronik, kimya, çevrebilim ve hatta sosyoloji alanlarında, diferansiyel sistem çözümlerine uygulamaları vardır. Parametre varyasyonu altında dinamik sistemleri tanımlayan diferansiyel denklemler incelenebilir ve bu dallanma analizi olarak adlandırılır. Dinamik sistem modellemede sistem davranışını tahmin etme ve davranış tipini etkileyecek parametreleri öngörme konusunda en güçlü araçlardan biri dallanma analizidir. Yerel bir dallanma analizi yapmak, genellikle sistem davranışını incelemek için

güçlü bir araçtır. Modellenmiş gerçek dünya sistemlerinin özellikleri, yani sistemin ne tür bir davranış için karar vereceği tahmin edilebilir. Sistem davranışı, sistemin dengede olup olmadığı veya salınım yapma durumu ve dahası parametre uzayında nerede oluştuğu tespit edilebilir. Bu nedenle, ilk olarak model nörona ait ateşleme davranışını inceleyerek başlıyoruz.



**Şekil 4.1** Harici bias akımının bir fonksiyonu olarak a) Morris–Lecar nöronunun dallanma diyagramı ve b) bu dallanma diyagramına eşdeğer ateşleme frekansı tepkisi.

Çalışmada ele alınan konu osilatör tipi davranış sergileyen nöron popülasyonlarındaki senkronizasyon geçişleri olduğundan,  $I_0$  uyarılabilirlik şiddetine göre dallanma analizi yapılmıştır. XXPAUT programı (Ermentrout 2002) yardımıyla elde edilen dallanma analizi grafikleri Şekil 4.1’de verilmiştir. Morris–Lecar nöronun membran geriliminin dallanma diyagramı uygulanan bias akımının fonksiyonu olarak elde edildi. Çizelge 4.1’de verilen parametre setini kullanarak, düzenli ateşleme  $I_0 = 8.33 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ’de değişmez dairede eyer düğümü (SNIC) dallanması ile ortaya çıkar. Şekil 4.1’de verilen dallanma diyagramındaki mavi içi dolu daireler bahsedilen limit çevrim noktalarını gösterir. Bu, nöron modelinin iki sabit durumlu davranış (bistabilite) sergilememesi anlamına gelir. Limit döngüleri  $I_0 = 20.37 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  noktasındaki bir kritik Hopf (HB) dallanma ardından  $I_0 = 24.18 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  değerinde oluşan bir eyer düğümü (SN) dallanma noktasından hemen sonra ortadan kaybolur. Buna ek olarak, ateşleme frekansı – bias akımı ( $f - I_0$ ) eğrisi göz önüne alındığında nöronun keyfi bir düşük  $I_0$  değerinde ateşlemeye başladığı görülür. Ateşleme frekansı geniş bir aralıkta uygulanan bias akımı  $I_0$ ’daki artışla hızla ve sürekli olarak artar. Belirgin karakteristik özelliklerden biri olarak, bu nöronun tip I uyarılabilirlik sergilemiş olduğunu gösterir. Bu

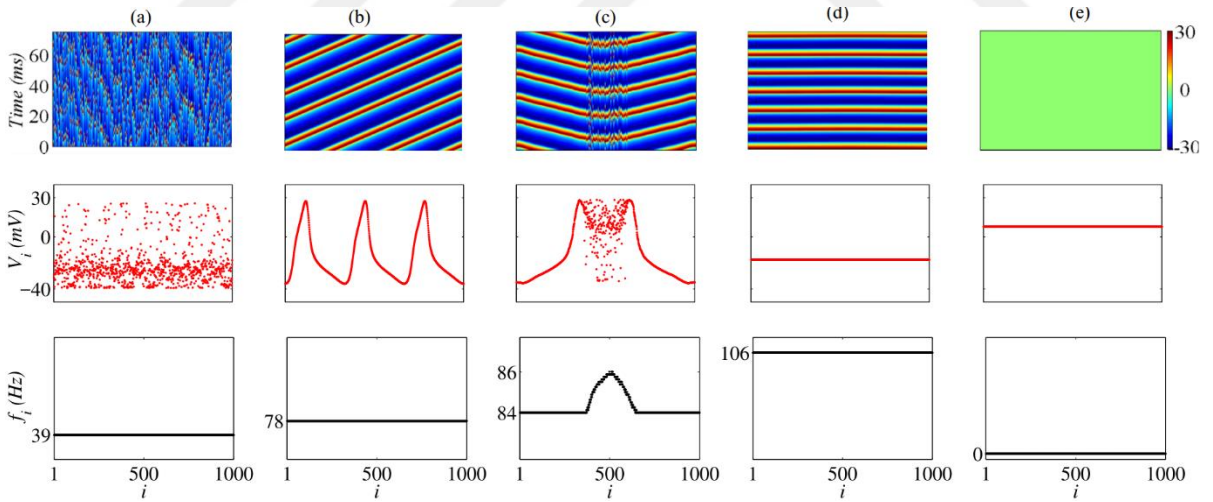
dinamik davranış, canlı ortamda sürekli girdilere maruz kalan korteksteki uyarıcı piramidal nöronlar tarafından çok düşük frekansta ateşlemeler şeklinde sergilenmektedir (Tateno et al. 2004).

Şekil 4.1 uygulanan sabit harici bias akımının ( $I_0$ ) bir fonksiyonu olarak tip I uyarılabilirliği olan Morris–Lecar modelinin panel a’da dallanma diyagramını ve panel b’de bu dallanma diyagramına eşdeğer olarak gelen ateşleme frekansı tepkisini göstermektedir. Kalın düz çizgiler kararlı denge noktalarını, noktalı çizgiler kararsız denge noktalarını, dolu ve boş daireler sırasıyla kararlı ve kararsız limit çevrimlerinin maksimum ve minimumlarını gösterir. SNIC, HB ve SN, sırasıyla değizmez dairede eyer düğümü, Hopf ve limit çevrimin eyer düğümü dallanma noktalarını işaretlemek için konulmuştur. Kullanılan sistem parametreleri Çizelge 4.1'deki gibidir.

Şekil 4.1a'da suskunluk durumlarına karşılık gelen kararlı (kararsız) denge noktaları düz (kesikli) çizgilerle temsil edilirken, tekrarlayan sürekli ateşlemelere karşılık gelen kararlı (kararsız) limit döngüleri membran potansiyeli genliklerinin minimum ve maksimum değerleri dolu (boş) daireler ile gösterilmektedir. Çizelge 4.1'de verilen parametre setini kullanarak, sürekli ateşlemeler ya da limit döngüleri,  $I_0 = 8.33 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ 'de değişmeyen dairede eyer düğümü (SNIC) dallanmasının olduğu noktadan ortaya çıkmaktadır. Bu dallanma noktasında, limit döngüsü olarak adlandırılan periyodik salınımlar sonlu bir genlikte görünür, ancak eyer ve düğüm kaybolur. Sonuç olarak, yalnızca kararlı bir limit döngüsü ile çevrilmiş dengesiz bir denge noktası vardır. Bu düzen içerisinde, nöron iki durumluluk ta denilen bistabilite halini gösteremez. Limit döngüleri, Şekil 4.1a'da gösterildiği gibi  $I_0 = 20.37 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ 'deki denge noktalarındaki subkritik bir Hopf (HB) dallanmasını takiben  $I_0 = 24.18 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  noktasındaki nöronu ateşlemeye götüren çekicinin bir eyer düğümü (SN) dallanması ile ortadan kalkar. Bu dallanma ve sapmaların sonuçları, modelin ( $f - I_0$ ) eğrisini gösteren Şekil 4.1b'den de anlaşılabilir. Nöronun, oldukça düşük ( $\cong 0$ ) bir ateşleme frekansıyla ateş etmeye başladığı ve ateşleme frekansının, geniş bir aralıkta uygulanan  $I_0$  bias akımındaki artışla hızlı ve sürekli olarak arttığı açıkça görülebilir. Ayırt edici karakteristik özelliklerden biri olarak, bu durum nöronun kortekste çok düşük frekansta ateşleme davranışı gösteren uyarıcı kimyasal nörotransmitterlerle haberleşen piramidal nöronların dinamik davranışına benzer şekilde tip I uyarılabilirliği olduğunu göstermektedir.

## 4.2 UYARILABİLİRLİK ŞİDDETİNİN ETKİSİYLE CHIMERA DURUMUNUN ORTAYA ÇIKIŞI

Uyarılabilirlik yukarıda da bahsedildiği gibi nöronun dinamik davranışını belirlemede önemli rol oynar. Bir sistemde görülen dinamik davranışlar ise sistemin temel yapısına, alt birimlerin birbiriyle olan bağlantı biçimlerine bağlı olarak büyük farklılıklar göstermektedir. Bu adımda, chimera durumlarının ortaya çıkışını, bias akım parametresi  $I_0$  vasıtasıyla elde edilebilen uyarılabilirlik seviyesinin değiştirilmesi ile incelenmiştir. Bunu yapmak için, sabit ağ bağlantı yarıçapı  $r = 0.1$  ve kimyasal sinaptik kuplaj şiddeti  $g = 0.1$  mS/cm<sup>2</sup> ile lokal olmayan ağ topolojisiyle bağlanmış  $N = 1000$  özdeş Morris–Lecar nöronları ele alınmıştır ve popülasyon davranışının  $I_0$  ile değişimi değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, Şekil 4.2'de sunulmuştur. Buna göre, uyarılabilirlik seviyesinin artırılması lokal olmayan bağlantıya sahip özdeş tip I nöron popülasyonundaki sistem davranışlarında farklılığa neden olur. Yani sırasıyla  $I_0 = 8$   $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $I_0 = 10$   $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $I_0 = 11$   $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $I_0 = 15$   $\mu\text{A}/\text{cm}^2$  ve  $I_0 = 22$   $\mu\text{A}/\text{cm}^2$  değerindeki uyarılabilirlikler ile yine sırasıyla desenkronizasyon, gezinen dalga, chimera, senkronizasyon ve osilasyon ölümü durumları elde edilmiştir.



Şekil 4.2 Uyarılabilirlik seviyesinin chimera durumunun ortaya çıkması üzerindeki etkisi.

Burada her sütun, sabit belirli bir  $I_0$ 'a maruz kalan popülasyonun uzay–zamansal evrim çizimlerini (üst paneller) ve yeterince geçici bir süre geçtikten sonra tüm birimlerin membran potansiyellerinin tipik anlık görüntülerini (orta paneller) ve ayrıca 30 sn sonunda bunlara karşılık gelen ortalama ateşleme frekans profillerini (alt paneller) göstermektedir. Çalışılmakta

olan sistemin karakteristik olarak farklı dinamik davranışlar gösterdiği görülmektedir. Bu durumda, uyarılabilirlik seviyesi değiştirilerek osilasyonların durması halini de dâhil edersek beş farklı dinamik durumu gözlemlemek mümkün olmaktadır. Sistem davranışının değişimini daha doğru şekilde tespit edebilmek için bu davranışları ortaya çıkaran sistemin  $I_0$  uyarılabilirlik parametresi değer aralığının en azından dallanma analizinde salınımların gerçekleştiği sınırları içinde olması gerekir. Bu maksatla ele alınan uyarılabilirlik parametresinin  $I_0 \in [8 \mu\text{A}/\text{cm}^2 - 22 \mu\text{A}/\text{cm}^2]$  aralığında değişimi sağlanarak sistem davranışı gözlemlenmiştir.

Öncelikle uyarılabilirlik seviyesinin  $I_0 = 8 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  alındığı ilk durumda ortaya çıkan sistem davranışı desenkronize nöronal aktivitedir (Şekil 4.2a). Bu sonucun ortaya çıkışı lokal olmayan ağdaki başlangıç durum etkisine ve bağlantı yarıçapı ile sinaptik kuplajın ortaklığıyla meydana gelen etkileşim yoğunluğuna bağlıdır. İlginç bir şekilde, bias akımında  $I_0 = 10 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  şeklinde bir artış ile Şekil 4.2b'de gösterildiği gibi, gezinen dalga davranışının ortaya çıkmasını gözlemlemek mümkün olmuştur. Desenkronize nöronal osilasyonlar sonrası uyarılabilirlik seviyesini arttırarak sistem davranışını bu duruma değiştirildiğinde, popülasyonun ortalama ateşleme sıklığının daha yüksek değere yükseldiği kolayca fark edilebilir. Ayrıca, ikinci durumda bias akımı her nöron için  $I_0 = 10 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  olarak uygulandı. Aslında, bir nöronun ortalama ateşleme frekansı  $f - I_0$  eğrisinde bu nokta için  $f \approx 60$  Hz değerini alır, ancak sonuçta ortaya çıkan davranış ağ etkileşimleri sonucunda beklenen ateşleme frekansından daha hızlıdır.

Daha sonra,  $11 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  seviyesine varan bias akımındaki yani uyarılabilirlik şiddetinde daha fazla bir artış ile popülasyonun senkronize (tutarlı) ve desenkronize (tutarsız) alt popülasyon gruplarından oluşan iki alt alana ayrıldığı chimera durumunu gözlemlemek mümkün olmuştur. Şekil 4.2c'deki popülasyon aktivitesinin farklı projeksiyonlarını gösteren üst ve orta paneller, aynı popülasyon içinde senkronizasyon ve desenkronizasyon durumlarının bir arada bulunduğunu kanıtlamaktadır. Ayrıca alt panelde gösterilen yay şeklindeki ortalama ateşleme frekansı profili tip I Morris–Lecar nöronları popülasyonunda chimera durumunun ortaya çıktığının bir başka önemli göstergedir.

Bu tür ilginç ve özel davranışların kararlılığını ve kalıcılığını kontrol etmek için,  $I_0$ 'ı daha da arttırdığımızda chimera durumunun artık mevcut olmadığını gözlemledik. Bunun yerine tam senkronize bir durum (Şekil 4.2d) ve genlik ölümü (Şekil 4.2e) uyarılabilirlik için sırasıyla  $I_0$

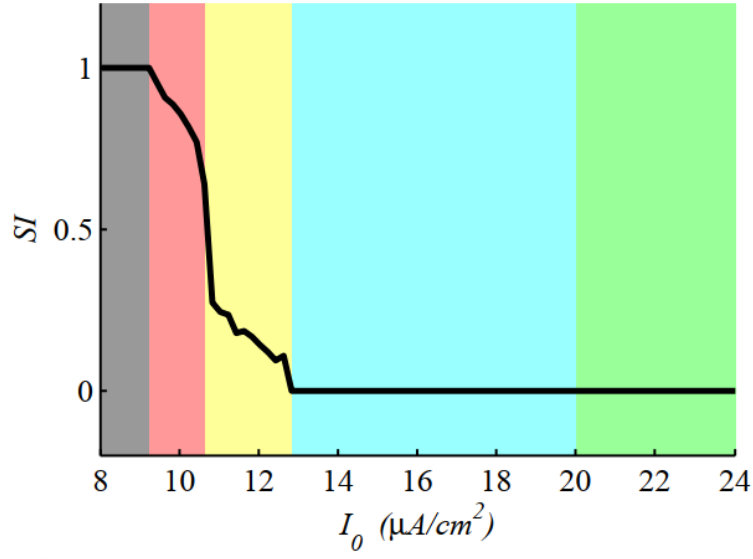
=  $15 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  ve  $I_0 = 22 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  değerleri alındığında ortaya çıkmaktadır. Popölasyonun, senkronize durum söz konusu olduğunda artan frekanslarla tamamen homojen ateşlemeler gösterdiği, ancak izole bir nöronun osilatör davranış sergilediği bir yerde birleştirilmiş nöronal sistemde salınımların durduğu ve genlik ölümü meydana geldiğinde tek bir kararlı sabit durum sergilediği görülmektedir. Morris–Lecar nöronunun dallanma diyagramı incelendiğinde, uyarılabilirlik seviyesi tek bir nöronda  $I_0 = 24.18 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  değerine kadar yükseltildiğinde bile osilasyonlar devam etmektedir. Ancak Şekil 4.2'e de görüldüğü gibi  $I_0 = 22 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  değerinde ağ iletişim yoğunluğu uyarıcı yönde gelen sinaptik akım nedeniyle osilasyonların durmasına yani osilasyon ölümüne neden olmuştur.

### 4.3 UYARILABİLİRLİK ŞİDDETİNİN POPÖLASYON DAVRANIŞINA ETKİSİ

Önceki bölümde gösterilen farklı popölasyon davranış türlerini net bir şekilde ayırt etmek ve uyarılabilirliğin bu durumların ortaya çıkışları üzerindeki etkisini karakterize etmek için  $SI$  ölçüsü sabit ağ parametrelerine sahip bir nöronal sistem için  $I_0$ 'ın bir fonksiyonu olarak hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar Şekil 4.3'te sunulmuştur. Şekilde görüldüğü gibi,  $I_0$  eşikaltı değerlerinden eşiküstü seviyelerine doğru bir tarama ile arttırıldığında, farklı renklerle işaretlenmiş bölgelerde beş farklı dinamik davranışa neden olmaktadır. Renk gölgelemesi beş farklı senkronizasyon tipine karşılık gelmektedir. Desenkronizasyon (tutarsızlık) siyah ile, gezinen dalga kırmızı ile, chimera sarı ile, senkronizasyon (tutarlılık) kırmızı ile, ve genlik ölümü mavi ile gösterilmiştir. Sistem parametreleri Şekil 4.2 için verildiği gibidir ve ilgili popölasyon davranış dinamikleri değişiminin daha önce Şekil 4.2'de gösterildiğini hatırlatalım.

Geniş bir parametre sıklığıyla yapılan kapsamlı simölasyonlara dayanarak,  $SI = 1$  değerindeki desenkronizasyon (tutarsızlık) durumu ile  $SI = 0$ 'daki senkronizasyon durumu arasındaki parametre bölgesini iki ayrı bölüme ayıran  $SI = 0.5$ 'teki bir geçiş çizgisi gezinen dalga ve chimera durumları arasını ayıran sınır olarak kabul edilmiştir. Buna göre uyarılabilirliği oluşturan harici uygulanan bias akımı  $8 \mu\text{A}/\text{cm}^2 < I_0 < 9.25 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  aralığında seçilirse, dinamik uzayda yeterli itme sağlamamasına rağmen tutarsız desenkronize nöronal aktiviteye yol açtığı gözlemlenmektedir. İlk dinamik davranış bandından sonra  $9.25 \mu\text{A}/\text{cm}^2 < I_0 < 10.5 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  aralığında gezinen dalgaları görüyoruz. Daha sonra, nöron popölasyonu, uygulanan bias akımı için  $10.5 \mu\text{A}/\text{cm}^2 < I_0 < 12.75 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  aralığında chimera durumlarını gösterir.





**Şekil 4.3** Uyurlabilirlik seviyesinin bir fonksiyonu olarak uyumsuzluk şiddeti ( $SI$ ).

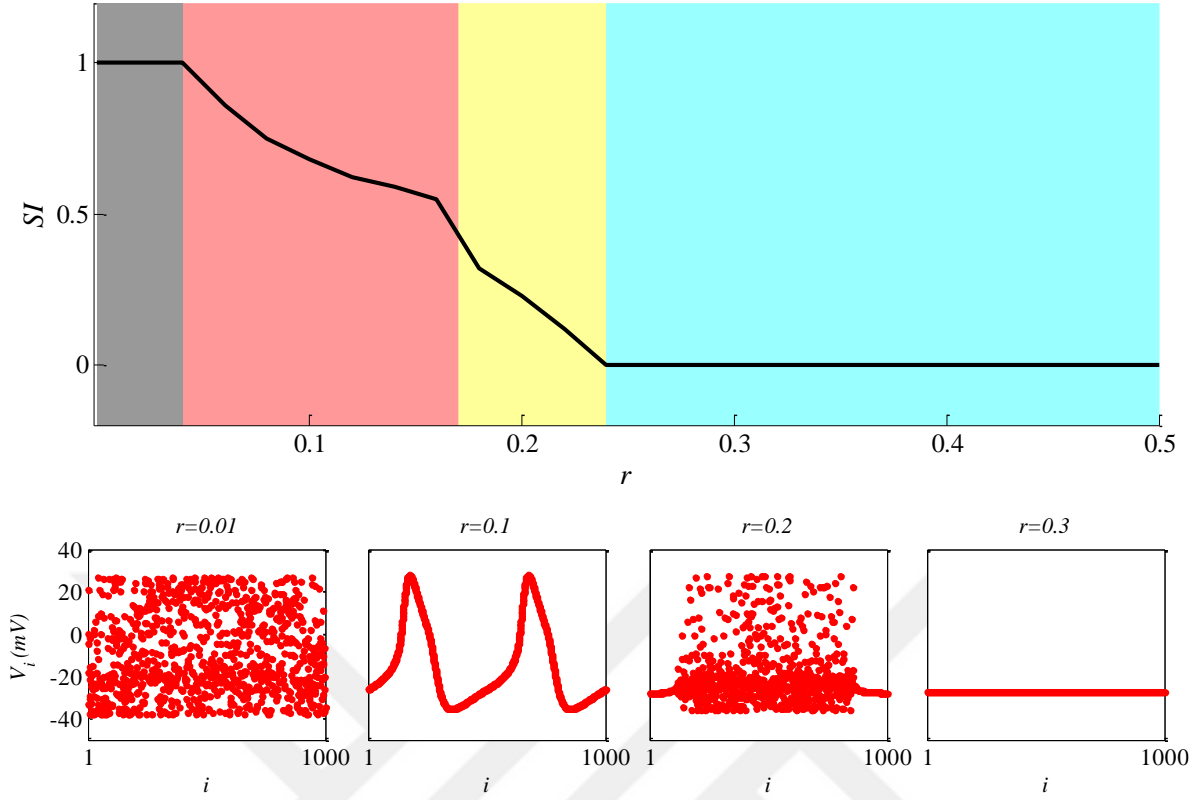
Ancak, bu noktanın ötesinde, sistem tutarlı senkronize bir durumda çalışır, çünkü sistem birimleri yeterince yüksek uyurlabilirlik sağlayan bir bias akımına maruz kalır.  $I_0 > 20 \mu A/cm^2$  şeklinde arttırılarak elde edilen daha yüksek uyurlabilirlik seviyeleri sayesinde, sistem ağdaki aşırı senkronizasyon durumuna bağlı olarak genlik ölümü durumunu gösterir.

Bulgularımız, bir tip I Morris–Lecar nöron popülasyonunun kendine özgü bir chimera davranışının yanında farklı senkronizasyon durumlarını gösterebileceğini ve nöronların bireysel uyurlabilirlik seviyelerine bağlı olarak bu davranışların aralarında geçiş bölgeleri bulunduğunu göstermektedir.

## 4.4 BAĞLANTI UZAKLIĞININ POPÜLASYON DAVRANIŞINA ETKİSİ

### 4.4.1 Bağlantı Uzaklığı ve Uyumsuzluk Şiddeti

Şimdiye kadar öncelikle farklı ağ özelliklerine ait sabit parametreler kullanılarak uyurlabilirlik seviyesinin popülasyon davranışına etkileri incelenmiştir. Bu kısımda ise orta seviyede bir uyurlabilirliğe sahip popülasyonda nöronların yine orta seviye sinaptik kuplaj şiddetiyle birbirleriyle haberleştiği lokal olmayan bir ağda ağ bağlantı yarıçapının kollektif dinamik davranış üzerine etkileri araştırılmıştır.



**Şekil 4.4**  $r$  parametresinin fonksiyonu olarak uyumsuzluk şiddeti ( $SI$ ).

Yapmış olduğumuz çalışmalarda chimera durumunu ayırt edici farklı ölçütler kullanılmıştır. Öncelikle ortalama ateşleme frekansı belirleyici parametre olmakla birlikte sistem davranışı daha genel incelemek için uyumsuzluk şiddeti elde edilmiştir. Bağlantı uzaklığının ( $r$ ) bir fonksiyonu olarak elde edilen  $SI$  eğrisi grafiği Şekil 4.4'te verilmiştir. Şekilde  $I_0 = 10 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  olarak belirlenen uyarılabilirlik seviyesi ve  $g = 0.1 \text{ mS}/\text{cm}^2$  değerindeki kimyasal kuplaj şiddeti için dört farklı senkronizasyon tipinin ortaya çıktığı görülmektedir. Gri bölge desenkronize davranışı, kırmızı bölge gezinen dalgayı, sarı bölge chimera durumunu ve mavi bölge senkronize davranışı göstermektedir. Bahsedilen davranışlara ait membran voltajındaki değişimin anlık paternleri alt panellerde gösterilmiştir.

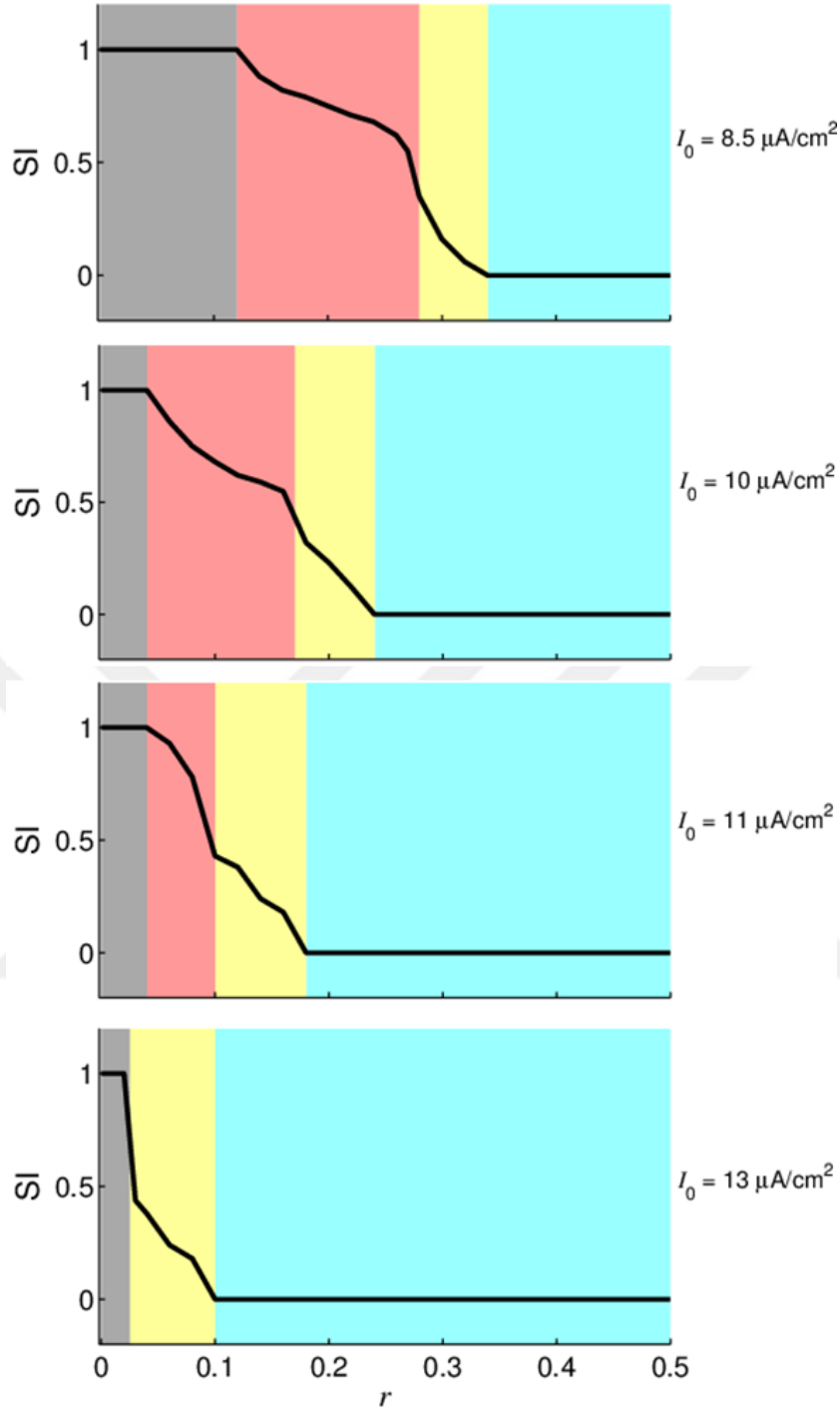
Şekilde görüldüğü üzere düşük yoğunluklu bağlantı durumunda desenkronize davranış gözlemlenmektedir. Bağlantı yoğunluğu, yani ağ bağlantı yarıçapı arttırıldığında öncelikle gezinen dalda durumu ve ardından nispeten daha yoğun bağlantılılık durumlarında chimera davranışının ortaya çıktığı anlaşılmaktadır. Ancak bağlantı sayısı artırılan lokal olmayan bir ağda global ağ yapısına gidilirse, nöron popülasyonlarının senkronize davranış sergilediği

görülmektedir. Daha önce sabit ağ özellikleri göz önüne alındığında uyarılabilirlik seviyesine bağlı olarak genlik ölümü meydana gelmekteydi. Ancak ortalama uyarılabilirlik seviyesinde, belirli bir değere kadar ( $I_0 < 16 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ) daha da arttırılsa bile, kuplaj şiddeti ne kadar yüksek olursa olsun, popülasyonda genlik ölümü gözlemlenmemiştir. Çünkü genlik ölümüne sebep olan faktör popülasyondaki her bir nöronun sürekli olarak SN dallanma noktasından ileride tutulmasıdır. Bunu gerçekleyebilecek sistem parametresi ise kuplaj şiddeti değil, uyarılabilirliktir.

#### **4.4.2 Farklı Uyarılabilirliklerde Bağlantı Uzaklığının Fonksiyonu Olarak Uyumsuzluk Şiddetinin Değişimi**

Bağlantı uzaklığının dinamik davranışlar üzerine etkileri tek bir uyarılabilirlik seviyesinde ( $I_0 = 10 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ) Şekil 4.4'te görüldüğü gibi olmaktadır. Bu kısımda ise daha önce farklı dinamik osilatör davranışlara neden olan çeşitli  $I_0$  değerleri alınarak bağlantı uzaklığının etkisi araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar Şekil 4.5'de sunulmuştur. Şekilde farklı uyarılabilirlik seviyelerinde popülasyonun dinamik davranışındaki değişim  $r$  parametresinin fonksiyonları olarak  $SI$  eğrileriyle gösterilmektedir.

Şimdiye dek sabit ağ özelliklerine sahip popülasyonlarda chimera durumlarının ortaya çıkışını incelemek için uyarılabilirlik seviyesindeki değişikliklere odaklandık. Bu bölümde popülasyon dinamiklerini ağ bağlantı yarıçapı ve sinaptik kuplaj şiddetinin fonksiyonları olarak araştırıyoruz. Uyarılabilirlik seviyesinin chimera durumlarının ortaya çıkması üzerindeki etkisine ilişkin bulguların bir uzantısı olarak, şimdi Şekil 4.3'te gösterilen dört farklı senkronizasyon durumunu göz önünde bulunduruyoruz ve ilk önce ağ bağlantı yarıçapının, sırasıyla tutarsız asenkron, gezinen dalga, chimera ve tutarlı senkron hallerde çalışan, tip I Morris–Lecar nöron popülasyonlarındaki etkisini belirlemeye çalışıyoruz. Her durumda, bu davranışsal durumların geçişlerini, sabit sinaptik kuplaj şiddeti değeri  $g = 0.1 \text{ mS}/\text{cm}^2$  için ağ bağlantı yarıçapı  $r$  parametresini değiştirerek analiz ediyoruz. Elde edilen sonuçlar, Şekil 4.7'de verilmiş olup,  $I_0$ 'ın farklı değerleri için  $r$ 'nin bir fonksiyonu olarak  $SI$  varyasyonunu göstermektedir.



**Şekil 4.5** Farklı uyarılabilirlik seviyelerinde  $SI-r$  fonksiyonlarının gösterimi.

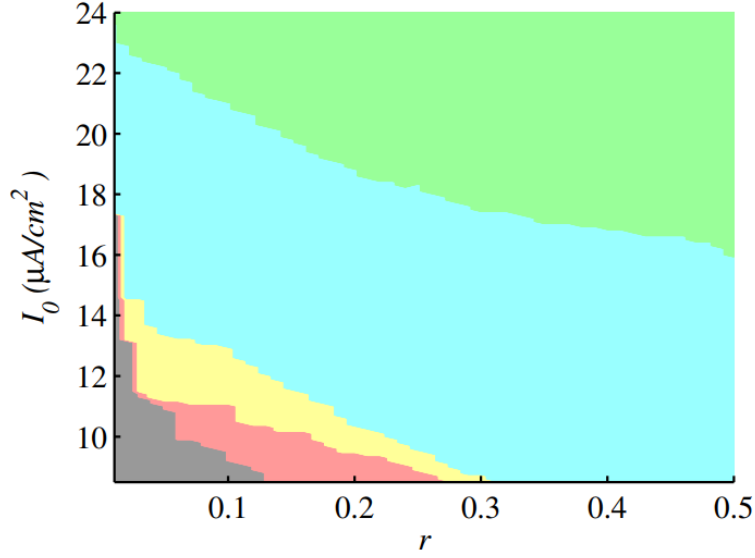
Bağlantı yarıçapının ( $r$ ), yukarıda belirtilen senkronizasyon durumlarının ortaya çıkmasında belirleyici rol oynayan önemli bir sistem parametresi olduğu açıktır. Örneğin, Şekil 4.5'a'da,  $r$ 'nin sistematik biçimde değiştirilmesi tüm senkronizasyon durumlarının ortaya çıkmasına neden olur. Ancak şuna dikkat edilmelidir ki, bu davranış geçişleri başlangıçta Şekil 4.3'te

gösterildiği gibi  $r = 0.1$  için tutarsız asenkron bir durum temin eden her bir nöronun  $I_0=8.5$   $\mu\text{A}/\text{cm}^2$  ile çalıştığı popülasyonda görülmüştür. Artan ağ bağlanma yarıçapı, sırasıyla  $0 \leq r < 0.12$ ,  $0.12 \leq r < 0.28$ ,  $0.28 \leq r < 0.34$  ve  $0.34 \leq r \leq 0.5$  aralığında yer aldığı tutarsız asenkron, gezinen dalga, chimera ve tutarlı senkron durumlar oluşturduğu görülebilir. Bununla birlikte, bu parametre aralıkları, her bir farklı senkronizasyon durumunun sınır konumunun,  $I_0$  arttıkça daha düşük  $r$  değerlerine kayma eğiliminde olması sebebiyle  $I_0$ 'daki değişikliklere karşı oldukça hassastır. Buna ek olarak, chimera durumuna sonuç veren  $r$  aralığı herbir durumda çok fazla değişmese de, tutarsız durum ve gezinen dalgalar için  $r$  aralığı daralır, tutarlı durum için genişler. Bu, chimera durumunun uyarılabilirlik seviyesindeki ve bağlanma yarıçapındaki değişikliklere karşı bir anlamda gürbüz olduğunu gösterir. Gezinen dalgaların  $r$  düzleminde çok yüksek uyarılabilirlik seviyelerinde kaybolduğunu da belirtmek gerekir.

#### **4.4.3 Sistemin Dinamik Davranışına Uyarılabilirlik ve Bağlantı Uzaklığının Ortak Etkisi**

Yukarıda yapmış olduğumuz çalışmalarda dinamik davranış değişimine  $I_0$  ve  $r$  parameterlerinin etkileri tek boyutta ele alınmıştır. Bu bölümde bu iki parametrenin popülasyon davranışı üzerindeki ortak etkilerini göstermek için parametre haritası çıkarılmıştır. Uyarılabilirlik şiddeti ve bağlantı uzaklığına göre renklendirilmiş parametre haritası grafiği Şekil 4.6'da verilmiştir. Şekilde siyah bölge desenkronize davranışı, kırmızı bölge gezinen dalgayı, sarı bölge chimera durumunu, mavi bölge senkronize davranışı ve yeşil bölge osilasyon ölümlerini göstermektedir.

Sonuçlara bakıldığında zengin davranış çeşitliliğinin az yoğun bağlantı ve düşük uyarılabilirlik seviyelerinde gerçekleştiği görülmektedir. Artırılan bağlantı uzaklığı yine orta derecede uyarılabilirlikte senkronizasyon davranışına neden olmaktadır. Ayrıca her iki parametrenin arttırılmış durumları osilasyon ölümlerine neden olmaktadır.

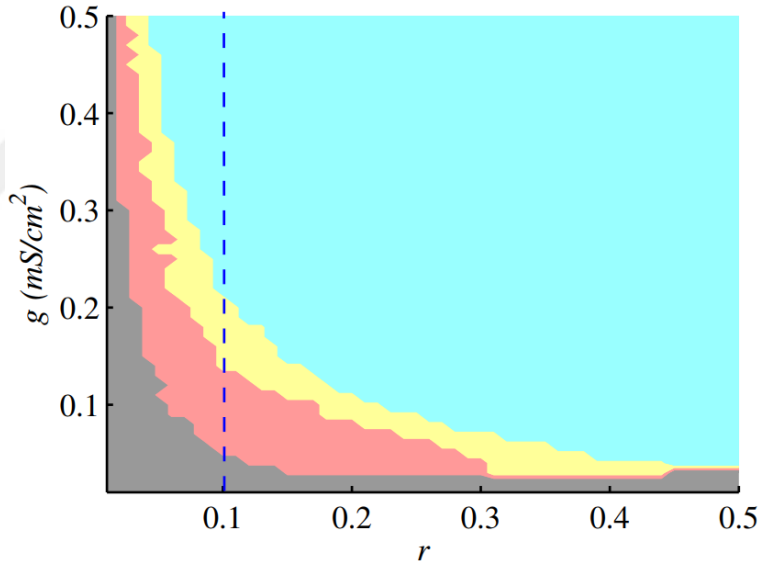


**Şekil 4.6** Uyarılabilirlik seviyesinin ve bağlantı uzaklığının dinamik sistem davranışı üzerine parametrik etkilerinin haritalanması.

Chimera durumu hakkında daha geniş bir perspektif sunmak ve sağlamlığını onaylamak için,  $I_0$  parametresi için daha geniş bir aralık taranmış ve  $(I_0, r)$  düzleminde popülasyon davranışının değişimleri gösterilmiştir. Beş farklı dinamik durum olarak ortaya çıkan popülasyon davranışı küçük bağlantı yarıçapı olan bağlantı yoğunluğu seyrek lokal olmayan ağlarda görülebilir. Daha büyük değerlerinde ise  $r$  parametresi yalnızca tutarlı durum ve genlik ölümünün oluşumunu desteklemektedir. Benzer şekilde, bu durum  $I_0$  için de geçerlidir. Yani tip I M–L nöron popülasyonu sonraki bu iki durumu daha yüksek uyarılabilirlik düzeyi ile sergileyebilir. Sonuçlarımız, tip I Morris–Lecar nöronlarının artan uyarılabilirlik ile senkron osilasyon davranışı sergilemeye meyilli olduklarını ortaya koymaktadır. Ancak zengin popülasyon davranışı nispeten düşük uyarılabilirlik seviyeleri ve seyrek ağ konfigürasyonu ile gözlenebilmektedir. Davranışsal çeşitlilik için göreceli ve nispi ağ seyrekliliğinin gerekliliği, ağdaki her bir nörona uygulanan toplam sinaptik akımı belirlemede lokal olmayan ağdaki komşu nöron sayılarının rolünden kaynaklanmaktadır. Daha açık bir ifadeyle, yoğun bir şekilde bağlı ve homojen bir ağ topolojisindeki nöronlar, başlangıç durumlarının homojen olmamalarının önemini ortadan kaldırır ve kendilerini aynı anda hareket etmelerine zorlayan hemen hemen aynı ve çok büyük genlikte sinaptik girdiler alır. Üstelik sinaptik akımlar göreceli olarak büyük  $I_0$  ve  $r$  değerlerinde çok daha büyük hale geldiğinden, tüm popülasyonda genlik ölümü ortaya çıkmaktadır.

#### 4.4.4 Sistem Davranışına Bağlantı Uzaklığı ve Sinaptik Kuplaj Şiddetinin Ortak Etkisi

Çalışmanın sonraki adımında, sabitlenmiş uyarılabilirlik seviyesinde  $I_0 = 10 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  olan sistemimizdeki bağlantı yarıçapı ( $r$ ) ve sinaptik kuplaj şiddetinin ( $g$ ) ortak varyasyonu ile davranışsal geçişleri araştırılmıştır. Şimdiye dek sabit ağ özelliklerine sahip popülasyonlarda chimera durumlarının ortaya çıkışını incelemek için uyarılabilirlik seviyesindeki değişikliklere odaklanıldı. Bu bölümde popülasyon dinamiklerini ağ bağlantı yarıçapı ve sinaptik kuplaj şiddetinin fonksiyonları olarak araştırıyoruz. Bağlantı parametrelerinin popülasyon dinamiği üzerindeki etkilerine ilişkin genel bir bakış açısı elde etmek için, Şekil 4.7'de gösterildiği gibi bir davranışsal geçiş haritası ( $r, g$ ) düzlemi elde edildi. Buna göre sarı, yeşil, magenta ve kırmızı renk kodlu bölgeler sırasıyla desenkronize (tutarsız) durumu, gezinen dalgayı, chimera durumunu ve senkronize durumu temsil etmektedir.  $r=0.1$  ekseninde işaretlenen dikey kesikli çizgi açıklama için referans olarak kullanılmıştır.



Şekil 4.7  $r-g$  düzleminde dinamik sistem davranışının haritalanması.

Sinaptik kuplaj şiddetinin ( $g$ ), bağlantı yarıçapı ( $r$ ) ile benzer bir role sahip olduğu açıktır. Örneğin,  $g$ 'nin sabit  $r = 0.1$  hattı üzerindeki etkisini göz önüne alalım (bkz. Şekil 4.7'deki kesikli çizgi). Zayıf sinaptik bağlantılar için tutarsız desenkronize bir popülasyon aktivitesi vardır. Bu durumda, bağlantılardaki kuplaj şiddeti o kadar düşük ve soluktur ki, neredeyse tüm nöronlar, yüzeysel bir ağ etkileşimi ve  $0 \text{ mS}/\text{cm}^2 \leq g < 0.05 \text{ mS}/\text{cm}^2$  için çok düşük sinaptik akım rejimleri nedeniyle komşularından bağımsız ve başlangıç değerlerine bağlı olarak rastgele salınan izole

birimler gibi davranırlar. Sinaptik kuplaj şiddeti yeterince artırılırsa, lokal olmayan etkileşim yoğunluğu  $0.05 \text{ mS/cm}^2 \leq g < 0.2 \text{ mS/cm}^2$  için gezinen dalgaları ve  $0.2 \text{ mS/cm}^2 \leq g < 0.34 \text{ mS/cm}^2$  için chimera durumu ile ortaya çıkan olağanüstü dinamik davranışlar üretecek kadar güçlü olur. Sinaptik kuplaj şiddetinde daha fazla bir artışla birlikte,  $0.34 \text{ mS/cm}^2 \leq g < 0.5 \text{ mS/cm}^2$  için popülasyon davranışında tam senkronizasyon ortaya çıkar ve devamlılık arz eder. Buna paralel olarak aynı davranışsal geçişler, sabit bir  $g$  için  $r$ 'nin varyasyonu düşünülmesi durumunda da meydana gelir ki, burada dinamik davranışların göreceli olarak aynı oranda ve düzende ortaya çıkmasına neden olması anlamı kastedilmiştir. Bununla birlikte, bu iki parametrenin bu tür ortak etkilerinin, ikisinden hiçbirinin çok küçük olmadığı zaman geçerli olduğu da belirtilmelidir.

Şimdi, iki parametrenin kombinasyonundan kaynaklanan etkileşim yoğunluğu büyüme doğrultusuna paralel olarak değerlendirilirse, sistemin ilk önce lokal olmayan etkileşim yoğunluğu çok düşük olduğunda tutarsız asekron popülasyon aktivitesi gösterdiği belirgin bir şekilde anlaşılmaktadır. Bu, kuplaj şiddeti değeri ne olursa olsun birkaç komşuya sahip nöronlar topluluğu veya komşu sayısından bağımsız olarak zayıf bağlantılı bir ağ yapısına karşılık gelir. Ardından, popülasyonun dinamik davranışı, bağlantı yarıçapı  $r$  ile kuplaj şiddeti  $g$ 'nin birlikte artırılmasıyla beraber etkileşim yoğunluğu bir miktar daha arttırıldığında gezinen dalgalar olarak ortaya çıkar. Bundan hemen sonra ortaya çıkan sistem davranışı, ağ etkileşim yoğunluğunun biraz daha fazla artırılmasına bağlı olarak, gezinen dalgaların ardından chimera durumları olarak ortaya çıkar. Son olarak sistem, ağ etkileşimi çok yoğunlaşır, makul derecede ölçülü en yakın komşu sayısına ve güçlü bir bağlantıya veya her iki parametrenin daha yüksek değerlerine doğru çok sayıda komşuyla ortalama bir etkileşim gücüne bağlı olarak tutarlı senkron popülasyon aktivitesi gösterir.

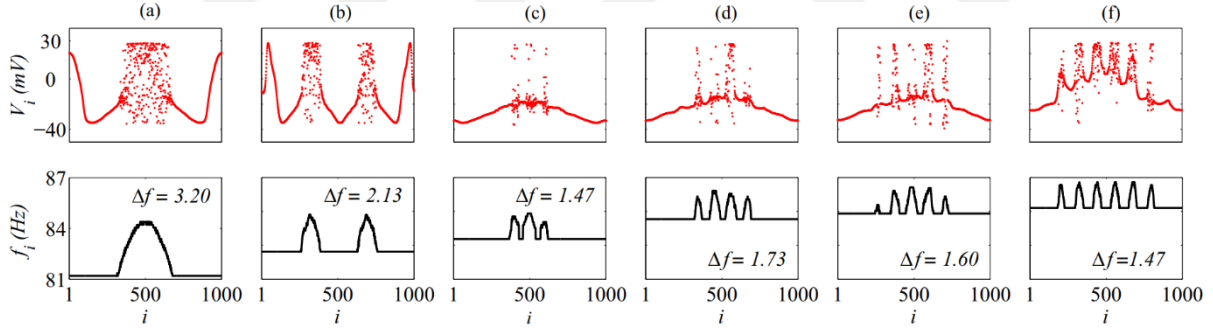
#### 4.4.5 Çoklu Chimera Durumunun İncelenmesi

Şimdiye kadar, chimera durumunu tip I Morris–Lecar nöron popülasyonlarında ortaya çıkaran sistem parametre bölgelerini kapsamlı bir şekilde araştırdık. Şimdiki amacımız ise popülasyonun chimerik davranışını, ağ özelliklerinin, yani  $r$  ve  $g$ 'nin bir fonksiyonu olarak önceden tanımlanmış olan chimera bölgelerini ayrıntılı derin bir taramayla incelemektir. Bu amaçla, ilk önce, Şekil 4.7'daki chimera durumlarının ortaya çıkmasına neden olan  $(r, g)$  düzleminde rastgele seçilen parametre takımları için farklı temsili popülasyon aktivite paternleri verilmiştir. Popülasyon aktivitesinin anlık görüntüleri ve bunlara karşılık gelen



yeterli simülasyon süresi sonundaki ortalama ateşleme frekans profilleri farklı ağ parametre setleri için Şekil 4.8'de gösterilmektedir. Üst paneller, chimera başlarını içeren farklı tutarsız asenkron alanlara bölünen chimerik popülasyon aktivitesinin anlık görüntülerini gösterir. Alt paneller, farklı sayılarda chimera başlarına sahip çoklu chimeraların ortalama ateşleme frekans profillerini temsil eder. Sistem parametreleri  $I_0 = 10 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $r = 0.1$  (a–c sütunları) ve  $g = 0.15 \text{ mS}/\text{cm}^2$  (d–f sütunları) olarak sabitlenmiştir. Kuplaj şiddeti a)  $g = 0.16 \text{ mS}/\text{cm}^2$ , b)  $g = 0.185 \text{ mS}/\text{cm}^2$  ve c)  $g = 0.19 \text{ mS}/\text{cm}^2$  olarak ayarlanırken, bağlantı yarıçapı d)  $r = 0.153$ , e)  $r = 0.138$  ve f)  $r = 0.143$  olarak seçilmiştir.

Tek başlı klasik chimera durumunun dışında olağanüstü farklı chimerik durumların mevcut olduğu görülmektedir. Bu örneklerde (üst paneller), hem ağ bağlantı yarıçapı ( $r$ ) hem de kuplaj şiddeti ( $g$ ) vasıtasıyla kademeli bir ağ etkileşim yoğunluğu artışının, tutarsız asenkron grup boyutunun küçülmesine ve daha sonra başka bir tutarsız asenkron alt popülasyonların ortaya çıkmasına neden olduğu gözlemlenebilir. Bu aynı zamanda, tip I Morris–Lecar nöronları sistemimizin çoklu chimera durumları gösterdiği ve birkaç yeni fazlıdan başını ortaya çıkardığı her bir durumdaki ortalama frekans profillerinden de açıkça anlaşılabilir (bkz. alt paneller).

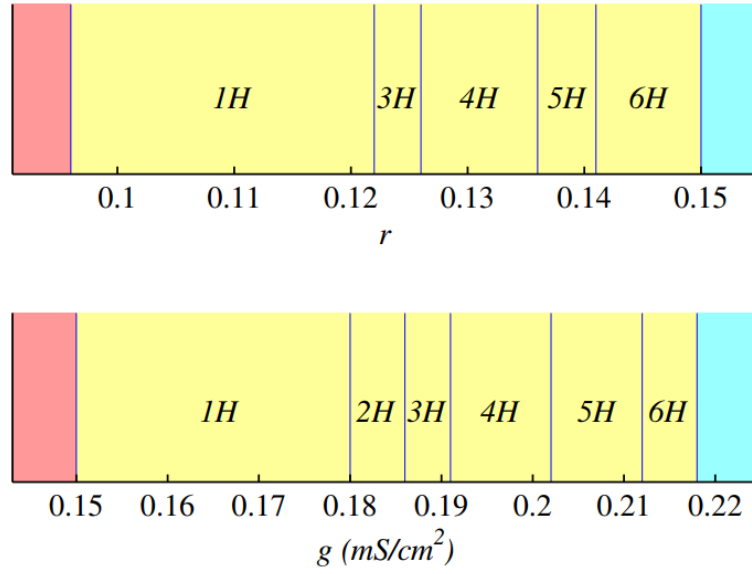


**Şekil 4.8** Ağ parametrelerinin değişimi ile çoklu chimera durumunun ortaya çıkışı.

Bu durumlarda vurgulanması gereken diğer bir konu, artan  $r$  ve  $g$  değerlerinin, popülasyonun ortalama ateşleme sıklığında da bir artışa neden olduğu (tutarlı senkron alt grupların ateşleme frekanslarının temel seviyelerine bakınız) ve ayrıca senkronize ve desenkronize alanların ateşleme frekansları arasındaki azami farkın azalmasıdır ( $\Delta f$ ). Her bir durum için maksimum farklar alt panellerde verilmiştir. Son olarak vurgulanan bulgu, popülasyondaki tüm nöronların faz domeninde birbirlerine yaklaşma eğiliminde olduklarını göstermektedir ki, bu sistemin daha fazla  $r$  ve  $g$  artışıyla tutarlı senkron duruma geçeceğinin işaretidir.

Chimera ve çoklu chimera durumlarının tip I Morris–Lecar nöronlarında meydana gelmesinin arkasındaki kendine özgü neden açıkça ortaya konulursa, birincil hipotez, söz konusu sistemin dinamik davranışının teker teker hücrelerin uyarılabilirlik seviyesi ve ağıın temel bileşenlerinin, yani bağlantı yoğunluğu ve kuplaj şiddeti, tarafından belirlenen lokal olmayan topolojide bağlı nöron popülasyonunun ele alınmış olmasıdır. İzole edilmiş bir nöronun davranışını inceleyerek ve ağ faaliyetlerini analiz ederek, bu temel parametrelerin, çok küçük değerlere sahip olsalar bile, popülasyonun dinamik davranışlarına ait çekim alanları ile bir ilişkisinin olduğunu bulduk. Bağlantı parametreleri etkisinin bir örneği olarak, Parkinson hastalığı durumunda, dopamin hücrelerinin hastalığı veya ölümü, bazal ganglionlarda senkronizasyon ile asenkronizasyon arasındaki dengede bir bozulmaya neden olur ve bu, aslında inhibe edilmesi gereken nöronlar arasındaki güçlü bağlantılılıktan dolayı ortaya çıkan aşırı senkronizasyona neden olur (Andrzejak e al. 2016, Alexander 2004, Rubchinsky et al. 2012).

Aslında, bu denge ağıdaki kararlı çekicilerin sayısında artışa yol açan bağlantı terimlerinin sistemde entegre olarak kalmasıyla sürdürülebilir, korunabilir veya eski haline getirerek onarılabilir (Ismail and Ashwin 2015, Gokul and Kapitaniak 2017, Ullner et al. 2007) ve bu koşullar, rastgele başlangıç koşulları ve artan bağlanma kuvveti sebebiyle chimera ve çoklu chimera durumlarının ortaya çıkmasına neden olur (Chandrasekar et al. 2014, Yao et al. 2015). Destekleyici bir ifade olarak, son zamanlarda bazı nadir kaotik popülasyon davranışların belirli özel bağlantı parametre ve değerleri seçimi gerektirdiği ortaya konmuştur (Hellen and Volkov 2018). Bu gerekçeyle paralel olarak, ağ etkileşimindeki artan yoğunluğun çok başlı, birden fazla asenkron alt popülasyon manasında, çoklu chimerik davranışların ortaya çıkmasından sorumlu olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır.



**Şekil 4.9**  $r$  ve  $g$  parametrelerinin çoklu chimera davranışlarına sistematik etkisi.

Bu konuda kantitatif olarak ayırt edilebilir bir görünüm sağlamak için,  $r$  ve  $g$ 'nin bireysel parametre düzlemlerinde çeşitli alt popülasyon sayıları ile gözlenen bu farklı chimera davranışlarının ayrılmış bölgeleri gösterilebilir. Şekil 4.9,  $g$  (ve  $r$ ) 'nin belirli bir değeri için belirli baş sayısı ile karakterize edilen farklı çoklu chimera davranışlarına yol açan belirli  $r$  (ve  $g$ ) aralıkları bulunduğunu göstermektedir. Şekil, ağ etkileşim yoğunluğunun artmasıyla tip I Morris–Lecar nöron popülasyonunda ortaya çıkan çok başlı chimerik davranışı göstermektedir. Tek bir etiket, örneğin  $6H$ , 6–başlı chimera durumlarını belirtir. Uyarılabilirlik seviyesi  $I_0 = 10 \mu A/cm^2$ , üst panelde  $g = 0.15 mS/cm^2$  ve alt panelde  $r = 0.1$  olarak sabitlenmiştir.

Şekil 4.9a'da, lokal olmayan ağın bağlantı yoğunluğunun, bağlantı yarıçapı  $r$  arttıkça 6–başlı chimera durumuna kadar çoklu chimeralara neden olabileceği görülebilir, ancak bu durumdaki parametre taramasında 2–başlı bir chimera durumu gözlemlenmemiştir. Benzer bir şekilde, 2–başlı bir chimera dahil olmak üzere tüm çoklu chimera durumlarını, kuplaj şiddetini  $g$  arttırarak görmek mümkündür (Şekil 4.9b). Sonuç olarak, yoğun bir lokal olmayan ağ etkileşimi nöronal sistemi tutarlı bir senkronize duruma yaklaştırır (her iki şekildeki kırmızı bölgeler), çünkü tüm birimler daha hızlı osilasyon davranışı sergiler ve sistemin dinamik değişkenleri birbirine daha da yaklaşır. Burada gözlemlediğimiz düzgün yapıdaki çoklu chimeraların doğasının, tip I uyarılabilirliğin lokal olmayan eşleşmiş osilatörleri ile ilgili önceki çalışmada bildirilenlerden farklı olduğunu belirtmek önemlidir (Vüllings et al. 2014). Daha çok kafes limit çevrim modellerinde bildirilen chimera durumlarına ve fraktal yapıya sahip FitzHugh–Nagumo

nöron ağlarında ortaya çıkan davranış karakterine benzemektedir (Hizanidis et al. 2015, Omelchenko et al. 2015). Dahası,  $r$  ve  $g$  parametrelerinin etkileşim yoğunluğunu belirlemedeki yakınlığı, bu parametrelerden tercih edilebilen seçeneklerle sistemin çekim bölge ve noktalarının ayarlanabileceği sonucunu vermektedir.

#### 4.5 TARTIŞMA

Bu çalışmada, chimera ve çoklu chimera durumlarının, tip I nöral uyarılabilirliğine sahip Morris–Lecar gerçekçi nöron modeli ile ortaya çıktığını raporladık (Calim et al. 2018). Chimera durumlarının hangi parametre aralığında gözlenebileceğini araştırırken, chimera durumları incelememiz, bireysel hücrelerin uyarılabilirlik seviyesine ve lokal olmayan nöron ağı topolojisinin temel bileşenlerine, yani bağlantı yarıçapı ve bağlantı şiddeti parametrelerinin varyasyonlarına dayandırılmıştır. Gözlenen uzaysal senkronizasyon seviyelerini karakterize etmek için nöron topluluklarındaki düzenlilik ortalama ateşleme frekans profilleri ve uyumsuzluk şiddeti ölçülerek izlenmiştir.

Ayrıca, chimera durumlarının ve diğer senkronizasyon türlerinin meydana geldiği sonuç alanlarının belirlenmesi büyük önem taşıdığından, ilgilenilen parametre uzayları sistematik olarak taranmıştır. Yukarıda açıklanan dinamik populasyon davranışlarına sadece uyarılabilirlik seviyesi  $I_0$  değil, aynı zamanda bağlanma şiddeti  $g$  ve bağlanma yarıçapı  $r$  değiştirilerek ulaşılabileceği bulunmuştur.  $(r, I_0)$  düzleminde yapılan kapsamlı parametre taraması ile, yalnızca düşük uyarılabilirlik seviyeleri ve seyrek ağ konfigürasyonu ile olası dinamik davranışların zengin bir kompozisyonunun elde edilebileceği gösterilmiştir.

Dahası  $(r, g)$  düzlemindeki davranışsal haritada, kuplaj şiddetinin ve bağlantı yarıçapının herhangi bir dinamik sistem durumunun oluşması için yakın bir benzerliğe sahip olduğunu gösterilmiştir. Son olarak, farklı chimera ve çoklu chimera durumuna ait paternlerde lokal olmayan ağ özelliklerinin etkisi gösterilmiştir. Bunu elde etmek için, chimera davranışındaki değişiklikler, etkileşim yoğunluğu arttıkça senkronizasyon durumu veren parametre uzayındaki sınıra yakın bağlantılı nöronal sistemde izlenmiştir. Ateşleme sıklığındaki artış ve azami farktaki azalma dışında, kararlı chimera durumlarının ilk önce chimera başlarına çatallandığını ve ardından daha ince alt yapılara ayrılmaya devam ettiğini tespit ettik.

Bugüne kadar, nöral osilatör topluluklarının karakteristik dinamik davranışlarda büyük çeşitlilik gösterdiği genel olarak uzlaşılan ortak bir fikir olmuştur. Farklı osilatör tiplerini göz önünde bulunduran birçok chimera çalışması da çeşitli dinamik davranışların ilgilenilen parametrelerdeki farklılıklar altında farklı düzen seviyeleri ile ortaya çıktığını göstermiştir. Örneğin, aşağıdaki çalışmalarda tüm davranışsal parametre haritaları, her dinamik sistemin farklı biçimde fakat aynı doğada tip II uyarılabilirliği göstermesine rağmen, her sistemin aynı parametre varyasyonları altında sonuçtaki davranışlarının çeşitlilik gösterdiğinin bir anlamda kanıtıdır (Majhi et al. 2017, Bera et al. 2016, Semenova et al. 2016, Gopal et al. 2018, Shepelev et al. 2017). Farklı tip I uyarılabilirlik modellerinde ise, yine ilgili parametre haritası üzerindeki varyasyonların farklı davranışsal tablolara yol açabilecekleri tahmin edilebilir. Örneğin, Vüllings et al., tip I sonsuz periyodlu eyer düğümü osilatörleri popülasyonunda birbirinden farklı çoklu chimera durumlarının aynı parametre kombinasyonlarında metastabilite şeklinde bir arada bulunmalarının mümkün olduğunu göstermiştir (Vüllings et al. 2014). Bununla birlikte, burada tip I Morris–Lecar nöronlarının popülasyonu böyle bir çakışmanın olduğu metastabilite durumunda bir arada bulunan çoklu chimera davranışı göstermez. Kendi kendine salınımların ortaya çıkmasıyla ilgili olarak, orta şiddetteki bir ağ etkileşim yoğunluğunun, SNIC dallanma noktasından hemen sonra bireysel nöronların çok düşük ateşleme frekansından dolayı tip I nöron popülasyonlarında chimera durumlarını gözlemlemek için bir gereklilik olduğunu bulduk. Bununla birlikte, bu durum Hopf dallanmasından hemen sonra tip II nöron popülasyonlarında aynı değildir (Gopal et al. 2018, Shepelev et al. 2017, Zakharova et al. 2014, Bera et al. 2016).

Bu çalışma için önemli bir sınırlamanın tekraren vurgulanması gerekir. Limit çevrimlerinin kararlı manifoldları ile tanımlanan Kuramoto faz osilatörleri ile aynı karakterde olan chimera durumlarına odaklanılmıştır. Bundan dolayı chimera durumlarının lokal olmayan ağ etkileşiminin yoğunluğu etkisi altında ortaya çıkmasını araştırmak için çalışmada sürekli aksiyon potansiyelleri üreten pacemaker nöronları ( $I_0 > 8.33 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ) kullanılmıştır. Bu nedenle uyarılabilir nöronların ( $I_0 < 8.33 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ) chimerik davranışlarına ilişkin sonuçları dâhil etmedik. Bu aslında çalışmamızın kendine has özgün bir özelliğini ortaya çıkarmaktadır, yani, tip I Morris–Lecar nöron popülasyonundaki ( $r$  ve  $g$  ile beraber ilişkili) lokal olmayan etkileşim yoğunluğuna bağlı olarak chimerik davranış sadece izole edilmiş ünitelerin osilatör davranış rejiminde değil, aynı zamanda uyarılabilir rejiminde de gözlenebilir.

Başlangıç koşullarının uyarılabilir rejimde chimera durumlarının ortaya çıkması için büyük önem taşıdığına dikkat etmek gerekir. Ancak eklemek gerekir ki, çalışmada kullanılan başlangıç koşullarının seçimi öncelikli olarak normal dağılımla yapılmıştır. Bunun yanında rastgeleliği daha derinlemesine test ve analiz etmek için farklı dağılımlar da denenmiştir. Bunlar normal dağılım, eliptik dağılım, farklı yarıçaplarda halkasal ve dairesel dağılımlar olmuştur. Sayılan tüm dağılım çeşitlerinde chimera davranışı gözlemlenmiştir. Bu durum kullandığımız tip I Morris–Lecar nöron popülasyonlarının chimera durumunun ortaya çıkması konusunda rastgeleliğe karşı gürbüz olduğunu ifade etmektedir.

Ayrıca bu çalışmada nöron popülasyonunun büyüklüğü chimera durumu davranışının gözlenmesinde etkili bir parametredir. Kapsamlıca yapılan simülasyonlar göstermiştir ki, popülasyon büyüklüğü, bağlantı yoğunluğu ve kuplaj şiddeti dinamik sistem davranışlarının ortaya çıkması için benzer etkiye sahiptir. Şöyle ki, yukarıdaki sonuçlarda verildiği gibi 1000 nörondan oluşan popülasyonda görülen bir chimera durumu, örneğin 500 nörondan oluşan bir popülasyonda elde edilmek isteniyorsa aynı bağlantı yoğunluğunda neredeyse iki kat daha fazla kuplaj şiddeti gerekmektedir.

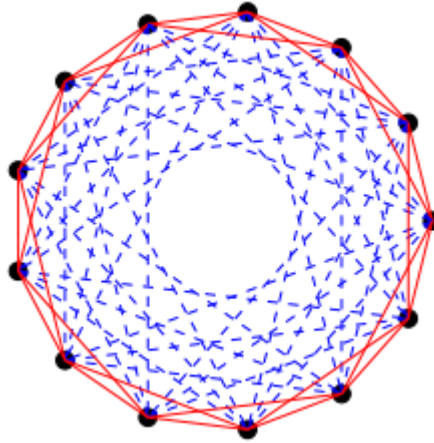
Beklenmedik ilginç başka bir bulgu, tip I Morris–Lecar nöronlarının ortaya çıkan dinamik popülasyon davranışlarındaki düzenin sırasındadır. Bu çalışmaya özgü olarak nöral sistemde sırasıyla desenkronizasyon, gezinen dalga, chimera durumu, senkronizasyon ve genlik ölümü gözlemliyoruz. Bu bağlamda, bulgularımız nöron popülasyonlarındaki chimera durumlarına yeni bir bakış açısı sağlamaktadır ve ayrıca birçok farklı fiziksel ve biyolojik sistemin davranışları hakkında gelecekteki araştırmalar için umut verici fikri altyapı sağlayabilir.

## BÖLÜM 5

### HİBRİT BAĞLI NÖRON POPÜLASYONUNDA CHIMERA DURUMU

#### 5.1 HİBRİT BAĞLI NÖRON POPÜLASYONUNUN OLUŞTURULMASI

Nöronlar birbirleriyle elektriksel ve kimyasal olmak üzere iki şekilde iletişim kurarlar. Bu iki sinaptik yapı beynin bir bölgesindeki nöronlar arasında aynı anda bulunabilir. Bundan dolayı iki sinaps fonksiyonlarının chimera davranışı ve ortaya çıkışı üzerine birlikte olan etkisi araştırılmaya değerdir. Hibrit bağlantıları oluşturmak için düzenli halka ağdaki bir nöronun en yakın  $2R$  komşusu ile elektriksel, daha uzak  $2S$  komşusu ile kimyasal sinapslara sahip olduğu varsayımı kullanılmıştır. Örnek bir hibrit ağ yapısı Şekil 5.1’de verilmiştir. Şekil, bu çalışmada kullanılan lokal olmayan hibrit bağlantı şemasını göstermektedir. Çizilen örnekte, her birinin elektrik sinapslar (kırmızı çizgiler) ile  $2R = 4$  komşusuna ve kimyasal bağlantılar (mavi kesikli çizgiler) üzerinden  $2S = 6$  komşusuna bağlandığı halka şeklinde bir ağdaki  $N = 13$  nöron vardır.



Şekil 5.1 Temsili bir hibrit bağlantı şemasının gösterimi.

Bu çalışmada Şekil 5.1'de gösterildiği gibi komşulukları olan Morris–Lecar nöron popülasyonlarını ele alıyoruz. Ağdaki her bir nöronun membran potansiyel dinamikleri, iki değişkenli Morris–Lecar denklemlerine göre Eşitlik 4.1'deki gibi modellenmiştir.

Nöronları birbirleriyle haberleştirmek üzere bağlamak için, burada Şekil 5.1'de gösterildiği gibi lokal olmayan bir ağa dahil edilen elektriksel ve kimyasal sinapslarla oluşturulan hibrit bir bağlantı şeması düşünülmüştür. Daha açık olarak söylemek gerekirse, bu tür bağlantılı halka ağdaki her bir nöronun, halkadaki  $2R$  en yakın komşu nöronları ile elektriksel olarak bağlı olduğu ve  $2S$  daha uzak nöronlarla uyarıcı tipte kimyasal olarak bağlanmış olduğu varsayılmıştır. Bu strateji, Şekil 5.1'de gösterildiği gibi her iki yönde elektriksel olarak  $R$  ve kimyasal olarak  $S$  sayıdaki komşularına bağlanan her bir nöron için toplam  $2(R+S)$  bağlantı sayısı oluşturmaktadır. Bu bilgiler ışığında, bir nöronun tüm komşularından aldığı toplam sinaptik akım  $I_i^{syn} = I_i^E + I_i^C$  şeklinde kısaca yazılabilir. Her bir terimi açacak olursak bu ifade aşağıdaki formu alır:

$$I_i^E = \frac{1}{2R} \sum_{j=i-R}^{j=i+R} g_e (V_j - V_i) \quad (5.2a)$$

$$I_i^C = \sum_{j=i-R-S, j \neq i-R}^{j=i+R+S, j \neq i+R} g_c y_j \quad (5.2b)$$

Eşitlik 5.2'de,  $g_e$  elektriksel kuplaj şiddetidir.  $g_c$  ise öncül bir aksiyon potansiyeli ile tüm SHH'deki sinaptik kaynakları aktive ederek sinapsta üretilebilecek maksimum postsinaptik akımdır. Bir  $t$  zamanında aksiyon potansiyeli bir kimyasal sinaps  $j$ 'ye ulaştığında, daha sonraki hedef nörona spayk iletimi için aktif hale gelen nörotransmitter kaynaklarının  $u_j = 0.9$  oranında ani bir salımı vardır. Aktif kaynaklar, yani  $y_j$ , daha sonraki  $\tau_{in}$  zaman sabiti ile karakterize edilen birkaç milisaniyelik bir süre boyunca etkisiz hale gelir. Bu parametreyi sonraki tüm çalışmalar için, uyarıcı sinapsların fizyolojik çalışmalarda elde edilen değer aralığında olan  $\tau_{in} = 10$  ms olarak belirledik (Kaiser et al. 2007, O'Donnell et al. 2017, Avermann et al. 2012). Standart sinaptik iletim modellenmesi kullanılarak (Panzeri et al. 2001, Roth and van Rossum 2009), aktif nörotransmitter kaynaklarının fraksiyonunun zamana bağlı dinamik davranışının aşağıdaki denklemlerle düzenlendiği gösterilmektedir:



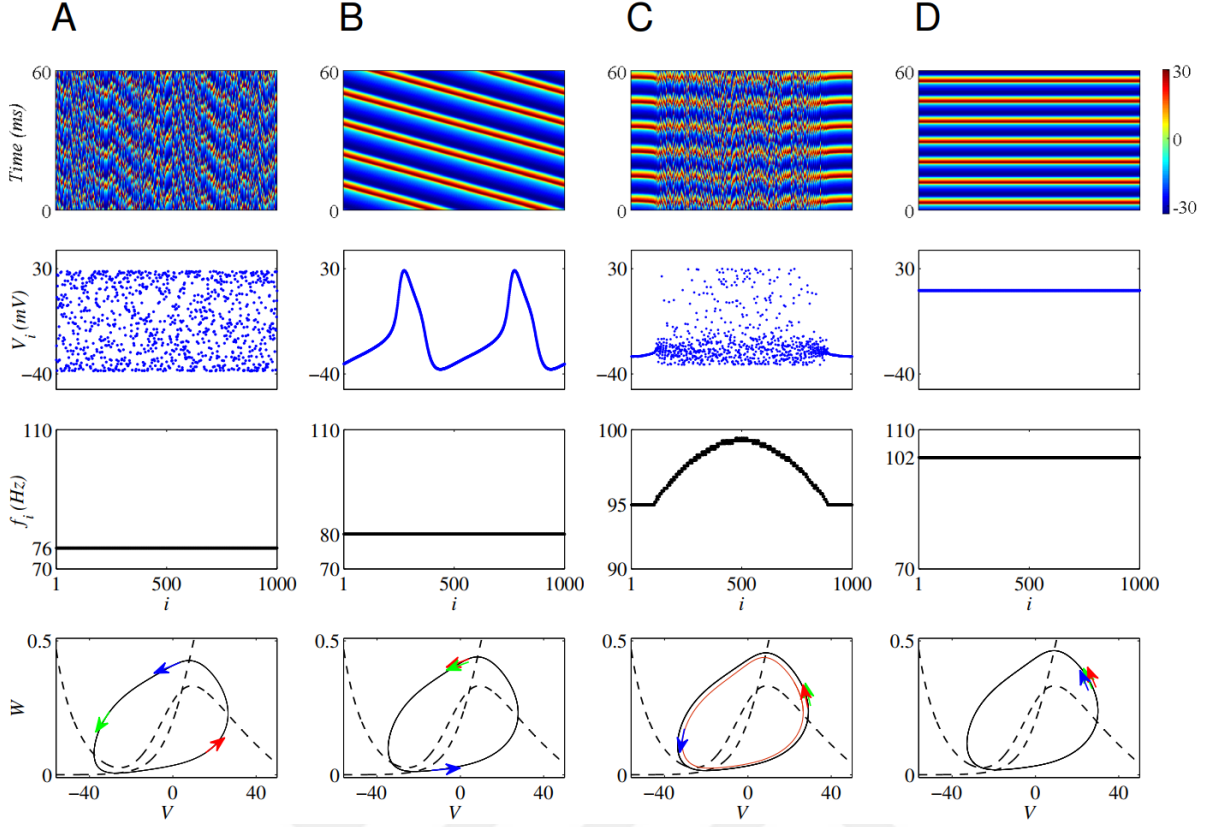
$$\frac{dy_j}{dt} = -\frac{y_j}{\tau_i} + u_j \delta(t - t_j^{AP}) \quad (5.3)$$

Yukarıdaki eşitlikte dirac fonksiyonu,  $t = t_j^{AP}$  anında  $j$  sinapsında bir spaykın sinaptik boşluğun öncesindeki terminallere varış zamanı demektir ki, bu zaman, membran potansiyelinin 10 mV'lik bir eşik değerini geçmesi ile tanımlanır.

## 5.2 HİBRİT SİNAPSLARLA BAĞLI NÖRON POPULASYONUNDA CHIMERA DURUMUNUN ORTAYA ÇIKIŞI

Nöron popülasyonlarında araştırdığımız chimera durumu senkronizasyon ve desenkronizasyon durumlarıyla doğrudan ilişkilidir. Nöronlar birbirleriyle elektriksel ve kimyasal olmak üzere iki şekilde iletişim kurarlar. Elektriksel sinapsların senkronizasyonu desteklediği bilinmektedir. Bu iki sinaptik yapı beynin bir bölgesindeki nöronlar arasında aynı zamanda bulunabilir. Yukarıda yapmış olduğumuz çalışmalarda (Bölüm 4) sadece kimyasal sinapslara ait özelliklerin etkileri ele alınmıştır. Bu bölümde ise, önceki bölümde gösterildiği gibi bu iki tür sinaps varlığında (hibrit sinapslarla bağlanmış) pacemaker nöron popülasyonlarında ortaya çıkan dinamik davranışları, özellikle de chimera benzeri durumları, sistematik olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Öncelikle, belirli bir seviyede elektriksel ve kimyasal sinaptik akım için maksimum iletkenlik değerlerinde sabit sayıda elektriksel sinaps mevcut olduğunda artan kimyasal bağlantı sayısına (yoğunluğu) göre hibrit popülasyon davranışlarına ait analizler Şekil 5.2'de verilmiştir. Bu şekilde oluşturulmuş sistem için elde edilen sonuçlar birbirinden farklı karakterde ortaya çıkan popülasyon davranışlarını göstermektedir. Şekildeki her satır, sırasıyla, uzay–zamansal aktivite oluşumunu, membran potansiyellerinin anlık görüntülerini, ortalama ateşleme frekansı profillerini ve halka bağlı ağda (kırmızı ve yeşil oklarla işaretlenmiş) iki komşu nöron ile bunlardan uzak bir nöronun (mavi okla işaretlenmiş) periyodik yörüngelerindeki anlık pozisyonları  $V-\omega$  faz düzlemi üzerinde gösterir.



**Şekil 5.2** Hibrit bağlı nöron popülasyonunda farklı dinamik davranışların ortaya çıkışı. Kimyasal bağlantı sayıları A)  $S = 5$ , B)  $S = 125$ , C)  $S = 250$  ve D)  $S = 350$  şeklinde, diğer parametre değerleri ise  $R = 100$ ,  $g_c = 10^{-2}$  mS/cm<sup>2</sup>,  $g_e = 10^{-7}$  mS/cm<sup>2</sup>,  $I_0 = 10$  µA/cm<sup>2</sup> olarak ayarlanmıştır.

Uzay–zamansal paternlerin ve membran potansiyellerin anlık görüntülerinin görsel olarak incelendiğinde, hibrit bağlı nöron popülasyonunun kimyasal sinaps sayısı  $S$  arttıkça dört farklı dinamik davranış sergilediği açıktır: tutarsız asenkron durum, gezinen dalga, chimera ve tutarlı senkron durum. Bu farklı davranışları kantitatif olarak karakterize etmek için, popülasyondaki bireysel nöronların simülasyon süresi sonunda hesaplanan ortalama ateşleme frekansı profilleri, her bir sütunun üstten üçüncü panellerde gösterildiği gibi verilmiştir. Belirli bir dinamik popülasyon davranışı için tüm nöronların, aynı ağ içinde senkron ve asenkron iki farklı alt popülasyonun bir arada bulunduğunu gösteren karakteristik çan şeklindeki bir ortalama ateşleme frekansı profili sergileyen chimera durumu haricinde, sabit bir frekansta ateşlemeler gerçekleştirdiği gözlemlenmektedir. Sistemin içinde hareket ettiği dinamik davranışa bakılmaksızın hibrit sinapslarla bağlı nöron popülasyonunun ortalama ateşleme sıklığının  $S$  ile arttığını da belirtmek gerekir.

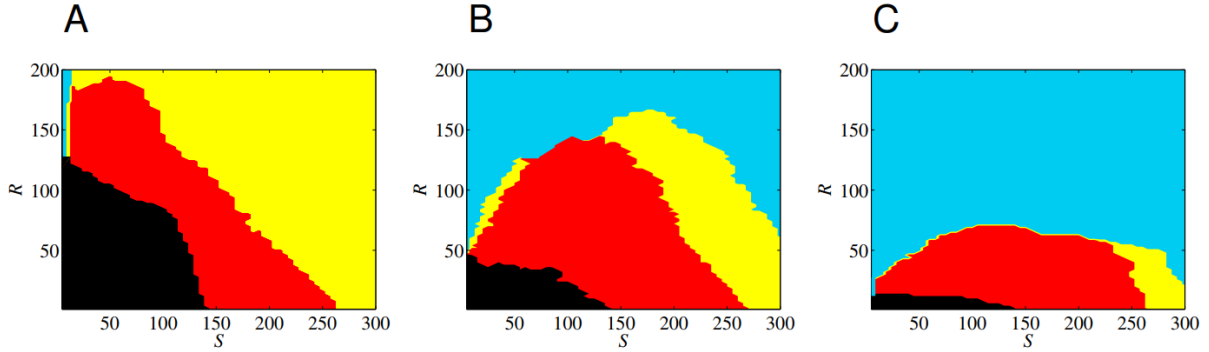
Yukarıda açıklanan dinamik durumların ortaya çıkışının daha net anlaşılması adına ayrıca gösterilen durumların her biri için halka bağlantılı ağda ( $i=1, 2$ ) şeklinde indise sahip iki komşu nöron ve bunlardan uzaktaki bir nöron ( $i=200$ ) seçilerek popülasyondaki bu üç özel nöronun aktivite yörüngelerinin bir faz–düzlem analizi de gerçekleştirilmiştir. Buna ait çizim Şekil 5.2'deki her bir sütunun en alt panellerinde tasvir edilmiştir. Bahsedilen bu üç nöronun tutarsız asenkron, gezinen dalga, chimera ve senkron durum için faz düzlemindeki tek bir yörüngede hareket ettiği görülmektedir. Bu her bir nöronun kararlı bir osilatör olarak hareket ettiğinin ve dinamiklerinin bir limit çevrim dengesinde olduğunun göstergesidir.

$V-w$  faz düzlemindeki her bir nöronun yörüngeleri (farklı renkli oklarla işaretlenmiş) izlenerek dört farklı dinamik durum kolayca ayırt edilebilir. Her üç nöronun gezinen dalgadaki ve chimera durumundaki faz–düzlem davranışı benzer görünse de, chimera durumunda, senkron gruptan olan komşu nöronların faz profilinin, tutarsız asenkron grupta uzak olan nöronlardan farklı olduğu gözlemlenmektedir. Hatta tutarlı senkron grup ve tutarsız asenkron grup yörüngeleri iki farklı periyodik limit çevrimde hareket etmektedir. Desenkronize alt popülasyondan farklı nöronlar ayrıca göz önüne alındığında faz düzleminde belirgin bir şekilde birbirinden ayrı periyodik yörüngeler görülmüştür ancak bu şekildeki anlaşılabilirlik için gösterilmemiştir. Bu durum bile kendi başına, aynı popülasyon içinde farklı ortalama ateşleme hızlarına sahip senkron ve asenkron alt grupların varlığının açık bir göstergesidir.

### 5.3 HİBRİT BAĞLANTI YOĞUNLUĞU VE SİSTEMİN DİNAMİK DAVRANIŞI

Yukarıdaki sonuçlar açıkça, sadece tek sistem parametresi ( $S$ , kimyasal sinapsların sayısının) ayarlanmasının, sistemdeki ilginç dinamik davranışların, yani gezinen dalganın ve chimera durumlarının ortaya çıkmasına neden olabileceğini açıkça göstermektedir. Aşağıda, bu tür dinamik durumları incelemek için kurgulanan hibrit bağlantı şemasında diğer sistem parametrelerinin bir fonksiyonu olarak nasıl ortaya çıktığı daha da derinlemesine analiz edilmektedir. Şekil 5.3'te gösterildiği gibi üç farklı  $g_e$  değeri için ( $R, S$ ) düzleminde hibrit bağlı popülasyonda ortaya çıkan davranışları araştırıyoruz. Böylece yukarıda gözlemlenen ilginç dinamik durumlar için bize daha geniş bir perspektif ve kararlılıklarının teyidi sağlanmış olacaktır. Her panel, A)  $g_e=10^{-7}$  mS/cm<sup>2</sup>, B)  $g_e=10^{-6}$  mS/cm<sup>2</sup> ve C)  $g_e=10^{-5}$  mS/cm<sup>2</sup> olarak sabitlenmiş farklı elektriksel bağlantı kuvvetleri için  $R$  ve  $S$  parametre uzayında yayılan dinamik davranışların faz diyagramlarını gösterir. Farklı dinamik davranış bölgeleri siyah:

tutarsız asenkron durum, kırmızı: gezinen dalga, sarı: chimera durumu ve mavi: tutarlı senkron durum şeklindeki renk kodlarıyla verilmektedir. Diğer sistem parametreleri  $g_e=10^{-2}$  mS/cm<sup>2</sup> ve  $I_0=10$  µA/cm<sup>2</sup> olarak ayarlanmıştır.



**Şekil 5.3** R–S parametre uzayında farklı  $g_e$  seviyelerinde dinamik davranış faz diyagramları. A)  $g_e=10^{-7}$  mS/cm<sup>2</sup>, B)  $g_e=10^{-6}$  mS/cm<sup>2</sup> ve C)  $g_e=10^{-5}$  mS/cm<sup>2</sup> şeklindedir.

$g_e$  küçük olduğunda (bkz. Şekil 5.3A), yukarıda belirtilen tüm popülasyon davranış tiplerini, desenkronizasyon, gezinen dalga ve chimera durumları için büyük bölgeleri ve senkronizasyon durumu için çok dar bir bölgeyi işgal edecek şekilde ( $R, S$ ) düzleminde gözlemlemek mümkündür. Bunun temel nedeni,  $g_e \ll 1$  mS/cm<sup>2</sup> olduğu için elektriksel sinaptik akımın, popülasyondaki nöron aktivitelerinin senkronizasyonunu indüklemeye çok küçük bir etkisinin olmasıdır. Bununla birlikte, bu durumda bile ortaya çıkan dinamik davranış biçimleri  $g_e$  etkisinden bağımsız değildir. Çünkü farklı dinamik davranış türleri arasındaki geçiş çizgileri,  $R$  ve  $S$  arasında önemli ölçüde bir ters ilişkiyi göstermektedir ki, bu da bir miktar elektriksel sinaptik akım etkisinin varlığının açık bir işaretidir.

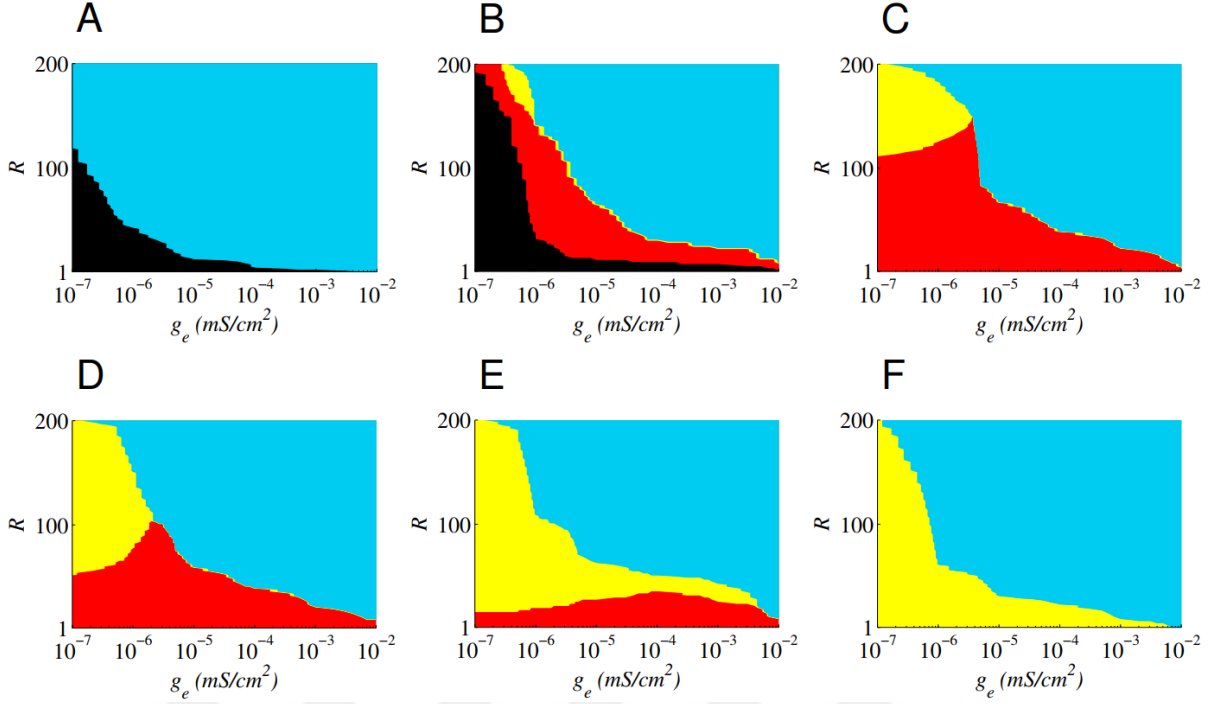
Daha büyük  $g_e$  değerleri için her hangi bir kimse, Şekil 5.3A’da belirlenen bölgelerin  $g_e$  tarafından modüle edildiğini açık bir biçimde görebilir. Şekil 5.3B ve C incelendiğinde asenkron ve chimera durumları bölgelerinin  $g_e$  arttıkça ( $R, S$ ) parametre uzayında küçüldüğü, senkronizasyon durumu bölgelerinin ise çarpıcı biçimde genişlediği anlaşılabilir. Ancak, gezinen dalga durumlarının ortaya çıktığı bölgenin genel olarak büyüklüğü (parametre uzayındaki yayılımı değil), düşük  $R$  değerlerine doğru biraz kaymasına rağmen, çok fazla değişmez.

Düşük  $g_e$  değerlerinde, her iki bağlantı yoğunluklarının,  $R$  ve  $S$ 'nin, gezinen dalga ve chimera durumlarının ortaya çıkmasından birlikte sorumlu olduğu açıktır. Ancak artan elektriksel kuplaj şiddeti bu dengeyi bozar ve kimyasal sinaps sayısına ( $S$ ) bağlı olarak çok az sayıda elektriksel bağlantısı (düşük  $R$ ) ile davranışsal çeşitlilik elde edilebilir. Öte yandan, bu sonuçlar hibrit bağlı nöron popülasyonlarındaki elektriksel sinapsların esas katkısının tutarlı senkron ve tutarsız asenkron durumları oluşturulmasında görüldüğünü, kimyasal sinapsların ise tutarlı senkron durumlar dışında tüm dinamik davranışların oluşumunu desteklediğini ortaya çıkarmaktadır. Bu çıkarım, Şekil 5.3A, B ve C'de gösterilen dinamik davranış haritalarında  $S = 0$  ( $R = 0$ ) için  $R$  eksenleri ( $S$  eksenleri) izlenerek de kolaylıkla anlaşılabilir.

#### 5.4 FARKLI KİMYASAL SİNAPS YOĞUNLUKLARINDA $R$ VE $g_e$ ETKİSİ

Elektriksel sinapslara hibrit bağlı popülasyon davranışının bağımlılığı hakkında daha ayrıntılı öngörü edinmek için, farklı kimyasal bağlantı yoğunluklarında ( $S$ ), elektriksel bağlantı şiddeti ( $g_e$ ) ve bağlantı sayısı ( $R$ ) için geniş bir aralıkta parametre uzayını tarayarak dinamik davranışlardaki değişim gözlenmiştir. Elde edilen sonuçlar Şekil 5.4'te gösterilmektedir. Kimyasal sinapslar için sabit bir kuplaj şiddeti ( $g_c=10^{-2}$  mS/cm<sup>2</sup>) ele alınarak dinamik davranış analizleri A)  $S=5$ , B)  $S=100$ , C)  $S=150$ , D)  $S=200$ , E)  $S=250$  ve F)  $S=300$  için yapılmıştır. Her bir farklı popülasyon durumu siyah: desenkronizasyon, kırmızı: gezinen dalga, sarı: chimera durumu ve mavi: senkronizasyon durumları olmak üzere farklı renk kodlarıyla temsil edilmektedir.

Çok az sayıda kimyasal sinaps varlığında ( $S=5$  için Şekil 5.4A), sırasıyla düşük ve yüksek elektriksel etkileşim yoğunlukları için yalnızca tutarsız asenkron ve tutarlı senkron popülasyon davranışları ortaya çıkmaktadır. Burada, etkileşim yoğunluğunun hem  $R$  hem de  $g_e$  parametrelerinin birleşimi ve ortak etkisini ifade ettiği hatırlanmalıdır. Şekil 5.4A, Şekil 5.3'te gösterilen davranışı,  $R$ 'nin bir fonksiyonu olarak düşük  $S$  değerleri için genelleştirir. Yani elektriksel sinaps varlığının ve yoğunluğunun  $S$  parametresinin (kimyasal sinaps sayısının) çok düşük olduğu durumlarda popülasyon tarafından gezinen dalga ve chimera durumu üretilmesinde çok önemli olmadığını anlamını taşır.

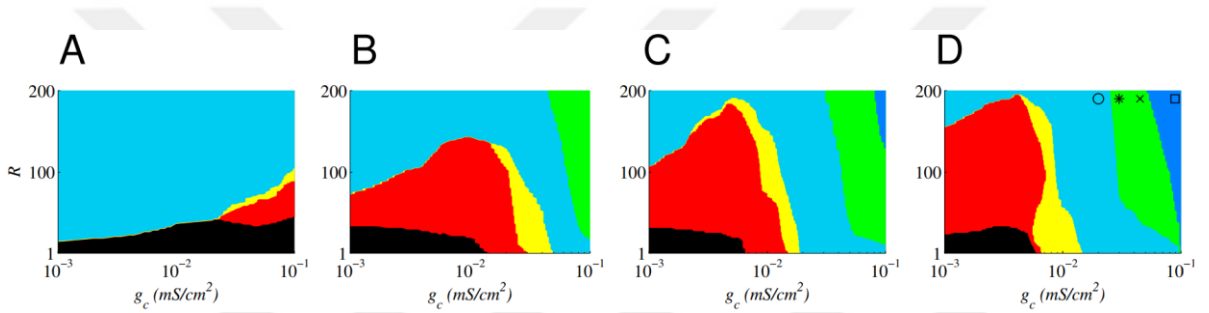


**Şekil 5.4** Farklı  $S$  seviyeleri için  $R$ - $g_e$  parametre uzayında hibrit bağlı popülasyonlara ait dinamik davranış faz diyagramları. Kimyasal bağlantı sayıları A)  $S=5$ , B)  $S=100$ , C)  $S=150$ , D)  $S=200$ , E)  $S=250$  ve F)  $S=300$  şeklinde ayarlanmıştır.

Bununla birlikte, popülasyondaki kimyasal sinapsların sayısının artırılması ile  $(R, g_e)$  parametre uzayında zengin davranışsal çeşitliliğin oluştuğunu ortaya koymaktadır. Örneğin Şekil 5.4B’de verildiği gibi kimyasal sinaps sayısı  $S=100$ ’e yükseltildiğinde, tutarsız asenkron ve tutarlı senkron durumlara ek olarak, gezinen dalga ve chimera durumu popülasyon davranışında görünmeye başlar. İlginç bir şekilde,  $S$ ’nin daha fazla artırılması asenkron durum bölgesinin ortadan kalkmasına neden olur ve chimera durumu ile gezinen dalga durumu parametre uzayının o bölgesini kaplayarak geniş bir alana uzanır (Şekil 5.4C). Daha sonra  $S$ ’nin daha da artmasıyla, chimera durumu baskın dinamik davranış olmaya başlarken gezinen dalga durumu ortadan kaybolur (Şekil 5.4D, E ve F). Kimyasal sinaps yoğunluğunun ( $S$ ) parametre uzayında desenkronizasyon, gezinen dalga ve chimera bölgelerinin modüle edilmesindeki etkisine rağmen, senkronizasyon durumunun meydana geldiği bölgenin artan kimyasal sinaps sayısı ile fazla değişmediğine dikkat etmek gerekir.

## 5.5 FARKLI KİMYASAL SİNAPS YOĞUNLUKLARINDA $R$ VE $g_c$ ETKİSİ

Şimdiye kadar, hibrit sinapslarla bağlanmış nöron popülasyonlarının dinamik durumlarını inceledik ve  $(R, S)$  ve  $(R, g_e)$  parametre uzaylarında gezinen dalga ve chimera durumu gibi özgün ve ilginç davranışlarının ortaya çıkması için parametrik koşulları belirledik. Bu iki parametrelili davranış haritalarının dikkatlice incelenmesinden sonra şu sonuçlar çıkarılabilir: (i) kimyasal sinaps sayısının ( $S$ ) hibrit bağlı popülasyondaki elektriksel sinaptik bağlantıların varlığından sürekli olarak etkilenen davranışsal çeşitliliğin ortaya çıkmasında kritik rol oynadığı açıktır; (ii) bu çeşitlilik sadece nispeten zayıf bir elektriksel bağlantı varlığında ( $R$ ) meydana gelebilir.



**Şekil 5.5** Farklı  $S$  seviyeleri için  $R-g_c$  parametre uzayında hibrit bağlı popülasyonlara ait dinamik davranış faz diyagramları. Kimyasal bağlantı sayıları A)  $S=5$ , B)  $S=100$ , C)  $S=200$  ve D)  $S=300$  şeklinde ayarlanmıştır.

Kimyasal sinaptik bağlantı özelliklerinin etkisini daha iyi anlamak ve bu etkiler altında hibrit bağlı nöronal sistemde ortaya çıkan ilginç dinamik durumların kararlılığını test etmek amacıyla bu bölümde, makul ve orta şiddetteki bir elektriksel bağlantı ( $g_e$ ) varlığında ve kimyasal bağlantı yoğunluğunun ( $S$ ) farklı değerleri için global popülasyon davranışının ( $R, g_c$ ) parametre uzayında nasıl değişeceği, yani kimyasal kuplaj şiddeti ve elektriksel bağlantı yoğunluğunun nöron popülasyonunun dinamik davranışı üzerindeki ortak etkisi araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar, Şekil 5.5'te gösterilmektedir. Elektriksel kuplaj şiddeti  $g_e=10^{-6}$  mS/cm<sup>2</sup> şeklinde sabitlenmiştir ve A)  $S=5$ , B)  $S=100$ , C)  $S=200$  ve D)  $S=300$  olarak ayarlanmış farklı kimyasal bağlantı yoğunlukları kullanılmıştır. Daha önce bildirilen dinamik davranışlara ek olarak, kaotik genlik chimera durumu (yeşil bölge) ve tam senkronize bir patlama durumu (koyu mavi) olarak yeni ortaya çıkan dinamik davranışlar şekilde gösterilmektedir. Sistem davranışının bu yeni fazlarda nasıl olduğunu görselleştirmek için,  $R=190$  durumu göz önünde

bulundurularak D panelinde (sağ üst köşe) senkronize düzenli ateşleme, kaotik genlik chimerası ve senkronize patlamalı ateşleme durumları dâhil olmak üzere dört temsili örnek işaretlenmiştir. Bu yeni durumlar arasındaki davranışsal geçişi görselleştirmek için Şekil 5.6'da ayrıca karşılık gelen popülasyon dinamiklerinin gelişimi gösterilmiştir. Daire, yıldız, çarpı ve kare işaretler için kimyasal kuplaj şiddeti değerleri sırasıyla  $g_c=0.02$  mS/cm<sup>2</sup>,  $g_c=0.03$  mS/cm<sup>2</sup>,  $g_c=0.045$  mS/cm<sup>2</sup> ve  $g_c=0.09$  mS/cm<sup>2</sup> olarak ayarlanmıştır.

Analizlerimiz, küçük  $S$  değerleri ya da seyrek kimyasal bağlantılılık için elektriksel bağlantı yoğunluğunun ( $R$ ) belli değerlerine bağlı olarak ancak  $g_c$  yüksek değerler almaya başladığında kimyasal ağ etkileşimlerinin, nöron popülasyonunda zengin dinamik davranış çeşitliliğine neden olduğunu göstermektedir (Şekil 5.5A). Aslında şekilde, küçük bir alanda gezinen dalga ve çok daha küçük bir alanda chimera durumunun yüksek kimyasal kuplaj şiddetlerinde meydana gelmeye başladığı gösterilmektedir. Aynı zamanda, tutarlı senkron davranışın ( $R, g_c$ ) parametre uzayının çoğuna hakim olduğu da açıktır.

Öte yandan,  $S$  değerinin artması popülasyon davranışını gözle görülür şekilde zenginleştirmektedir. İlginç dinamik davranışların parametre alanında daha yaygın olarak ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Daha doğrusu, sadece gezinen dalga ve chimera durumunun meydana geldiği alanı büyütmeyle kalmaz, aynı zamanda tutarsız asenkron durum bölgesini daraltır. Dahası, yeni türden daha ilgi çekici ve karmaşık bir popülasyon davranışının ortaya çıkışını gözler önüne serer. Bu yeni durum, klasik faz chimeralarında olduğu gibi, tutarsız asenkron bir nöron grubu ile farklı genliklerde senkronize bir şekilde salınım yapan iki farklı nöron grubunun birlikte bulunduğu standart olmayan bir chimera durumu olarak görünmektedir. Burada, bu kararlı durumu “kaotik genlik chimerası” olarak adlandırıyoruz. Şekil 5.5B, C ve D'de yüksek kimyasal kuplaj şiddeti ( $g_c$ ) değerlerinde görünen yeşil bölge bu kaotik chimera davranışının fazını göstermektedir. Daha sonra kimyasal bağlantı yoğunluğunun ( $S$ ) artırılması, sadece elektriksel olarak bağlı Morris–Lecar nöron popülasyonları için olası olmayan başka bir davranışın ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Aslında, elektriksel sinapslardaki etkileşimlerle birlikte, çok yüksek kimyasal sinaptik aktivitenin senkronize bir patlama durumunun ortaya çıkmasına neden olduğu gözlemlenmektedir (Şekil 5.5C ve D'deki koyu mavi bölgeler).  $S$  değerindeki bu artışın, her bir durumun düşük  $g_c$  değerlerine doğru küçük bir kaymanın dışında, hibrit sinapslarla birleştirilmiş popülasyon davranışını dramatik biçimde değiştirmediği fark edilebilir.



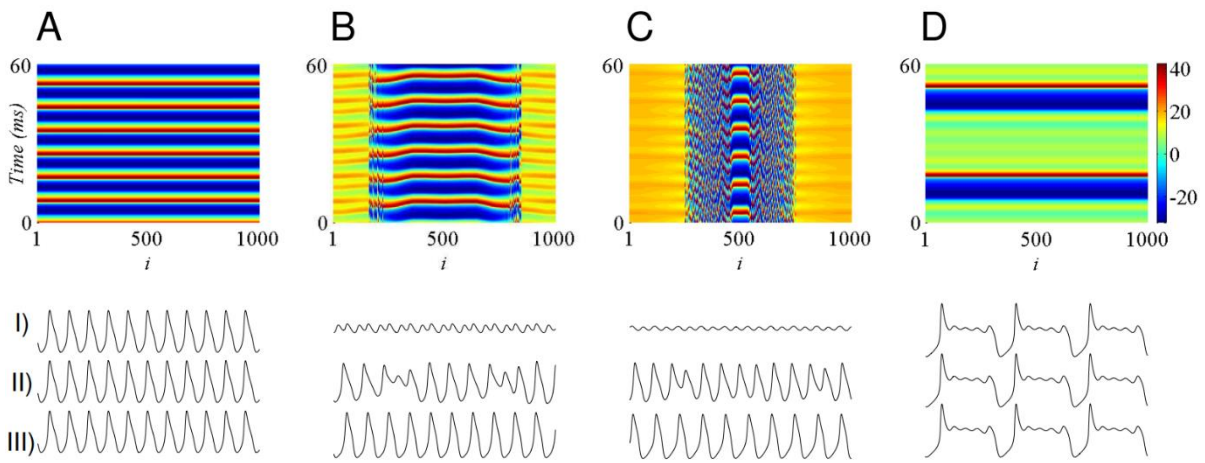
Lokal olmayan halka ağdaki bir Morris–Lecar nöron popülasyonunun, daha önce de gösterildiği gibi, elektriksel bağlantı yokluğunda sadece tutarsız asenkron, gezinen dalga, chimera ve uyumlu senkron durumlar sergileyebileceği belirtilmelidir (Calim et al. 2018). Bu yüzden buradaki sonuçlarımız, hibrit bağlantı şemamızda mevcut olan elektriksel sinaptik bağlantıların, yeni ortaya çıkan bu ilginç davranışlardan, yani  $S$  parametresinin yeterince büyük olduğu durumlarda kaotik genlik chimerası ve senkronize patlama durumundan sorumlu olduğunu göstermektedir.

## 5.6 KAOTİK GENLİK CHIMERASI DURUMUNUN İNCELENMESİ

Kaotik genlik chimerasının ve senkronize patlama durumunun dinamik özelliklerini, tutarlı senkron ateşleme durumu ile aralarındaki geçişi daha iyi göstermek amacıyla Şekil 5.5D'de gösterilen temsili dört  $(R, g_c)$  parametre noktası için hibrit bağlı nöron popülasyonunun uzay–zamansal evrimini ve popülasyondan seçilen üç nöronun membran potansiyel izleri analiz edilmektedir. Bu davranışsal geçiş Şekil 5.6'da gösterilmektedir. Burada temsili nöron popülasyonu davranışları, sırasıyla Şekil 5.5D'deki daire (Şekil 5.6A), yıldız işareti (Şekil 5.6B), çarpı (Şekil 5.6C) ve kare (Şekil 5.6D) işaretlerine karşılık gelen uzay–zamansal paternler (üst paneller) gösterilmektedir. Alt paneller, eğer varsa, farklı davranışsal alt gruplardan (örneğin, senkronize ve desenkronize gruplar) rastgele seçilen üç nöronun membran potansiyelinin zamandaki evrimini göstermektedir. Sistem parametreleri A)  $g_c=0.02$  mS/cm<sup>2</sup>, B)  $g_c=0.03$  mS/cm<sup>2</sup>, C)  $g_c=0.045$  mS/cm<sup>2</sup> ve D)  $g_c=0.09$  mS/cm<sup>2</sup> olarak ayarlanmıştır. Elektriksel sinaps sayısı  $R=190$  olarak sabitlenmiştir.

Öncelikle  $g_c = 0.02$  mS/cm<sup>2</sup> durumunda sistemdeki nöronların membran potansiyellerinin gelişimi incelendiğinde, hibrit popülasyonda tam senkronize tutarlı bir ateşleme davranışı gözlemlenmiştir (Şekil 5.6A üst panel). Bu durumda, örnek seçilen nöronların membran potansiyelleri, özdeş ancak tek bir hücre gibi sabit osilatör bir davranış sergiler (Şekil 5.6A alt paneli). Daha sonra,  $g_c = 0.03$  mS/cm<sup>2</sup> değerine bir artış (Şekil 5.6B üst paneli), popülasyondaki nöronların üç farklı çekim alanında hareket ettiği kaotik genlik chimerasının ortaya çıkmasına neden olur. Bu çekim alanları ise farklı genlikte salınım yapan tutarlı senkron iki alt popülasyon ve bir tutarsız desenkronize alt popülasyondan oluşmaktadır. Bu karmaşık popülasyon davranışı, her bir alt popülasyondan seçilen üç hücrenin membran potansiyellerinin zamansal evrimini izleyerek de doğrulanmak mümkündür (Şekil 5.6B alt paneli).

Bu ilginç davranışın kararlılığını ve sürekliliğini kontrol etmek için,  $g_c$  değerini daha da arttırdık ve daha büyük bir genlikle salınım yapan senkronize alt popülasyonun ağdaki boyutunun küçüldüğünü, küçük bir genlikle senkronize salınım yapan ve tutarsız asenkron popülasyona sahip olan alt grupların boyutunun ise genişlemiş olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 5.6C üst paneline bakınız). Son olarak, kimyasal kuplaj şiddeti  $g_c = 0.09 \text{ mS/cm}^2$ 'ye arttırıldığında (Şekil 5.6D), araları tek bir büyük genlikli salınım ile ayrılmış bir dizi küçük genlik salınımlarıyla birlikte tamamen senkronize patlama tipi bir nöronal aktivitenin ortaya çıkması ile birlikte popülasyon davranışında önemli bir değişiklik meydana geldiği anlaşılmaktadır.

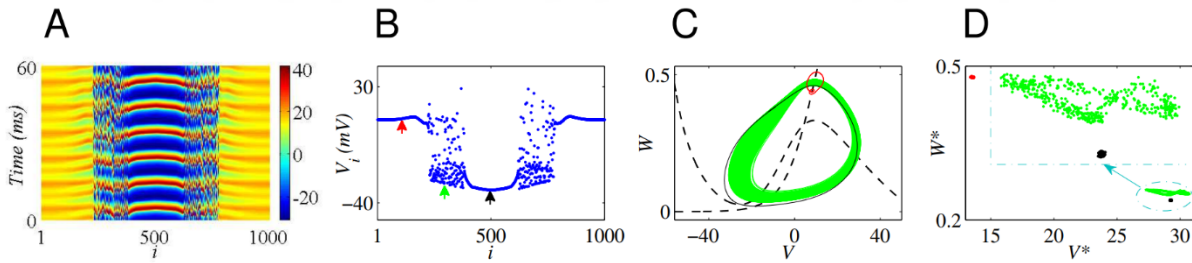


**Şekil 5.6** Yüksek kimyasal ağ etkileşiminin artan seviyelerinde temsili nöron popülasyonu davranışları.

Son olarak, kaotik genlik chimera durumunun dinamik özelliklerinin daha iyi anlaşılması ve nicel bir analiz yapılması için, Şekil 5.7'de davranışsal evriminin ayırt edici farklı gösterimleri verilmiştir. Sistem parametreleri  $S=100$ ,  $R=200$ ,  $g_e=10^{-6} \text{ mS/cm}^2$  ve  $g_c=10^{-1} \text{ mS/cm}^2$  olarak ayarlanmıştır.

Genel olarak bakıldığında bu şekilden böyle bir durumda nöron popülasyonunun farklı davranışların aynı anda bir arada olduğu üç alt alana ayrıldığını anlaşılmaktadır: tutarlı küçük genlikli senkron, tutarlı büyük genlikli senkron ve tutarsız asenkron salınımlar. Panel A ve B, hibrit bağlı nöron popülasyonunun uzay–zamansal evrişim paterni ve sistemin (membran potansiyelinin) anlık görüntüsünü (pozisyonlarını) gösterir. Panel B'deki kırmızı, yeşil ve siyah oklar sırasıyla 100., 300. ve 500. nöronları göstermektedir. Bu figürlere dikkatlice bakıldığında,

gerçekten üç farklı çekim alanı olduğu açıkça görülmektedir. Bu durum, farklı alt popülasyonlar içinden seçilen üç nöronun faz–düzlem analizi ile daha iyi anlaşılabilir. Bunu yapmak için rastgele olarak kırmızı, yeşil ve siyah oklarla gösterilen her davranış grubundan temsili bir nöron seçilip,  $V$ - $w$  düzleminde bu nöronların membran potansiyellerinin evrişimine karşılık gelen zaman serileri çizilmiştir. Panel C ve D, ilgili nöronların faz–düzlem analizini ve Poincare haritalarını (kaotik bölgenin büyütülmüş görüntüsü ile) göstermektedir. Buna göre, farklı senkronize davranışlar oluşturan iki farklı periyodik yörünge ve tutarsız asenkron bir davranışla sonuçlanan kararsız bir periyodik yörünge olduğu açıkça görülebilir. Aslında, bu dengesiz periyodik yörüngeyi takip ettiği Şekil 5.2C'de belirtilen standart chimera durumundaki tutarsız asenkron grup davranışından ayırt edilmesi gereken kaotik bir yapısı vardır. Bu aynı zamanda, Şekil 5.7D'de önceki üç temsili nöronun dinamik davranışına karşılık gelen Poincare haritaları ile de doğrulanmıştır. Bu gösterim, faz düzleminde çizilen küçük ve büyük genlikli popülasyon salınımlarına karşılık gelen kırmızı ve siyah noktalarla iki farklı tutarlı senkronizasyon davranışını ve kaotik yeşil yörüngede oluşan bir noktalar bulutu ile de (temsilen) nöronların kaotik davranışını açıkça ortaya koymaktadır. Panel içindeki büyütülmüş gösterimle tutarsız grubun kaotik davranışı daha net hale gelmektedir.



Şekil 5.7 Kaotik genlik chimera durumu gösterimi.

## 5.7 TARTIŞMA

Bu çalışmada, hibrit bir bağlantı şeması oluşturan elektriksel ve kimyasal sinapslarla bağlanmış bir Morris–Lecar nöronları popülasyonunda chimera ve benzeri davranışların meydana geldiğini bildirdik. Hibrit bağlantının farklı özelliklerinin bir fonksiyonu olarak sistem dinamik davranışının nasıl değiştiğini araştırdık. Özellikle, analizimizi bağlantı tipi yoğunluklarının ve elektriksel ve kimyasal sinapsların bağlantı şiddetlerinin ortaya çıkan davranışlar üzerindeki

rolüne odakladık. Böylece, hibrit bağlı popülasyonların, ağdaki elektriksel ve kimyasal sinaps yoğunluğunun bir fonksiyonu olarak çeşitli dinamik davranışlar sergilediğini gösterdik. Her sinaps tipinin belirli yoğunluk değerleri için bu tür hibrit sinapslarla bağlı nöron popülasyonlarında ortaya çıkabilen senkron, asenkron, gezinen dalga, chimera ve kaotik genlik chimera davranışları bulduk. Ayrıca, elektrik sinapslara kıyasla kimyasal sinapsların, dinamik popülasyon davranışının zenginliğini belirlemede daha önemli rol oynadığını gösterdik. Bu bulguyla birlikte, bu tür davranışsal çeşitliliğin ancak nispeten zayıf elektriksel bağlantıların varlığında meydana gelebileceğini de gözlemledik. Aslında, elektriksel kuplaj şiddeti arttığında, popülasyon daha senkronize davranış sergilemekte ve chimera benzeri davranışları görme olasılığı çarpıcı biçimde azalmaktadır.

Daha sonra kimyasal kuplaj şiddetinin popülasyon davranışları üzerindeki etkisini de inceledik. İlk olarak, daha önceki çalışmada (Calim et al. 2018) tarif edilen dört farklı dinamik durumun, nispeten düşük kimyasal sinaps yoğunluğu için kimyasal sinaptik kuplaj şiddeti yeterince büyük olduğunda ortaya çıktığını gördük. Bununla birlikte, kimyasal sinaps yoğunluğu da daha fazla arttırıldığında dinamik popülasyon davranışlarının ortaya çıkış trendinde farklı bir eğilim bulduk. Bu durumda, kimyasal sinaptik kuplaj şiddeti de büyük olduğunda, nöron popülasyonu daha önce literatürde bildirilmemiş olan kaotik genlik chimera durumu olarak adlandırdığımız farklı ve yeni bir davranış sergilemektedir. Aynı zamanda, yüksek bir kimyasal sinaps bağlantı yoğunluğu ve güçlü bir kimyasal kuplaj şiddetinden doğan hibrit bağlı popülasyon içindeki yüksek yoğunluklu kimyasal etkileşime bağlı olarak Morris–Lecar nöronlarının membran potansiyellerinde belirgin bir değişiklik gözlemledik. Bu durum nöronlarda tutarlı bir düzenli ateşleme davranışının senkronize bir patlamalı ateşleme formuna değişmesi şeklinde gerçekleşmiştir. Sadece kimyasal olarak bağlanmış Morris–Lecar nöron popülasyonu sadece asenkron, gezinen dalga, chimera ve düzenli senkron ateşleme durumları gösterdiğinden (Calim et al. 2018), elektriksel bağlantıların varlığının bu yeni ilgi çekici dinamik durumların ortaya çıkmasına yol açtığı sonucuna varılmıştır.

Son olarak, sinirbilimi bağlamında bu çalışma ile asenkron, gezinen dalga, chimera ve senkron durumlar gibi klasik olanların yanı sıra yeni bir ilgi çekici dinamik durumun, yani kaotik genlik chimerasının ortaya çıkmasıyla karakterize edilebilen nöronal popülasyonda dinamik davranış zenginliği sağlamanın mümkün olduğu, bunun için hibrit sinaptik bağlantının önemli bir rol oynadığı gösterilmektedir. Elde edilen sonuçların literatüre katkısı diğer chimera çalışmalarıyla kıyaslanabilir ve daha gerçekçi olmasıdır (Calim et al. baskıda). Buradaki chimera ve benzeri

davranışların ortaya çıkmasında rastgele başlangıç koşullarının yanında hibrit bağlı popülasyonların yüksek kimyasal bağlantı yoğunluğu ve kuplaj şiddetleriyle uygun elektriksel bağlantı özelliklerinin olması gerektiği bulunmuştur.





## BÖLÜM 6

### SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Chimera durumları, dinamik sistem popülasyonlarında ortaya çıkan olağanüstü uzay–zamansal örüntülerdir. Bu ilginç dinamik sistem desenleri aynı ağ içinde eş zamanlı olarak düzenli senkron ve düzensiz asenkron alt popülasyonların bir arada bulunması ile karakterize edilirler. Modern fizik camiasında, Kuramoto tarafından keşfedilmesinden bu yana, bu ilginç fenomen, fiziksel deneylerden kimyasal reaksiyonlara ve fizyolojik işlemlere kadar çeşitli dinamik sistemlerde yoğun bir şekilde çalışılmıştır.

Simetriyi kıran bu davranış, sinir sistemi çalışmalarında hem teorik hem de deneysel bakış açılarından artan bir ilgi ile popülerlik kazanmıştır. Deneysel kanıtların yanı sıra, chimera durumunu kapsamlı bir şekilde araştıran teorik ve nümerik çalışmalar sinirbilim alanında ancak son zamanlarda yapılmaya başlanmıştır. Literatürde, chimera durumunun ortaya çıktığı ve gerekli koşulların araştırıldığı sinirbilim çalışmaları için seçilen tüm matematiksel nöron modelleri tip II uyarılabilirliği sergiler. Tip II uyarılabilirliğe sahip bir nörona uygulanan uyartım akımına karşı oluşan ateşleme oranı, dolayısıyla kazanç fonksiyonu, parçalı fonksiyon grafiğine sahiptir. Daha açık bir ifadeyle, nöron kritik uyartım akımından sonra belirli bir frekansta ateşlemeye başlar. Ancak tip I uyarılabilir nöronlar kullanılarak chimera durumu deneysel, teorik ya da nümerik olarak sinirbilimde incelenmemiştir. Bu uyarılabilirlik tipindeki nöronlar sürekli bir kazanç fonksiyonuna sahiptir. Yani kritik uyartım değerinden hemen sonra sıfırdan büyük bir frekansta ateşlemeler yaparlar. Yaptığımız bu çalışmamızda, öncelikle kimyasal sinapslar ile birbirlerine bağlı tip I Morris–Lecar nöron popülasyonlarında gezinen dalga ve chimera gibi ilgi çekici ve beklenmedik popülasyon davranışlarının ortaya çıktığı gösterilmiştir. Daha sonra, chimera durumlarının nöral devrelerde ortaya çıkması koşullarının daha iyi anlaşılması için biyolojik olarak konuyla ilgili başka bir gerçekliği, internöronal iletişim için hibrit bir sinaptik mimarinin varlığını modellenip sisteme entegre edilmiştir.

Deneyisel bulgulardan da bilindiği gibi, sinaptik iletimde elektrik ve kimyasal olmak üzere iki ana sinaps türü büyük rol oynamaktadır. Son raporların ışığında, elektrik ve kimyasal sinapsların memeli beyin yapılarında bir arada bulunduğu artık bilinmektedir. Nörogörüntüleme ve elektrofizyolojik çalışmalardan elde edilen başlıca bulgular, nöronal aktivite veya bilginin her iki iletim formunun aynı hedef nörona ulaştığı retina, neokorteks ve omurilik gibi aynı fonksiyonel sinir devresinde bulunabileceğini göstermiştir. Bu birliktelik hibrit sinaptik bağlantı durumunu gösterir. Literatürde, bildiğimiz kadarıyla, aynı fonksiyonel nöronal ortamdaki bağlantılılık ile ilgili olarak hibrit bağlantı mimarisi göz önüne alınarak popülasyon davranışını incelemek için bir girişimde bulunulmamıştır. Bu nedenle, chimera durumu hakkında konuya daha geniş bir perspektiften bakmaya değer. Chimera durumunun varlığını araştırmak için hibrit bağlantı mimarisine dayanarak birlikte beraber bulunan kimyasal ve elektriksel sinaps bağlantı gruplarının rolünü derinlemesine analiz etmek, biyofiziksel olarak daha alakalı ve gerçekçi varsayımlar sağlamak için burada uygun ve anlaşılabilir bir modelleme stratejisi düşünülmüştür. Şöyle ki, kimyasal sinapslar, memeli beyinde olduğu gibi aynı nörodevre içinde fazlaca yaygındır. Aynı zamanda en yakın komşu nöronlardan gelen sinapslar elektriksel tipteyken, diğerlerinin ise kimyasal tipte oldukları varsayılmıştır. Lokal olmayan bir ağda tasarlanan bu model, beynin bağlantılılığıyla ilgili çalışmalarla da uyumludur.

Bu çalışmadaki ana katkımız, chimera durumunun, gerçekçi biyofizyolojik model olan Morris–Lecar nöron popülasyonunda ortaya çıkması ve ağdaki iletişim görevini hibrit bağlantıların yerine getirilmesi olmuştur. Kimyasal sinapsların chimera benzeri davranışlar için gerekli olduğunu gösterilirken, elektriksel olanların şaşırtıcı bir şekilde hibrit bağlı ağda yeni bir merak uyandırıcı davranışın, yani kaotik genlik chimera durumunun, ortaya çıkması için anahtar bir bileşen olduğu bulunmuştur.

Yine bu çalışmada, hibrit bir bağlantı şeması oluşturacak şekilde elektriksel ve kimyasal sinapslarla bağlı bir Morris–Lecar nöronları popülasyonunda chimera ve benzeri ilginç davranışların varlığının ve ortaya çıkması için gerekli koşulların tespiti üzerine çalışılmıştır. Hibrit bağlantının farklı özelliklerinin bir fonksiyonu olarak sistem dinamik davranışının nasıl değiştiğini araştırılmıştır. Özellikle, analizlerimiz bağlantı tipi yoğunluklarının ve elektriksel ve kimyasal sinapsların kuplaj şiddetlerinin ortaya çıkan davranışlar üzerindeki rolüne odaklanmıştır. Böylece, hibrit bağlı nöron popülasyonlarının, ağdaki elektriksel ve kimyasal sinaps yoğunluğunun bir fonksiyonu olarak çeşitli dinamik davranışlar sergilediği gösterilmiştir. Şöyle ki, her sinaps tipinin belirli kuplaj şiddetinde değişen yoğunluk değerleri,



ya da belirli yoğunlukta değişen kuplaj şiddetleri, için bu tür hibrit bağlı popülasyonlarda ortaya çıkabilen düzenli, düzensiz, gezinen dalga, chimera ve kaotik genlik chimera davranışları bulduk.

Ayrıca, elektriksel olanlara kıyasla, kimyasal sinapsların dinamik popülasyon davranışlarının çeşitliliğini ve zenginliğini belirlemede daha önemli roller oynadığını gösterdik. Bu bulguya rağmen, bu tür davranışsal çeşitliliğin ancak nispeten zayıf elektriksel bağlantılarının varlığında ortaya çıkabileceğini de gözlemledik. Hibrit bağlı ağdaki kimyasal kuplaj şiddetinin dinamik popülasyon davranışları üzerindeki etkisini de değerlendirdik. İlk olarak, daha önce tarif edilen dört farklı dinamik durumun, kimyasal sinaptik iletkenlik yeterince büyük olduğunda nispeten düşük kimyasal sinaps yoğunluğu için var olabildiğini gördük. Bununla birlikte, kimyasal sinaps yoğunluğu daha da arttırıldığında ortaya çıkan dinamik popülasyon davranışlarında farklı bir eğilim bulduk. Bu durumda, kimyasal sinaptik iletkenlik seviyesi de büyük olduğunda, nöron popülasyonu şimdiye kadar literatürde rapor edilmemiş olan kaotik genlik chimera durumu olarak adlandırdığımız yeni bir davranış sergilemiştir. Aynı zamanda, güçlü bir kuplaj şiddeti ve büyük bir kimyasal sinaptik bağlantı yoğunluğundan doğan yüksek yoğunluklu kimyasal etkileşimden dolayı Morris–Lecar nöronlarının membran potansiyellerinde belirgin bir değişiklik gözlemledik. Buradaki değişim ise nöronların düzenli normal ateşleme davranışından düzenli patlamalı ateşleme davranışına geçişi şekilde gerçekleşti. Sinaps türü açısından saf (sadece) kimyasal olarak bağlanmış Morris–Lecar nöron popülasyonu düzensiz, gezinen dalga, chimera ve düzenli (normal ateşleme) durumları gösterdiğinden, hibrit bağlanmayla elektriksel sinapsların varlığının bu yeni ilgi çekici dinamik durumların ortaya çıkmasına yol açtığı sonucuna varmaktayız. Son olarak, sinirbilim bağlamında, bu çalışma hibrit sinaptik bağlantının bir nöron popülasyonunda ortaya çıkan dinamik davranışlarda daha fazla zenginlik sağlamak için gerekli olduğunu, esaslı bir rol oynadığını göstermektedir.

Chimera durumuna özgü çalışmalardan iyi bilindiği gibi, chimera durumunun dinamik sistem popülasyonlarında ortaya çıkması için bazı gereksinimler vardır. Bunların en önemlileri özdeş elemanlar, özdeş bağlantılar ve rastgele başlangıç koşullarıdır. Bu gereksinimler pek çok çeşitli osilatör modeliyle doğrulanmıştır. İlginç bir şekilde, bu bağımlılık diğer farklı dinamik popülasyon davranışlarının ortaya çıkmasına da neden olur. Bu anlayışa paralel olarak, yukarıdaki gereksinimleri kendi sistemimizde de sağladığımızda chimera durumu, gezinen dalga ve kaotik genlik chimeraları gibi şaşırtıcı popülasyon davranışlarının ortaya çıktığını gösterdik. Bulgularımızın en karakteristik özelliği, yukarıda belirtilen dinamik durumların

bireysel olarak olasılık dağılım fonksiyonu ne şekilde seçilirse seçilsin rastgele başlangıç koşullarına bağlı olmasıdır.

Tip I uyarılabilirliğe sahip ve hibrit sinapslarla bağlı Morris–Lecar nöron popülasyonlarında ayrı ayrı chimera ve benzeri dinamik davranışların incelendiği bu çalışma, sinir sistemindeki senkronize elektriksel aktiviteler sonucu oluşan osilasyonlar ve bozulan senkronizasyondan kaynaklanan bazı hayati fonksiyonlardaki kopuklukların ne şekilde gerçekleştiğinin anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Çalışmada her bir farklı popülasyonu oluşturan nöronların gerçekçi biyofiziksel modellerinin kullanılmış olması nöronal sistemde meydana gelen osilasyonlar için gerçekçi bir yaklaşım ortaya koymaktadır.

Ancak uyarılabilirlik tipi değiştirilmemek kaydıyla, topolojik olarak da chimera durumlarının sistemdeki kararlılığı araştırılabilir. Bunun için düzenli ağlardan ziyade kompleks yapıdaki topolojiler, mesela küçük dünya ve ölçeksiz ağlar gibi, kullanılabilir. Ayrıca sinaptik bağlantı yapılarında farklı seçeneklerin denenmesi konunun gerçekliğe daha da yaklaştırılması için faydalı olabilir. Bağlantı şemasını heterojen bir yapıda ele almak, elektriksel ve uyarıcı kimyasal sinaps yapılarına bastırıcı kimyasal sinapsları eklemek ve uyarıcı–bastırıcı bağlantı oranlarında dengeli oldukları gerçeğinin göz önüne almak bunlardan birkaçı olabilir.

## KAYNAKLAR

- Abrams D M and Strogatz S H** (2004) Chimera States for Coupled Oscillators. *Physical Review Letters*, 93 (17): 174102.
- Adrian E D** (1914) The All-or-None Principle in Nerve. *The Journal of Physiology*, 47 (6): 460–474.
- Agaoglu S N, Calim A, Hövel P, Ozer M and Uzuntarla M** (2019) Vibrational Resonance in a Scale-free Network with Different Coupling Schemes. *Neurocomputing*, 325: 59–66.
- Ahn S, Rubchinsky L L and Lapish C C** (2013) Dynamical Reorganization of Synchronous Activity Patterns in Prefrontal Cortex–Hippocampus Networks During Behavioral Sensitization. *Cerebral Cortex*, 24 (10): 2553–2561.
- Ahn S, Zauber S E, Worth R M, Witt T and Rubchinsky L L** (2018) Neural Synchronization: Average Strength vs. Temporal Patterning. *Clinical Neurophysiology*, 129 (4): 842–844.
- Alexander G E** (2004) Biology of Parkinson's Disease: Pathogenesis and Pathophysiology of a Multisystem Neurodegenerative Disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 6 (3): 259–280.
- Andrzejak R G, Rummel C, Mormann F and Schindler K** (2016) All Together Now: Analogies Between Chimera State Collapses and Epileptic Seizures. *Scientific Reports*, 6: 23000.
- Avermann M, Tomm C, Mateo C, Gerstner W and Petersen C C** (2012) Microcircuits of Excitatory and Inhibitory Neurons in Layer 2/3 of Mouse Barrel Cortex. *Journal of Neurophysiology*, 107 (11): 3116–3134.
- Awapara J, Landua A J, Fuerst R and Seale B** (1950) Free  $\gamma$ -aminobutyric Acid in Brain. *Journal of Biological Chemistry*, 187 (1): 35–39.
- Bansal K, Garcia J O, Tompson S H, Verstynen T, Vettel J M and Muldoon S F** (2019) Cognitive Chimera States in Human Brain Networks. *Science Advances*, 5 (4): eaau8535.
- Bean B P** (2007) The Action Potential in Mammalian Central Neurons. *Nature Reviews Neuroscience*, 8 (6): 451–465.
- Bennett M V L** (1997) Gap Junctions as Electrical Synapses. *Journal of Neurocytology*, 26 (6): 349–366.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Bera B K, Ghosh D and Banerjee T** (2016) Imperfect Traveling Chimera States Induced by Local Synaptic Gradient Coupling. *Physical Review E*, 94 (1): 012215.
- Bera B K, Ghosh D and Lakshmanan M** (2016) Chimera States in Bursting Neurons. *Physical Review E*, 93 (1): 012205.
- Borges R R, Iarosz K C, Batista A M, Caldas I L, Borges F S and Lameu E L** (2015) Sincronização de Disparos em Redes Neurais com Plasticidade Sináptica. *Revista Brasileira de Ensino de Física*, 37 (2): 2310.
- Buhr E D and Takahashi J S** (2013) Molecular Components of the Mammalian Circadian Clock. *Circadian Clocks*, Kramer A and Mrosovsky M (Ed.), 1st edition, ISBN: 978-3-642-25950-0, Springer, Berlin, Heidelberg, 3–27.
- Cajal S R** (1995) *Histology of the Nervous System of Man and the Vertebrates*. 1st edition, ISBN: 978-0-195-07401-7, Oxford University Press, New York, 1672 pp.
- Calim A, Hövel P, Ozer M and Uzuntarla M** (2018) Chimera States in Networks of Type-I Morris-Lecar Neurons. *Physical Review E*, 98 (6): 062217.
- Calim A, Torres J J, Ozer M and Uzuntarla M** (baskıda) Chimera States in Hybrid Coupled Neuron Populations. *Neural Networks*.
- Carlsson A** (1987) Brain Neurotransmitters in Aging and Dementia: Similar Changes Across Diagnostic Dementia Groups. *Gerontology*, 33 (3): 159–167.
- Cauli B, Audinat E, Lambolez B, Angulo M C, Ropert N, Tsuzuki K, Hestrin S and Rossier J** (1997) Molecular and Physiological Diversity of Cortical Nonpyramidal Cells. *The Journal of Neuroscience*, 17 (10): 3894–3906.
- Chandrasekar V K, Gopal R, Venkatesan A and Lakshmanan M** (2014) Mechanism for Intensity-Induced Chimera States in Globally Coupled Oscillators. *Physical Review E*, 90 (6): 062913-9.
- Chang Q, Gonzalez M, Pinter M J and Balice-Gordon R J** (1999) Gap Junctional Coupling and Patterns of Connexin Expression Among Neonatal Rat Lumbar Spinal Motor Neurons. *Journal of Neuroscience*, 19 (24): 10813–10828.
- Chitra R N and Kuriakose V C** (2008) Phase Synchronization in an Array of Driven Josephson Junctions. *Chaos*, 18 (1): 013125.
- Chouzouris T, Omelchenko I, Zakharova A, Hlinka J, Jiruska P and Schöll E** (2018) Chimera States in Brain Networks: Empirical Neural vs. Modular Fractal Connectivity. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 28 (4): 045112.
- Christie M J, Williams J T and North R A** (1989) Electrical Coupling Synchronizes Subthreshold Activity in Locus Coeruleus Neurons in Vitro from Neonatal Rats. *Journal of Neuroscience*, 9 (10): 3584–3589.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Connor J A** (1975) Neural Repetitive Firing: A Comparative Study of Membrane Properties of Crustacean Walking Leg Axons. *Journal of Neurophysiology*, 38 (4): 922–932.
- Connors B W and Long M A** (2004) Electrical Synapses in the Mammalian Brain. *Annual Review of Neuroscience*, 27: 393–418.
- Dani A, Huang B, Bergan J, Dulac C and Zhuang X** (2010) Superresolution Imaging of Chemical Synapses in the Brain. *Neuron*, 68 (5): 843–856.
- Dekker J J** (1977) Identification of Axon Terminals and Synapses of Different Fiber Systems in the Brain: EM Autoradiography and EM Degeneration Techniques Compared. *Doktora Tezi*, Erasmus Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Rotterdam, 132 s.
- Ermentrout B** (2002) *Simulating, Analyzing, and Animating Dynamical Systems: A Guide To XPPAUT for Researchers and Students*. 1st edition, ISBN: 978-0-898-71506-4, SIAM, New York, 312 pp.
- Ermentrout G B and Terman D H** (2010) *Mathematical Foundations of Neuroscience*. 1st edition, ISBN: 978-0-387-87708-2, Springer Science & Business Media, New York, 422 pp.
- Fatt P** (1957) Sequence of Events in Synaptic Activation of a Motoneurone. *Journal of Neurophysiology*, 20 (1): 61–80.
- FitzHugh R** (1961) Impulses and Physiological States in Theoretical Models of Nerve Membrane. *Biophysical Journal*, 1 (6): 445–466.
- Fountas Z and Shanahan M** (2017) The Role of Cortical Oscillations in a Spiking Neural Network Model of the Basal Ganglia. *PLOS ONE*, 12 (12): e0189109.
- Furshpan E J and Potter D D** (1959) Transmission at the Giant Motor Synapses of the Crayfish. *The Journal of Physiology*, 145 (2): 289–325.
- Gambuzza L V, Buscarino A, Chessari S, Fortuna L, Meucci R and Frasca M** (2014) Experimental Investigation of Chimera States with Quiescent and Synchronous Domains in Coupled Electronic Oscillators. *Physical Review E*, 90 (3): 032905.
- Giraud A L and Poeppel D** (2012) Cortical Oscillations and Speech Processing: Emerging Computational Principles and Operations. *Nature Neuroscience*, 15 (4): 511-517.
- Glaze T A, Lewis S and Bahar S** (2016) Chimera States in a Hodgkin–Huxley Model of Thermally Sensitive Neurons. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 26 (8): 083119.
- Gobley T N** (1847) Recherches Chimiques Sur le Jaune D’œuf – Examen Comparatif du Jaune D’œuf et de la Matière Cérébrale. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 11: 409–412.
- Gokul P M and Kapitaniak T** (2017) Synchronization in Coupled Multistable Systems with Hidden Attractors. *Mathematical Problems in Engineering*, 2017: 5214235.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Gopal R, Chandrasekar V K, Senthilkumar D V, Venkatesan A and Lakshmanan M** (2018) Chimera at the Phase–Flip Transition of an Ensemble of Identical Nonlinear Oscillators. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 59: 30–46.
- Gopal R, Chandrasekar V K, Venkatesan A and Lakshmanan M** (2014) Observation and Characterization of Chimera States in Coupled Dynamical Systems with Nonlocal Coupling. *Physical Review E*, 89 (5): 052914.
- Goryachev A B and Leda M** (2017) Many Roads to Symmetry Breaking: Molecular Mechanisms and Theoretical Models of Yeast Cell Polarity. *Molecular Biology of The Cell*, 28 (3): 370–380.
- Gulyás A I, Megias M, Emri Z and Freund T F** (1999) Total Number and Ratio of Excitatory and Inhibitory Synapses Converging onto Single Interneurons of Different Types in the CA1 Area of the Rat Hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 19 (22): 10082–10097.
- Guyton A C** (1986) *Textbook of Medical Physiology*. 7th edition, ISBN: 978–0-721-61260-7, W B Saunders Company, Philadelphia, USA, 1057 pp.
- Hagerstrom A M, Murphy T E, Roy R, Hövel P, Omelchenko I and Schöll E** (2012) Experimental Observation of Chimeras in Coupled–Map Lattices. *Nature Physics*, 8 (9): 658–661.
- Hammond C, Bergman H and Brown P** (2007) Pathological Synchronization in Parkinson's Disease: Networks, Models and Treatments. *Trends in Neurosciences*, 30 (7): 357–364.
- Hasan K F, Feng Y and Tian Y C** (2018) GNSS Time Synchronization in Vehicular Ad–Hoc Networks: Benefits and Feasibility. *IEEE Transactions On Intelligent Transportation Systems*, 19 (12): 3915–3924.
- Hausser M and Mel B** (2003) Dendrites: Bug or Feature?. *Current Opinion in Neurobiology*, 13 (3): 372–383.
- Heil T, Fischer I, Elsässer W, Mulet J and Mirasso C R** (2001) Chaos Synchronization and Spontaneous Symmetry–Breaking in Symmetrically Delay–Coupled Semiconductor Lasers. *Physical Review Letters*, 86 (5): 795–798.
- Heinrichs–Graham E, Wilson T W, Santamaria P M, Heithoff S K, Torres–Russotto D, Hutter–Saunders J A, Estes K A, Meza J L, Mosley R and Gendelman H E** (2013) Neuromagnetic Evidence of Abnormal Movement–Related Beta Desynchronization in Parkinson's Disease. *Cerebral Cortex*, 24 (10): 2669–2678.
- Hellen E H and Volkov E** (2018) How to Couple Identical Ring Oscillators to Get Quasiperiodicity, Extended Chaos, Multistability, and the Loss of Symmetry. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 62: 462–479.
- Hille B** (2001) *Ionic Channels of Excitable Membranes*. 3rd edition, ISBN: 978–0–878–93321–1, Oxford University Press, New York, United States, 814 pp.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Hizanidis J, Kouvaris N E, Zamora–López G, Díaz–Guilera A and Antonopoulos C G** (2016) Chimera–Like States in Modular Neural Networks. *Scientific Reports*, 6: 19845.
- Hizanidis J, Panagakou E, Omelchenko I, Schöll E, Hövel P and Provata A** (2015) Chimera States in Population Dynamics: Networks with Fragmented and Hierarchical Connectivities. *Physical Review E*, 92 (1): 012915.
- Hodgkin A L** (1948) The Local Electric Changes Associated with Repetitive Action In a Non-Medullated Axon. *The Journal of Physiology*, 107 (2): 165–181.
- Hodgkin A L and Huxley A F** (1952) A Quantitative Description of Ion Currents and Its Applications to Conduction and Excitation in Nerve Membranes. *The Journal of Physiology*, 117 (4): 500–544.
- Hormuzdi S G, Filippov M A, Mitropoulou G, Monyer H and Bruzzone R** (2004) Electrical Synapses: A Dynamic Signaling System That Shapes the Activity of Neuronal Networks. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)–Biomembranes*, 1662 (1–2): 113–137.
- Ide L S** (1982) The Fine Structure of the Perigeniculate Nucleus in the Cat. *Journal of Comparative Neurology*, 210 (4): 317–334.
- Isele T, Hizanidis J, Provata A and Hövel P** (2016) Controlling Chimera States: The Influence of Excitable Units. *Physical Review E*, 93 (2): 022217.
- Ismail A and Ashwin P** (2015) Multi–Cluster Dynamics in Coupled Phase Oscillator Networks. *Dynamical Systems*, 30 (1): 122–135.
- Izhikevich E M** (2010) *Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting*. 1st edition, ISBN: 978-0-262-51420-0, MIT Press, 458 pp.
- Jia B and Gu H** (2012) Identifying Type I Excitability Using Dynamics of Stochastic Neural Firing Patterns. *Cognitive Neurodynamics*, 6 (6): 485–497.
- Lodish H, Berk A, Kaiser C A, Krieger M, Scott M P, Bretscher A, Ploegh H and Matsudaira P** (2007) *Molecular Cell Biology*. 6th edition, ISBN: 978–0–716–77601–7, W H Freeman and Company, New York, 2007, 973 pp.
- Kapitaniak T, Kuzma P, Wojewoda J, Czolczynski K and Maistrenko Y** (2014) Imperfect Chimera States for Coupled Pendula. *Scientific Reports*, 4: 6379.
- Kawamura Y** (2007) Chimera Ising Walls in Forced Nonlocally Coupled Oscillators. *Physical Review E*, 75 (5): 056204.
- Kennedy M B** (2016) Synaptic Signaling in Learning and Memory. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 8 (2): a016824.
- Khanna P and Carmena J M** (2017) Beta Band Oscillations in Motor Cortex Reflect Neural Population Signals That Delay Movement Onset. *eLife*, 6: e24573.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Kirschner A, Kam J W Y, Handy T C and Ward L M** (2012) Differential Synchronization in Default and Task-Specific Networks of The Human Brain. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6: 139.
- Kitajima M and Toyota M** (2013) Decision-Making and Action Selection in Two Minds: An Analysis Based on Model Human Processor with Realtime Constraints (MHP/RT). *Biologically Inspired Cognitive Architectures*, 5: 82–93.
- Klimesch W, Doppelmayr M, Pachinger T and Russegger H** (1997) Event-Related Desynchronization in the Alpha Band and the Processing of Semantic Information. *Cognitive Brain Research*, 6 (2): 83–94.
- Kundu S, Majhi S, Bera B K, Ghosh D and Lakshmanan M** (2018) Chimera States in Two-Dimensional Networks of Locally Coupled Oscillators. *Physical Review E*, 97 (2): 022201.
- Kuo S P, Schwartz G W and Rieke F** (2016) Nonlinear Spatiotemporal Integration by Electrical and Chemical Synapses in the Retina. *Neuron*, 90 (2): 320–332.
- Kuramoto Y and Battogtokh D** (2002) Coexistence of Coherence and Incoherence in Nonlocally Coupled Phase Oscillators. *Nonlinear Phenomena in Complex Systems*, 5 (4): 380-385.
- Kuznetsov Y A** (1998) *Elements of Applied Bifurcation Theory*. 2nd edition, ISBN: 0-387-98382-1, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 591 pp.
- Laing C R** (2009) Chimera States in Heterogeneous Networks. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 19 (1): 013113.
- Laing C R and Chow C C** (2001) Stationary Bumps in Networks of Spiking Neurons. *Neural Computation*, 13 (7): 1473–1494.
- Larger L, Penkovsky B and Maistrenko Y** (2015) Laser Chimeras as a Paradigm for Multistable Patterns in Complex Systems. *Nature Communications*, 6: 7752.
- Lazarides N, Neofotistos G and Tsironis G P** (2015) Chimeras in SQUID Metamaterials. *Physical Review B*, 91 (5): 054303.
- Lee W H, Bullmore E and Frangou S** (2017) Quantitative Evaluation of Simulated Functional Brain Networks in Graph Theoretical Analysis. *Neuroimage*, 146: 724–733.
- Li C, Chen L and Aihara K** (2007) Stochastic Synchronization of Genetic Oscillator Networks. *BMC Systems Biology*, 1 (1): 6.
- Li L, Mi Y, Zhang W, Wang D H and Wu S** (2018) Dynamic Information Encoding with Dynamic Synapses in Neural Adaptation. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 12: 16.



## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Liou J Y, Ma H, Wenzel M, Zhao M, Baird–Daniel E, Smith E H, Daniel A, Emerson R, Yuste R, Schwartz T H and Schevon C A** (2018) Role of Inhibitory Control in Modulating Focal Seizure Spread. *Brain*, 141 (7): 2083–2097.
- Liu C, Liu X and Liu S** (2014) Bifurcation Analysis of a Morris–Lecar Neuron Model. *Biological Cybernetics*, 108 (1): 75–84.
- Llinas R, Baker R and Sotelo C** (1974) Electrotonic Coupling Between Neurons in Cat Inferior Olive. *Journal of Neurophysiology*, 37 (3): 560–571.
- Loewi O** (1922) Über Humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, 193(1), 201–213.
- Ma Y, Juntti S A, Hu C K, Huguenard J R and Fernald R D** (2015). Electrical Synapses Connect a Network of Gonadotropin Releasing Hormone Neurons in a Cichlid Fish. *Proceedings of The National Academy of Sciences*, 112 (12): 3805–3810.
- Magill P J, Bolam J P and Bevan M D** (2001) Dopamine Regulates the Impact of the Cerebral Cortex on the Subthalamic Nucleus–Globus Pallidus Network. *Neuroscience*, 106 (2): 313–330.
- Majhi S, Perc M and Ghosh D** (2017) Chimera States in a Multilayer Network of Coupled and Uncoupled Neurons. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 27 (7): 073109.
- Maksimenco V A, Makarov V V, Bera B K, Ghosh D, Dana S K, Goremyko M V, Frolov N S, Koronovskii A A and Hramov A E** (2016) Excitation and Suppression of Chimera States by Multiplexing. *Physical Review E*, 94 (5): 052205.
- Martens E A, Thutupalli S, Fourrière A and Hallatschek O** (2013) Chimera States in Mechanical Oscillator Networks. *Proceedings of The National Academy of Sciences*, 110 (26): 10563–10567.
- Mishra A, Hens C, Bose M, Roy P K and Dana S K** (2015) Chimeralike States in A Network of Oscillators Under Attractive and Repulsive Global Coupling. *Physical Review E*, 92 (6): 062920.
- Mishra A, Saha S, Ghosh D, Osipov G V and Dana S K** (2017) Traveling Chimera Pattern in a Neuronal Network Under Local Gap Junctional and Nonlocal Chemical Synaptic Interactions. *Opera Medica et Physiologica*, 3 (1): 14–18.
- Montbrió E, Kurths J and Blasius B** (2004) Synchronization of Two Interacting Populations of Oscillators. *Physical Review E*, 70 (5): 056125.
- Montero V M and Singer W** (1984) Ultrastructure and Synaptic Relations of Neural Elements Containing Glutamic Acid Decarboxylase (GAD) in the Perigeniculate Nucleus of the Cat. *Experimental Brain Research*, 56 (1): 115–125.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Morris C and Lecar H** (1981) Voltage Oscillations in the Barnacle Giant Muscle Fiber. *Biophysical Journal*, 35 (1): 193–213.
- Motter A E** (2010) Nonlinear Dynamics: Spontaneous Synchrony Breaking. *Nature Physics*, 6 (3): 164-165.
- Moye M J and Diekman C O** (2018) Data Assimilation Methods for Neuronal State and Parameter Estimation. *The Journal of Mathematical Neuroscience*, 8 (1): 11.
- Nagiev T M** (2006) *Coherent Synchronized Oxidation Reactions by Hydrogen Peroxide*. 1st edition, ISBN: 978–0–444–52851–3, Elsevier, Amsterdam, 340 pp.
- Nasir A A, Durrani S, Mehrpouyan H, Blostein S D and Kennedy R A** (2016) Timing and Carrier Synchronization in Wireless Communication Systems: A Survey and Classification of Research in the Last 5 Years. *EURASIP Journal on Wireless Communications and Networking*, 2016: 180.
- Neher E and Marty A** (1982) Discrete Changes of Cell Membrane Capacitance Observed Under Conditions of Enhanced Secretion in Bovine Adrenal Chromaffin Cells. *Proceedings of The National Academy of Sciences*, 79 (21): 6712–6716.
- Nini A, Feingold A, Slovín H and Bergman H** (1995) Neurons in the Globus Pallidus Do Not Show Correlated Activity in the Normal Monkey, But Phase–Locked Oscillations Appear in the MPTP Model of Parkinsonism. *Journal of Neurophysiology*, 74 (4): 1800–1805.
- Nishikawa T and Motter A E** (2015) Comparative Analysis of Existing Models for Power–Grid Synchronization. *New Journal of Physics*, 17 (1): 015012.
- Nunez P L** (1981) *Electric Fields of the Brain: The Neurophysics of EEG*. 1st edition, ISBN: 978–0–195–02796–9, Oxford University Press, New York, 484 pp.
- O'Donnell C, Goncalves J T, Portera–Cailliau C and Sejnowski T J** (2017) Beyond Excitation/Inhibition Imbalance in Multidimensional Models of Neural Circuit Changes in Brain Disorders. *eLife*, 6: e26724.
- Ohara P T** (1988) Synaptic Organization of the Thalamic Reticular Nucleus. *Journal of Electron Microscopy Technique*, 10 (3): 283–292.
- Omelchenko I, Omel'chenko E, Hövel P and Schöll E** (2013) When Nonlocal Coupling Between Oscillators Becomes Stronger: Patched Synchrony or Multichimera States. *Physical Review Letters*, 110 (22): 224101.
- Omelchenko I, Provata A, Hizanidis J, Schöll E and Hövel P** (2015) Robustness of Chimera States for Coupled Fitzhugh–Nagumo Oscillators. *Physical Review E*, 91 (2): 022917.
- Ostojic S** (2014) Two Types of Asynchronous Activity in Networks of Excitatory and Inhibitory Spiking Neurons. *Nature Neuroscience*, 17 (4): 594-600.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Panaggio M J and Abrams D M** (2015) Chimera States on the Surface of a Sphere. *Physical Review E*, 91 (2): 022909.
- Panzeri S, Rolls E T, Battaglia F and Lavis R** (2001) Speed of Feedforward and Recurrent Processing in Multilayer Networks of Integrate-and-Fire Neurons. *Network: Computation in Neural Systems*, 12 (4): 423–440.
- Pereda A E** (2014) Electrical Synapses and Their Functional Interactions with Chemical Synapses. *Nature Reviews Neuroscience*, 15 (4): 250-263.
- Perko L** (2006) *Differential Equations and Dynamical Systems*. 3rd Edition, ISBN: 978-0-387-95116-4, Springer, Berlin, 557 pp.
- Pinault D, Smith Y and Deschenes M** (1997) Dendrodendritic and Axoaxonic Synapses in the Thalamic Reticular Nucleus of the Adult Rat. *Journal of Neuroscience*, 17 (9): 3215–3233.
- Pisarchik A N and Feudel U** (2014) Control of Multistability. *Physics Reports*, 540 (4): 167–218.
- Purves D, Augustine G J, Fitzpatrick D, Katz L C, LaMantia A S, McNamara J O and Williams S M** (Ed.) (2001) *Neuroscience*. 2nd edition, ISBN: 0–87893–742–0, Sinauer Associates, Sunderland, MA, 832 pp.
- Rakshit S, Bera B K, Perc M and Ghosh D** (2017) Basin Stability for Chimera States. *Scientific Reports*, 7 (1): 2412.
- Rash J E, Dillman R K, Bilhartz B L, Duffy H S, Whalen L R and Yasumura T** (1996) Mixed Synapses Discovered and Mapped Throughout Mammalian Spinal Cord. *Proceedings of The National Academy of Sciences*, 93 (9): 4235–4239.
- Rattenborg N C, Voirin B, Cruz S M, Tisdale R, Dell’Omo G, Lipp H P, Wikelski M and Vyssotski A L** (2016) Evidence That Birds Sleep in Mid-Flight. *Nature Communications*, 7: 12468.
- Rattenborg N C** (2006) Do Birds Sleep in Flight?. *Naturwissenschaften*, 93 (9): 413–425.
- Rattenborg N C, Amlaner C J and Lima S L** (2000) Behavioral, Neurophysiological and Evolutionary Perspectives on Unihemispheric Sleep. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 24 (8): 817–842.
- Rinzel J** (1990) Discussion: Electrical Excitability of Cells, Theory and Experiment: Review of the Hodgkin–Huxley Foundation and an Update. *Bulletin of Mathematical Biology*, 52 (1): 3–23.
- Rizo J and Rosenmund C** (2008) Synaptic Vesicle Fusion. *Nature Structural and Molecular Biology*, 15(7): 665–674.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Roberts E and Frankel S** (1950)  $\gamma$ -Aminobutyric Acid in Brain: Its Formation from Glutamic Acid. *Journal of Biological Chemistry*, 187 (1): 55–63.
- Ros T, Baars B J, Lanius R A and Vuilleumier P** (2014) Tuning Pathological Brain Oscillations with Neurofeedback: A Systems Neuroscience Framework. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8: 1008.
- Roth A and van Rossum M C W** (2009) Modeling Synapses. *Computational Modeling Methods for Neuroscientists*, Shutter E D (Ed.), 1st edition, ISBN: 978-0-262-01327-7, The MIT Press Cambridge, Massachusetts London, England, 139–160.
- Rothkegel A and Lehnertz K** (2014) Irregular Macroscopic Dynamics Due to Chimera States in Small-World Networks of Pulse-Coupled Oscillators. *New Journal of Physics*, 16 (5): 055006.
- Rubchinsky L L, Park C and Worth R M** (2012) Intermittent Neural Synchronization in Parkinson's Disease. *Nonlinear Dynamics*, 68 (3): 329–346.
- Sakaguchi H** (2006) Instability of Synchronized Motion in Nonlocally Coupled Neural Oscillators. *Physical Review E*, 73 (3): 031907.
- Salazar R, Jansen A P J and Kuzovkov V N** (2004) Synchronization of Surface Reactions via Turing-Like Structures. *Physical Review E*, 69 (3): 031604.
- Santos M, Szezech J, Borges F, Iarosz K, Caldas I, Batista A, Viana R and Kurths J** (2017) Chimera-Like States in a Neuronal Network Model of the Cat Brain. *Chaos, Solitons & Fractals*, 101: 86–91.
- Sawicki J, Omelchenko I, Zakharova A and Schöll E** (2019) Delay-Induced Chimeras in Neural Networks with Fractal Topology. *The European Physical Journal B*, 92 (3): 54.
- Schmidt A, Kasimatis T, Hizanidis J, Provata A and Hövel P** (2017) Chimera Patterns in Two-Dimensional Networks of Coupled Neurons. *Physical Review E*, 95 (3): 032224.
- Schmidt L, Schönleber K, Krischer K and García-Morales V** (2014) Coexistence of Synchrony and Incoherence in Oscillatory Media Under Nonlinear Global Coupling. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 24 (1): 013102.
- Segev I** (1998) Sound Grounds for Computing Dendrites. *Nature*, 393 (6682): 207–208.
- Semenova N, Zakharova A, Anishchenko V and Schöll E** (2016) Coherence-Resonance Chimeras in a Network of Excitable Elements. *Physical Review Letters*, 117 (1): 014102.
- Sethia G C, Sen A and Atay F M** (2008) Clustered Chimera States in Delay-Coupled Oscillator Systems. *Physical Review Letters*, 100 (14): 144102.
- Shein-Idelson M, Cohen G, Ben-Jacob E and Hanein Y** (2016) Modularity Induced Gating and Delays in Neuronal Networks. *Plos Computational Biology*, 12 (4): e1004883.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Shepelev I A, Vadivasova T E, Bukh A V, Strelkova G I and Anishchenko V S** (2017) New Type of Chimera Structures in a Ring of Bistable Fitzhugh–Nagumo Oscillators with Nonlocal Interaction. *Physics Letters A*, 381 (16): 1398–1404.
- Smith M and Pereda A E** (2003) Chemical Synaptic Activity Modulates Nearby Electrical Synapses. *Proceedings of The National Academy of Sciences*, 100 (8): 4849–4854.
- Steriade M M and Mccarley R W** (2005) *Brainstem Control of Wakefulness and Sleep*. 2nd edition, ISBN: 978–0–306–48714–9, Springer, New York, 728 pp.
- Stuart G J and Sakmann B** (1994) Active Propagation of Somatic Action Potentials into Neocortical Pyramidal Cell Dendrites. *Nature*, 367 (6458): 69–72.
- Tanaka D and Kuramoto Y** (2003) Complex Ginzburg–Landau Equation with Nonlocal Coupling. *Physical Review E*, 68 (2): 026219.
- Tateno T, Harsch A and Robinson H P C** (2004) Threshold Firing Frequency–Current Relationships of Neurons in Rat Somatosensory Cortex: Type 1 and Type 2 Dynamics. *Journal of Neurophysiology*, 92 (4): 2283–2294.
- Tinsley M R, Nkomo S and Showalter K** (2012) Chimera and Phase–Cluster States in Populations of Coupled Chemical Oscillators. *Nature Physics*, 8 (9): 662–665.
- Truccolo W, Ahmed O J, Harrison M T, Eskandar E N, Cosgrove G R, Madsen J R, Blum A S, Potter N S, Hochberg L R and Cash S S** (2014) Neuronal Ensemble Synchrony During Human Focal Seizures. *Journal of Neuroscience*, 34 (30): 9927–9944.
- Tsigkri–Desmedt N D, Hizanidis J, Hövel P and Provata A** (2016) Multi–Chimera States and Transitions in the Leaky Integrate–and–Fire Model with Nonlocal and Hierarchical Connectivity. *The European Physical Journal Special Topics*, 225 (6–7): 1149–1164.
- Tsodyks M, Pawelzik K and Markram H** (1998) Neural Networks with Dynamic Synapses. *Neural Computation*, 10 (4): 821–835.
- Uhlhaas P J and Singer W** (2006) Neural Synchrony in Brain Disorders: Relevance for Cognitive Dysfunctions and Pathophysiology. *Neuron*, 52 (1): 155–168.
- Uhlhaas P J, Haenschel C, Nikolić D and Singer W** (2008). The Role of Oscillations and Synchrony in Cortical Networks and Their Putative Relevance for the Pathophysiology of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 34 (5): 927–943.
- Ullner E, Zaikin A, Volkov E I and García–Ojalvo J** (2007) Multistability and Clustering in a Population of Synthetic Genetic Oscillators via Phase–Repulsive Cell–to–Cell Communication. *Physical Review Letters*, 99 (14): 148103.
- URL–1** <<https://www.explainthatstuff.com/introduction-to-neural-networks.html>>, Ziyaret tarihi: 11.09.2019.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- URL-2** <<https://biology.stackexchange.com/questions/60057/stimulating-an-axon-causes-impulses-to-travel-both-ways>>, Ziyaret tarihi: 11.09.2019.
- URL-3** <<https://antisensescienceblog.wordpress.com/2013/11/08/shedding-light-on-neuronal-networks/>>, Ziyaret tarihi: 11.09.2019.
- URL-4** <<https://www.quora.com/The-human-neuron-has-a-resting-membrane-potential-of-70-mV-what-is-the-reason-to-have-such-amount-of-energy-in-a-resting-stage-of-a-neuron>>, Ziyaret tarihi: 11.09.2019.
- URL-5** <<https://knowledgeclass.blogspot.com/2014/12/nerve-impulse.html>>, Ziyaret tarihi: 11.09.2019.
- URL-6** <[https://web.stanford.edu/group/brainsinsilicon/documents/PhaseLock\\_000.pdf](https://web.stanford.edu/group/brainsinsilicon/documents/PhaseLock_000.pdf)>, Ziyaret tarihi: 11.09.2019.
- URL-7** <<http://histonano.com/books/Junqueira%27s%20Basic%20Histology%20PDF%20WHOLE%20BOOK/9.%20Nerve%20Tissue%20&%20the%20Nervous%20System.htm>>, Ziyaret tarihi: 11.09.2019.
- URL-8** <<https://www.getbodysmart.com/nervous-system/electrical-synapse-structure>>, Ziyaret tarihi: 11.09.2019.
- URL-9** <<https://2e.mindsmachine.com/figures/03/03.11.html>>, Ziyaret tarihi: 11.09.2019.
- Usherwood P N R** (1994) Insect Glutamate Receptors. *Advances in Insect Physiology*, 24 (1): 309–341.
- Uzuntarla M** (2013) Inverse Stochastic Resonance Induced by Synaptic Background Activity with Unreliable Synapses. *Physics Letters A*, 377 (38): 2585–2589.
- Uzuntarla M, Barreto E and Torres J J** (2017). Inverse Stochastic Resonance in Networks of Spiking Neurons. *Plos Computational Biology*, 13 (7): e1005646.
- Uzuntarla M, Cressman J R, Ozer M and Barreto E** (2013) Dynamical Structure Underlying Inverse Stochastic Resonance and Its Implications. *Physical Review E*, 88 (4): 042712.
- Uzuntarla M, Ozer M, Ileri U, Calim A and Torres J J** (2015) Effects of Dynamic Synapses on Noise-Delayed Response Latency of a Single Neuron. *Physical Review E*, 92 (6): 062710.
- Uzuntarla M, Torres J J, Calim A and Barreto E** (2019) Synchronization-Induced Spike Termination in Networks of Bistable Neurons. *Neural Networks*, 110: 131–140.
- Uzuntarla M, Torres J J, So P, Ozer M and Barreto E** (2017) Double Inverse Stochastic Resonance with Dynamic Synapses. *Physical Review E*, 95 (1): 012404.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Vacher H, Mohapatra D P and Trimmer J S** (2008) Localization and Targeting of Voltage-Dependent Ion Channels in Mammalian Central Neurons. *Physiological Reviews*, 88 (4): 1407–1447.
- Velazquez J L P and Wennberg R** (Ed.) (2009) *Coordinated Activity in the Brain: Measurements and Relevance to Brain Function and Behavior*. 1st edition, ISBN: 978–0–387–93796–0, Springer Science & Business Media, New York, 277 pp.
- Virchow R** (1854) Über das Ausgebreitete Vorkommen Einer dem Nervenmark Analogen Substanz in den Tierischen Geweben. *Virchows Archiv A Pathological Anatomy and Histology*, 6 (4): 562–572.
- Vlasov V and Pikovsky A** (2013) Synchronization of a Josephson Junction Array in Terms of Global Variables. *Physical Review E*, 88 (2): 022908.
- Vüllings A, Hizanidis J, Omelchenko I and Hövel P** (2014) Clustered Chimera States in Systems of Type-I Excitability. *New Journal of Physics*, 16 (12): 123039.
- Wallace I, Yu D, Lu W and Harrison R G** (2000) Synchronization of Power Dropouts in Coupled Semiconductor Lasers with External Feedback. *Physical Review A*, 63 (1): 013809.
- Wei Z, Parastesh F, Azarnoush H, Jafari S, Ghosh D, Perc M and Slavinec M** (2018) Nonstationary Chimeras in a Neuronal Network. *Europhysics Letters*, 123 (4): 48003.
- Wickramasinghe M and Kiss I Z** (2013) Spatially Organized Dynamical States in Chemical Oscillator Networks: Synchronization, Dynamical Differentiation, and Chimera Patterns. *PLOS ONE*, 8 (11): e80586.
- Wickramasinghe M and Kiss I Z** (2014) Spatially Organized Partial Synchronization Through the Chimera Mechanism in a Network of Electrochemical Reactions. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 16 (34): 18360–18369.
- Wiener N and Rosenblueth A** (1946) The Mathematical Formulation of the Problem of Conduction of Impulses in a Network of Connected Excitable Elements, Specifically in Cardiac Muscle. *Archivos del Instituto de Cardiologia de Mexico*, 16 (3): 205–265.
- Wiggins S** (2003) *Introduction to Applied Nonlinear Dynamical Systems and Chaos*. 2nd Edition, ISBN: 978-0-387-00177-7, Springer, Berlin, 844 pp.
- Womelsdorf T and Fries P** (2007) The Role of Neuronal Synchronization in Selective Attention. *Current Opinion in Neurobiology*, 17 (2): 154–160.
- Xie J** (2015) Chimera States in Nonlocal Phase-Coupled Oscillators. *Doktora Tezi*, Kaliforniya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Anabilim Dalı, Berkeley, 150 s.
- Xie R G, Chu W G, Hu S J and Luo C** (2018) Characterization of Different Types of Excitability in Large Somatosensory Neurons and Its Plastic Changes in Pathological Pain States. *International Journal of Molecular Sciences*, 19 (1): 161.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Yao N, Huang Z G, Grebogi C and Lai Y C** (2015) Emergence of Multicluster Chimera States. *Scientific Reports*, 5: 12988.
- Yao N, Huang Z G, Lai Y C and Zheng Z G** (2013) Robustness of Chimera States in Complex Dynamical Systems. *Scientific Reports*, 3: 3522.
- Yates F E** (Ed.) (1987) *Self-Organizing Systems: The Emergence of Order*. 1st edition, ISBN: 978-1-4612-8227-3, Plenum Press, New York, 661 pp.
- Zakharova A, Kapeller M and Schöll E** (2014) Chimera Death: Symmetry Breaking in Dynamical Networks. *Physical Review Letters*, 112 (15): 154101.
- Zalesky A, Fornito A, Cocchi L, Gollo L L and Breakspear M** (2014) Time-Resolved Resting-State Brain Networks. *Proceedings of The National Academy of Sciences*, 111 (28): 10341-10346.
- Zhao Z and Gu H** (2017) Transitions Between Classes of Neuronal Excitability and Bifurcations Induced by Autapse. *Scientific Reports*, 7 (1): 6760.



## ÖZGEÇMİŞ

Ali ÇALIM 1986 yılında Bursa’da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Bursa’da tamamladı. 2004 yılında girdiği İstanbul Bahçeşehir Üniversitesi Elektrik – Elektronik Mühendisliği bölümündeki lisans eğitimini 2009 yılında bitirdi. 2011 yılında askerlik hizmetini tamamladı. 2012 – 2014 yılları arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Elektrik – Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimini tamamladı. Bunun ardından 2014 yılında doktora eğitimine başladı. 2019 yılında doktora tez çalışmasını tamamlamak üzere TÜBİTAK bursuyla 6 aylık bir süre boyunca İspanya Granada Üniversitesinde bulundu. 2011 yılında başladığı Bülent Ecevit Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği bölümünde Araştırma Görevlisi olarak çalışmaya halen devam etmektedir.

### **ADRES BİLGİLERİ**

Adres: ZBEÜ, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, 67100, İncivez, Zonguldak

Tel: (+90) 372 291 16 52

E-posta: ali.calim@hotmail.com