

# **KISA-SÜRELİ SİNAPTİK PLASTİSİTENİN NÖRON DİNAMİKLERİNE ETKİLERİ**

**Uğur İLERİ**

**Bülent Ecevit Üniversitesi**  
**Fen Bilimleri Enstitüsü**  
**Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalında**  
**Yüksek Lisans Tezi**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

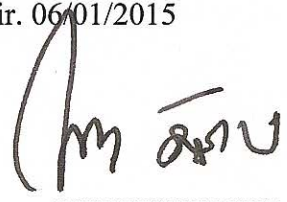
**ZONGULDAK**

**Ocak 2015**

**KABUL:**

Uğur İLERİ tarafından hazırlanan "KISA-SÜRELİ SİNAPTİK PLASTİSİTENİN NÖRON DİNAMİKLERİNE ETKİLERİ" başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek, Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir. 06/01/2015

Başkan: Prof. Dr. Mahmut ÖZER  
Bülent Ecevit Üniversitesi



Üye : Doç. Dr. Zehra SARAÇ  
Bülent Ecevit Üniversitesi



Üye : Doç. Dr. Muhammet UZUNTARLA  
Bülent Ecevit Üniversitesi



Üye : Yrd. Doç. Dr. Rukiye UZUN  
Bülent Ecevit Üniversitesi



Üye : Yrd. Doç. Dr. Hande ERKAYMAZ  
Bülent Ecevit Üniversitesi



**ONAY:**

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. .../.../2015

Prof. Dr. Kemal BÜYÜKGÜZEL

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.”*



Uğur İLERİ

## ÖZET

**Yüksek Lisans Tezi**

### **KISA-SÜRELİ SİNAPTİK PLASTİSİTENİN NÖRON DİNAMİKLERİNE ETKİLERİ**

**Uğur İLERİ**

**Bülent Ecevit Üniversitesi**

**Fen Bilimleri Enstitüsü**

**Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mahmut ÖZER**

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

**Ocak 2015, 83 sayfa**

Sinir sistemi son derece karmaşık mekanizmalar ile çalışan biyolojik bir yapıdır. Bu kompleks yapının en temel elemanları nöronlardır. Nöronlar hem iletişim halinde oldukları diğer nöronlardan hem de doğal çevreden sinyaller almaktadır. Bilgi içeren bu sinyallerin nöronun ürettiği spayk paternlerinin zamanlaması ile kodlandığı sinirbilimciler tarafından en çok kabul gören hipotezlerden biridir.

Bu tez çalışmasında öncelikle zamansal kodlamanın bir alt kolu olan ilk spayk latans kodlama hipotezi ele alınmıştır. Literatürde nöronların yapısından ve meydana geldikleri bileşenlerden kaynaklı rasgele süreçlerin, “gürültü ile geciktirilmiş bozulma” (NDD) olarak adlandırılan bir etki ile nöronun ilk cevap süresine karşılık gelen zamanı arttırdığı gösterilmiştir. Çalışmada öncelikle bahsedilen bu NDD etkisi bazı biyofiziksel gerçeklikler altında incelenmiştir. Biyofiziksel gerçeklik bağlamında ise sinaptik dinamiklerin diğer bir ifadeyle kısa-dönem sinaptik plastisite mekanizması üzerinde durulmuştur. Sinaptik plastisiteyi oluşturan kısa-

## ÖZET (devam ediyor)

dönem sinaptik depresyon ve fasilitasyon mekanizmalarının latans kodlama üzerindeki etkileri ayrı ayrı incelenmiştir. Elde edilen sonuçlarla, belirli depresyon ve fasilitasyon seviyelerinde NDD etkisinin ortadan kaldırılarak nöronal bilginin ilk-spayk latansı ile optimum şekilde kodlanabileceği belirlenmiştir.

Çalışmada son olarak kısa-dönem sinaptik plastisite mekanizmalarının kortikal düzensiz spayk aktivitesi üzerindeki etkileri dinamik (adaptif) eşik seviyesi kavramı ile birlikte ele alınarak araştırmalar yapılmıştır. Sinir sisteminde nöronal gürültü kaynaklarının çoğunluğunu oluşturan sinaptik arka plan aktivitesinin belirli değerlerinde kısa-dönem plasitite mekanizmaları ve nöronal sistemi oluşturan parametreler ile spayk trenlerindeki düzensizliklerin dinamik eşik seviyesinde kontrol edilebildiği gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** İlk spayk latansı, Gürültü ile geciktirilmiş bozulma, Sinaptik plastisite  
Düzensizlik, Adaptif eşik seviyesi

**Bilim Kodu:** 609.01.00

## **ABSTRACT**

**M. Sc. Thesis**

# **EFFECTS OF SHORT-TERM SYNAPTIC PLASTICITY ON NEURONAL DYNAMICS**

**Uğur İLERİ**

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

**Thesis Advisor: Prof. Mahmut ÖZER  
Co-Advisor: Assoc. Prof. Muhammet UZUNTARLA**

**January 2015, 83 pages**

Nervous system is a biological structure which operates with extremely complex mechanisms. The fundamental units of this complex structure are the neurons. A neuron receives signals both from the external environment and from other neurons in which it is connection with. One of the most widely accepted hypothesis by neuroscientists is that these signals which contain information are encoded through the timing of the spike patterns produced by the neurons.

In this thesis, we have discussed first of all latency coding hypothesis which is one of the temporal coding strategy. In the literature, it has been shown that the random processes originated from the structure of the neuron and components of which the neuron consists extend the time towards the first response of the neuron in a phenomenon called noise-delayed decay (NDD). In this work, we first investigate this NDD effect under some certain biological realities. In the context of biophysical reality, we elaborate on synaptic dynamics, in other words the short-term synaptic plasticity mechanisms. After we investigate the effects

## **ABSTRACT (continued)**

of the short-term synaptic depression and facilitation mechanisms form of synaptic plasticity separately, we demonstrate that the NDD effect disappears and neural information can be encoded by first spike latency at particular depression and facilitation levels.

Finally, the effects of short-term synaptic plasticity mechanisms on cortical irregular spike activity are investigated with dynamic (adaptive) threshold concept. The results obtained from the simulations have shown that the irregular activity in spike trains can controlled by the short-term synaptic plasticity and adaptive threshold mechanisms at certain values of synaptic background activity which is the major source of noise in neurons.

**Keywords:** First spike latency, Noise delayed decay, Synaptic plasticity, Irregularity, Adaptive threshold

**Science Code:** 609.01.00

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın hazırlanmasında, gerekli ortamı sağlayan ve çalışmanın her safhasında bana destek olan danışman hocam Prof. Dr. Mahmut ÖZER'e teşekkürü bir borç bilirim. Yüksek lisans öğrencilerinden biri olmaktan onur duyduğum değerli hocam Doç. Dr. Muhammet UZUNTARLA'ya ilgisini esirgmeden büyük bir titizlikle beni yönlendirdiği ve sağladığı sonsuz destek için minnet ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca çalışmalarımı tamamlarken verdikleri tüm desteklerinden dolayı mesai arkadaşlarım Arş. Gör. Ali ÇALIM, Arş. Gör. Veli BAYSAL ve Arş. Gör. Ceren KAYA'ya teşekkür ederim.

Son olarak beni sabırla büyütüp eğiten, haklarını asla ödeyemeyeceğim anneme ve babama teşekkürlerimi sunarım.





## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL .....	ii
ÖZET .....	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR.....	vii
İÇİNDEKİLER .....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xiii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xvii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	xviii
BÖLÜM 1 GİRİŞ.....	1
BÖLÜM 2 NÖRONUN TEMEL BİYOFİZİKSEL YAPITAŞLARI .....	9
2.1 MORFOLOJİ.....	9
2.2 HÜCRE MEMBRANI, İYONLAR VE İYON KANALLARI .....	10
2.3 MEMBRAN POTANSİYELİ.....	11
2.4 AKSİYON POTANSİYELİ .....	11
2.5 SİNAPSLAR.....	13
2.5.1 Elektriksel Sinapslar .....	14
2.5.2 Kimyasal Sinapslar .....	15
2.5.3 Sinaptik Plastisite .....	17
2.5.3.1 Uzun-dönem Sinaptik Plastisite .....	17
2.5.3.2 Kısa-dönem Sinaptik Plastisite .....	17
2.5.3.2.1 Kısa-dönem Sinaptik Depresyon .....	17
2.5.3.2.2 Kısa-dönem Sinaptik Fasilitasyon .....	18
2.6 NÖRONAL GÜRÜLTÜ .....	19

## İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

Sayfa

BÖLÜM 3 MODEL VE YÖNTEM.....	21
3.1 ÇALIŞMADA KULLANILAN NÖRON MODELLERİ .....	21
3.1.1 Hodgkin-Huxley Nöron Modeli .....	21
3.1.2 Topla ve Ateşle (Integrate and Fire, IF) Nöron Modeli.....	25
3.1.3 Tsodyks & Markram Dinamik Sinaps Modeli .....	26
3.2 YÖNTEMLER.....	29
3.2.1 Ateşleme Zamanı Tespiti .....	29
3.2.2 Ortalama Latans ve Jitter Sürelerinin Hesaplanması.....	29
3.2.3 Spayk Treni Düzenliliğinin Ölçümü (CV).....	31
3.2.4 Ateşleme oranlarının Hesaplanması .....	31
BÖLÜM 4 KISA-DÖNEM SİNAPTİK PLASTİSİTE ve LATANS DİNAMİKLERİ .....	33
4.1 KISA-DÖNEM SİNAPTİK DEPRESYON MEKANİZMASININ NDD FENOMENİNE ETKİLERİ.....	34
4.1.1 Sinaptik Depresyon Zaman Sabitinin $\tau_{rec}$ Etkisi .....	34
4.1.2 Postsinaptik Nörona Aktarılabilecek Maksimum Akımın Etkisi ( $A_{SE}$ ).....	38
4.1.3 Presinaptik Nöron Sayısının Etkisi ( $N$ ) .....	40
4.1.4 Eşik-üstü Periyodik Uyarım Frekansının Etkisi ( $f_s$ ) .....	42
4.2 KISA-DÖNEM SİNAPTİK FASILİTASYON MEKANİZMASININ NDD FENOMENİNE ETKİLERİ.....	45
4.2.1 Sinaptik Fasilitasyon Zaman Sabitinin Etkisi ( $\tau_{fac}$ ) .....	45
4.2.2 Postsinaptik Nörona Gelebilecek Maksimum Akımın Etkisi ( $A_{SE}$ ).....	48
4.2.3 Presinaptik Nöron Sayısının Etkisi ( $N$ ) .....	50
4.2.4 Eşik-üstü Periyodik Uyarım Frekansının Etkisi ( $f_s$ ) .....	52

## İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

Sayfa

BÖLÜM 5 KORTİKAL DÜZENSİZ SPAYK AKTİVİTESİNİN OLUŞUMUNDA KISA DÖNEM SİNAPTİK PLASTİSİTE İLE DİNAMİK ATEŞLEME EŞİĞİNİN ROLÜ .....	55
5.1 ADAPTİF VE SABİT ATEŞLEME EŞİĞİNDE KISA-DÖNEM DEPRESYON MEKANİZMASININ SPAYK DÜZENLİLİĞİNE ETKİSİ .....	56
5.1.1 Kısa-Dönem Sinaptik Depresyon Zaman Sabitinin Etkisi ( $\tau_{rec}$ ) .....	57
5.2 ADAPTİF VE SABİT ATEŞLEME EŞİĞİNDE KISA-DÖNEM FASİLİTASYON MEKANİZMASININ SPAYK DÜZENLİLİĞİNE ETKİSİ .....	63
5.2.1 Kısa-Dönem Sinaptik Depresyon Zaman Sabitinin Etkisi ( $\tau_{fac}$ ) .....	63
BÖLÜM 6 SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....	69
KAYNAKLAR .....	75
ÖZGEÇMİŞ .....	83



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
2.1	Tipik bir nöronun temel bileşenleri.....9
2.2	Hücre zarı ve gerilim kontrollü iyon kanalının yapısı..... 10
2.3	Tipik bir aksiyon potansiyelinin evreleri..... 12
2.4	Farklı tipteki sinaps bağlantı şekilleri..... 13
2.5	Akson-dentrit bir sinaptik bağlantı ve bileşenlerin gösterimi..... 14
2.6	Elektriksel sinapsların fizyolojik yapısı. .... 15
2.7	Kimyasal sinaptik iletimde meydana gelen elektrokimyasal olayların gösterimi..... 16
2.8	İki nöron arasında gerçekleşen haberleşmede kısa-dönem sinaptik depresyonun etkisi .....18
2.9	İki nöron arasında gerçekleşen haberleşmede kısa-dönem sinaptik fasilitasyonun etkisi.....19
2.10	Nöronun bağlı olduğu $N_e$ adet uyarıcı ve $N_i$ adet kısıtlayıcı nörondan gelen girdiler ile oluşan $\mu$ ortalamalı ve $\sigma$ standart sapmalı sinaptik arka plan gürültüsünün oluşumu..... 20
3.1	Hodgkin-Huxley nöron modelinde hücre zarının elektriksel eşdeğer devresi .....22
3.2	Integrate-and-Fire (IF) nöron modeli elektriksel eşdeğer devresi.....25
3.3	Dinamik sinaps modelinde yer alan matematiksel ifadelerin biyofiziksel karşılıklarını gösteren iki nöron ve aralarındaki sinaps boşluğu.....27
3.4	Ateşleme anlarının tespit edilmesi.. ....29
3.5	İlk spayk zamanlaması kavramı. ....30
3.6	Spayklar arası zaman aralığı gösterimi.....31
4.1	NDD araştırmalarında kullanılan nöral sistemin şematik gösterimi. ....33
4.2	Kısa-dönem sinaptik depresyon zaman sabiti $\tau_{rec}$ 'in çeşitli değerlerinde postsinaptik nöronun (a) ortalama cevap süresinin ve (b) jitterinin presinaptik nöronların rasgele ateşleme frekanslarıyla ( $f_n$ ) değişimi. ....36

## ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
4.3	Depresyon ile presinaptik spaykların filtrelenmesinin şematik gösterimi.....37
4.4	Depresyon özelliği gösteren sinapslara sahip bir postsinaptik nöron için farklı $A_{SE}$ değerlerinde (a) ortalama cevap süresinin ve (b) jitterin presinaptik ateşleme frekansına ( $f_n$ ) göre değişimi. ....39
4.5	Farklı presinaptik nöron sayısı ( $N$ ) değerleri için (a) ortalama cevap süresi ve (b) jitterin presinaptik ateşleme frekansına ( $f_n$ ) göre değişimi.....41
4.6	Farklı uyartım frekans değerleri ( $f_s$ ) için (a) ortalama cevap süresi ve (b) jitterin presinaptik ateşleme frekansına göre değişimi .....43
4.7	Farklı sinaptik arka plan aktivite yoğunluklarında, $A=4\mu A/cm^2$ genliğe sahip eşik-üstü periyodik uyartımın frekansına göre (a) ortalama cevap süresi ve (b) jitterin değişimi. ....44
4.8	Kısa-dönem sinaptik fasilasyon zaman sabiti $\tau_{fac}$ 'in farklı değerlerinde postsinaptik nöronun (a) ortalama cevap süresinin ve (b) jitterinin presinaptik nöronların rasgele ateşleme frekanslarıyla ( $f_n$ ) değişimi. ....46
4.9	$A_{SE}$ 'nin farklı değerlerinde postsinaptik nöronun (a) ortalama cevap süresinin ve (b) jitterinin presinaptik nöronların rasgele ateşleme frekanslarıyla ( $f_n$ ) değişimi.....49
4.10	Farklı presinaptik nöron sayısı ( $N$ ) değerleri için postsinaptik nöronun (a) ortalama cevap süresinin ve (b) jitterinin presinaptik ateşleme frekansına ( $f_n$ ) göre değişimi. ....51
4.11	Farklı uyartım frekans değerleri ( $f_s$ ) için postsinaptik nöronun (a) ortalama cevap süresinin ve (b) jitterinin presinaptik ateşleme frekansına göre değişimi ( $f_n$ ). ....53
5.1	Kortikal nöronlarda spontane düzensiz ateşlemeler üzerine yapılan araştırmalarda kullanılan nöral sistem mimarisinin şematik gösterimi. ....56
5.2	Kısa-dönem sinaptik depresyon zaman sabiti $\tau_{rec}$ 'in çeşitli değerlerinde CV' nin presinaptik aktivite yoğunluğuna bağlı değişimi. (a) Nöron ateşleme eşiği sabit olduğu durum, (b) Adaptik ateşleme eşiği durumu. ....58
5.3	Kısa-dönem sinaptik depresyon zaman sabiti $\tau_{rec}$ 'in çeşitli değerlerinde ateşleme oranının presinaptik ateşleme frekansı ( $f_n$ ) ile değişimi (a) Nöron ateşleme eşiği sabit olduğu durum, (b) Adaptik ateşleme eşiği durumu.....60

## ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
5.4 Sinaptik depresyonun farklı seviyelerinde postsinaptik nörona giren toplam sinaptik akım istatistiklerinin presinaptik ateşleme frekansı ile değişimi. (a) Ortalama sinaptik akım, (b) Sinaptik akımın standart sapması.....	62
5.5 Presinaptik ateşlemelerin farklı seviyelerinde postsinaptik nöronun membran potansiyellerinin zamanla değişimi. (a) Nöron ateşleme eşiği sabit olduğu durumda, (b) Adaptik ateşleme eşiği durumu. ....	63
5.6 Kısa-dönem sinaptik fasilasyon zaman sabiti $\tau_{fac}$ 'in çeşitli değerlerinde CV' nin presinaptik aktivite yoğunluğuna bağlı değişimi. (a) Nöron ateşleme eşiği sabit olduğu durum, (b) Adaptik ateşleme eşiği durumu.....	65
5.7 Kısa-dönem sinaptik fasilasyon zaman sabiti $\tau_{fac}$ 'in eşitli değerlerinde ateşleme oranının presinaptik ateşleme frekansı ( $f_n$ ) ile değişimi (a) Nöron ateşleme eşiği sabit olduğu durum, (b) Adaptik ateşleme eşiği durumu.....	66





## ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
3.1 H-H model parametre değerleri.....	25



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

$\tau_m$	: Hücre zarı zaman sabiti
$C_m$	: Zar kapasitansı
$V_m$	: Zar Potansiyeli
$I_m$	: Zar akımı
$I_{Na}$	: Sodyum akımı
$I_K$	: Potasyum akımı
$I_L$	: Kaçak akımlar
$V_{Na}$	: Sodyum iyonları denge potansiyeli
$V_K$	: Potasyum iyonları denge potansiyeli
$V_L$	: Kaçak iyonlara ait denge potansiyeli
$g_{Na}^{maks}$	: Maksimum sodyum kanal iletkenliği
$g_K^{maks}$	: Maksimum potasyum kanal iletkenliği
$g_L$	: Kaçak iyonlara ait iletkenlik
$m$	: Sodyum iyon kanal kapıları aktivasyon değişkeni
$h$	: Sodyum iyon kanal kapıları inaktivasyon değişkeni
$n$	: Potasyum iyon kanal kapıları aktivasyon değişkeni
$\alpha_x$	: x kapı parametresinin ileri yön hız sabiti $x = (m, n, h)$
$\beta_x$	: x kapı parametresinin geri yön hız sabiti $x = (m, n, h)$
$x$	: Yenilenen (kurtarılan) nörotransmitter madde oranı
$y$	: Aktif olan nörotransmitter madde oranı
$z$	: İnaktif olan nörotransmitter madde oranı
$U_{SE}$	: Presinaptik nörona bir spayk geldiğinde salınacak olan maksimum nörotransmitter madde oranı
$A_{SE}$	: Postsinaptik nörona aktarılabilecek maksimum akım miktarı
$\tau_{in}$	: Postsinaptik reseptörlerin inaktif olma süresi
$\tau_{rec}$	: Kısa-dönem sinaptik depresyon zaman sabiti
$\tau_{fac}$	: Kısa-dönem sinaptik fasilitasyon zaman sabiti

## SİMGELER VE KISALTMALAR (devam ediyor)

$t$	: Zaman
$I_{syn}$	: Sinaptik akım
$A$	: Sinüsoidal işaretin genliği
$f_n$	: Presinaptik nöronların rasgele ateşleme frekansı
$f_s$	: Sinüsoidal işaretin frekansı

## KISALTMALAR

$Na^+$	: Sodyum İyonu
$Cl^-$	: Klorür İyonu
$K^+$	: Potasyum İyonu
$Ca^{++}$	: Kalsiyum İyonu
IF	: Integrate&Fire
H-H	: Hodgkin-Huxley
NDD	: Gürültü ile geciktirilmiş bozulma (Noise Delay Decay)
CV	: Varyasyon katsayısı (Coefficient of variation)
FR	: Ateşleme Oranı (Firing Rate)

## BÖLÜM 1

### GİRİŞ

Sinir sistemi, canlıların çevreleriyle olan bilgi iletişiminden, bu bilginin işlenmesinden ve iletilmesinden sorumlu yaklaşık  $10^{12}$  adet nöron ve bu nöronların birbirleri arasındaki  $10^{15}$  sinaptik bağlantıdan meydana gelir. Refleks, hareket yeteneği, düşünce, tat alma, işitme, algılama, öğrenme, hafıza, stres gibi gündelik hayatta pek çok canlı organizmada meydana gelen olayların hepsi sinir sistemi üzerinden gerçekleşmektedir (Perkel and Bullock 1968). Ancak, sözü edilen bu duyuşsal ve bilişsel aktivitelerin nasıl ve hangi mekanizmalarla gerçekleştiği hala tam olarak anlaşılamamıştır. Bu nedenle, sinir sisteminde meydana gelen Parkinson, Alzheimer, Huntington, şizofreni, ALS, epilepsi gibi pek çok hastalığın günümüzde tedavilerinde başarılı sonuçlar alınmamaktadır.

Son yıllarda sinirbilim araştırmaları duyuşsal ve bilişsel mekanizmaların ortaya çıkarılması, sinirsel hastalıklara yeni tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi, beyin-makine etkileşimini sağlayacak sistemlerin geliştirilmesi, bir organın protetik ve ortetik yardımcı biriminin üretilmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Günümüz teknolojisi ile bu çalışmalar, tek bir hücrede mikro düzeyde gerçekleştirilebildiği gibi merkezi ve çevresel sinir sisteminin özelleşmiş makro düzeydeki bölgelerinde de yapılabilmektedir. Tek hücre veya küçük boyutlu popülasyonlarda yapılan araştırmalarda gerilim-akım kenetleme gibi elektrofizyolojik kayıt teknikleri, talamus veya neokorteks gibi özelleşmiş bölgelerde nöroradyolojik görüntüleme yöntemleri (MRG, fMRG, PET vb.) (Sejnowski et al. 1988, Churchland and Sejnowski 1988), beynin bütünsel davranışını incelemede EEG kayıt teknikleri (Niedermeyer and Lopes da Silva 1993), davranışsal araştırmalarda ise psikoteknik yöntemler (Hartel and Buckner 2006) kullanılmaktadır. Belirtilen deneysel metotlardan başka son dönemde bilgisayar teknolojilerinin gelişmesi ile hesapsal modelleme teknikleri de bu araştırmalar içerisinde yerini almıştır. Hesapsal sinirbilim araştırmalarının amacı, deneysel olarak elde edilen verileri kullanarak tek bir nöronu, sistemdeki özelleşmiş bir bölgeyi veya bütün bir beyni taklit eden modeller geliştirilmesidir (Dayan and Abbott 2001). Bu modeller, sinir sistemi ile ilgili var

olan bilgilerin bir arada toplanmasını sağlamasının yanında deneysel araştırmalardaki maliyet ve sürenin azaltılmasını da sağlamaktadır.

Hesaplamalı veya deneysel sinirbilim araştırmalarının cevaplamaya çalıştığı en güncel sorulardan biri de canlıların sinir sisteminde bilginin nasıl temsil edildiği veya bir diğer ifade ile nasıl kodlandığıdır. Bugüne değin yapılan araştırmalarda kesin bir sonuca varılmış olmamasına rağmen, ortak görüş bilginin (sinyal) bu kompleks sistemde aksiyon potansiyelleri (spayk) aracılığıyla kodlandığıdır (Koch 1999). Bu bağlamda literatürde spayk bazlı bilgi kodlama ile ilgili olarak nöronların farklı stratejiler kullanabileceğine dair çeşitli hipotezler ortaya atılmıştır. Oransal kodlama (rate coding), zamansal kodlama (temporal coding), popülasyon kodlama (population coding), ayırık kodlama (sparse coding), senkronizasyon kodlama (synchrony coding) hipotezleri bunlardan sadece bir kaçıdır. Sözü edilen bu kodlama mekanizmalarının her birinde nöronların farklı bir strateji izlediği kabul edilmiştir.

Örneğin oransal kodlama hipotezinde bilginin belirli bir zaman dilimi içerisinde oluşan ortalama spayk sayısı ile kodlandığı kabul edilmektedir (Adrian 1926, Eccles 1957, Evarts 1968, Conrad et al. 1974). "Ortalama" kavramı kullanılmasının sebebi, sistemdeki gürültüden dolayı, hayvan deneylerinde aynı sinyalin bir nörona tekrar tekrar uygulanması sonucunda her defasında farklı sayıda spayk kaydedilmiş olmasından dolayıdır. Dolayısıyla, nöronun bilgiyi kodlamak için bu basit istatiksel işlemi gerçekteştirdiği varsayılmaktadır . Omurgalı hayvanların merkezi ve çevresel sinir sisteminde gerçekteştirilen pek çok deneyde , nöronların bu kodlama türünü kullandığına dair ciddi sonuçlar ortaya konmuştur (Tovee and Rolls 1995, London et al 2010). Ancak, son yıllarda sinir sisteminde bilginin çok hızlı iletildiği ve işlendiği gerçegini göz önünde bulunduran bazı nöro bilimciler, tek bir nöronda ortalama spayk sayısına bağlı olarak bilgi işlendiğini varsayan oransal kodlama hipotezinin oldukça yavaş bir algoritma olduğunu savunmuşlardır. Bu nedenle oransal kodlamanın tek bir nöron seviyesinde değil de nöron grupları ölçeğinde gerçekteştirilebileceğini öngören popülasyon kodlama hipotezini geliştirilmiştir (Dayan ve Abbott (2001). Literatürde pek çok çalışmaya konu olmuş oransal ve popülasyon kodlamadan başka, nöro bilimciler arasında yaygın olarak kabul gören bir diğer kodlama türü de zamansal kodlamadır. Bu hipotezde ise nöronların oluşturdukları spayk dizilerindeki her bir spayk zamanlamasının bilgi taşıdığı düşüncesi hakimdir (Abeles 1991). Zamansal strateji, kodlama için büyük bir band genişliği sağlamasının yanında çevresel sinir sistemi ve beyinde bilgi işlemenin çok hızlı bir biçimde

gerçekleşmesi gerekliliğini de desteklemektedir. Oransal kodlamada olduğu gibi literatürde zamansal kodlama hipotezinin de omurgalı ve omurgasız hayvan deneylerinde koku (Laurent and Davidowitz 1994, Laurent et al. 1996), somatosensöryel (Jones et al. 2004, Arabzadeh 2005), görsel (Fuster and Jervey 1982, Meister 1996) ve işitsel (Nagarajan et al. 2002, Gehr et al. 2000) bilgilerin kodlanmasında yeterli olabileceğine dair bulgular elde edilmiştir (Abeles and Lass 1975). Zamansal kodlama bağlamında *ilk-spayk latans kodlama* hipotezi de son yıllardaki deneysel ve teorik sinirbilim araştırmalarında alternatif bir kodlama stratejisi olarak önemli bir yer tutmaktadır. Bu hipoteze göre nöronların aldıkları sinyale karşılık olarak ürettikleri ilk aksiyon potansiyelinin zamanlamasında bilginin çok önemli bir kısmını kodlamış olabileceği düşünülmektedir. Tek bir spayk ile sistemde bilginin işlenebilme stratejisi hem sistemdeki sinyal işleme hızı açısından hem de canlı metabolizmasının enerji verimliliği açısından ilk-spayk latans kodlamanın en dikkat çeken yönleridir. Bu nedenle son dönemde pek çok çalışmada konu edilerek, memelilerin görsel (Reich et al. 2001), işitsel (Furukawa and Middlebrooks 2002) ve somatosensöryel sistemlerinde (Panzeri et al. 2001) bu kodlama stratejisi ile nöronal bilgilerin kodlanabileceğine dair önemli bulgular ortaya atılmıştır.

Ancak yukarıda bir kısmının nöronal bilgileri temsil etme stratejilerinden söz edilen kodlama hipotezlerinin her birisi için nöral sistemdeki gürültü önemli bir problem teşkil etmektedir. Örneğin oransal kodlamada, sistemdeki gürültüden dolayı uyarılara karşı farklı sayılarda spayk oluşturan nöronun istatistiksel bir biçimde kodlama yapması sistemde bilgi iletim hızı bağlamında önemli bir kaybı beraberinde getirmektedir. Gürültünün kodlama üzerindeki etkisini göstermek adına bir diğer çarpıcı örnek zamansal kodlama için de verilebilir. Zamansal kodlamada bir uyarıya karşı nöronların oluşturdukları spayk dizilerindeki hangi spaykların bilgi taşıdığı, hangilerinin gürültü etkisi ile ortaya çıktığının ayırt edilmesi oldukça zordur. Gürültünün etkisi bu kodlama hipotezi üzerinde öyle etkilidir ki, deneysel çalışmalarda tek bir nöronun aynı uyarıya tekrar tekrar maruz kalmasına rağmen her defasında farklı spayk paternleri oluşturduğu gösterilmiştir (Theunissen and Miller 1995, Mainen ve Sejnowski 1995). Yine ilk-spayk latans kodlamada da gürültü uyarılara karşı oluşan ilk aksiyon potansiyelinin zamanlamasında sapmalar meydana getirdiği için önemli bir problem teşkil etmektedir.

Sinir sisteminde bilgi kodlama ve diğer bir çok bilişsel ve duyuşsal mekanizmada önemli etkileri olduğu bilinen nöronal gürültü kaynakları sistemin kompleksliğinden dolayı çok



çeşitlilik arz etmektedir. Nöral gürültü, tek bir hücre seviyesinde gerçekleşebileceği gibi nöron popülasyonlarının birbirleri ile rasgele sinaptik bağlantısallıklarından veya sıcaklık, elektromanyetik girişimler gibi çevresel etkenlerden dolayı da meydana gelebilmektedir. Örneğin tek hücre seviyesinde hücre zarı üzerinde çok sayıda bulunan iyon kanallarının rasgele açılıp kapanması sonucu iyonik iletkenliklerde önemli derecede dalgalanmalar meydana geldiği gerilim kenetleme deneyleri ile ortaya konmuştur. Özellikle hacim ve alan bakımından küçük boyutlu hücrelerde sözü edilen *iyon kanal gürültüsü* nöron hiç bir uyarıya maruz kalmadığı durumda dahi saniyede yüzlerce spayk oluşumuna neden olmaktadır. Öte yandan nöronlar sinir sisteminde rol alırken birbirleri ile etkileşim halindedirler. İleri görüntüleme teknikleri ile yapılan çalışmalarla ortaya atılan sonuçlarda sistemdeki her bir nöronun ortalama  $10^3$  bağlantıya sahip olduğu bilinmektedir. Bu bağlantılarından her birinden sürekli biçimde elektrokimyasal sinyaller alan bir nöron için her girdi bilgi ifade etmeyeceğinden anlamlı girdilerin dışındaki sinyaller nöron için gürültü anlamına gelmektedir. Literatürde *sinaptik arka plan aktivitesi* olarak adlandırılan bu gürültü kaynağı toplam nöronal gürültünün yaklaşık % 80' ini teşkil etmektedir.

Gürültünün sinir sisteminde bilgi işlenimi üzerindeki etkilerinin araştırıldığı pek çok çalışma bulunmakta ve gün geçtikçe yeni sonuçlar rapor edilmektedir. Güncel olarak araştırılan konulardan biri de ilk spayk latans kodlamaya sistemdeki gürültünün etkisinin belirlenmesidir. Bu bağlamda, Pankratova ve arkadaşları (2005a,b) tek bir sinir hücresinin eşik üstü periyodik bir sinyali ilk spayk latansı ile kodlama performansını araştırmışlardır. Yaptıkları çalışmalarda sistemdeki gürültü şiddetinin düşük olduğu durumlarda ilk spaykın zamanlamasının değişmediğini ve ortalama değerden sapmaların (jitter) oldukça küçük olduğunu göstermişlerdir. Sistemdeki gürültü orta şiddette olduğunda latansta ve jitterde önemli derecede bir artış olduğunu (yaklaşık iki kat) ortaya koymuşlardır. Son olarak çok yüksek gürültü varlığında latansın gürültüsüz durumdakinden daha düşük olduğunu ve jitterin yine çok düşük değerler aldığını göstermişlerdir. Aynı periyodik uyarana karşı latansta gürültü etkisi ile meydana gelen bu değişimlerin bilgi kodlama açısından anlamı şu şekilde açıklanmıştır:

- Düşük gürültü seviyelerinde latansta ve jitterde değişim meydana gelmediğinden bilgi sinyali ilk spayk latans kodlama ile tutarlı biçimde kodlanabilir.
- Orta şiddetteki gürültü seviyelerinde ortalama latans ve jitterde meydana gelen artış, sinyalin algılanmasında bir gecikme meydana gelmesinin yanında yüksek jitterden dolayı kodlama etkin bir biçimde yapılamaz.

- Yüksek gürültü seviyelerinde ortalama latansın düşük değerler alması ve jitterin de gürültüsüz durumdaki değerlere yakın seviyelerde olması sinyalin daha hızlı işlenmesi ve kodlamanın etkin biçimde gerçekleşmesi anlamına gelmektedir.

Gürültü seviyesine bağlı latans dinamiklerinde meydana gelen bu rezonans benzeri davranışı Pankratova ve arkadaşları (2005a,b) *gürültü ile gecikmeli bozulma* (Noise-Delayed Decay) fenomeni olarak adlandırmışlardır. Hodgkin-Huxley (HH) ve Fitzhugh-Nagumo nöron modelleri ile gerçekleştirdikleri hesaplamalı çalışmalarda sistemdeki gürültü Beyaz Gauss gürültüsü yaklaşımı ile basit bir şekilde modellenmiştir. Dolayısıyla, NDD fiziksel fenomenini ortaya çıkaran biyolojik ayrıntılardan söz edilememiştir. Bu bağlamda, Özer ve arkadaşları (2009) yukarıdaki çalışmaları NDD ile membran alanını (yani iyon kanal gürültüsünü) ilişkilendirme imkanı sağlayan biyofiziksel olarak daha gerçekçi gürültü modeli kullanarak yeniden gerçekleştirmişler ve NDD etkisinin iyon kanallarının stokastik davranışlarına bağlı olarak ortaya çıktığını göstermişlerdir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada ise NDD' nin sinaptik girdilerdeki tutarsız spayk iletimine bağlı olarak ortaya çıkabileceği de belirtilmiştir (Uzuntarla et al. 2012). NDD fenomenini ayrıca popülasyon seviyesinde de araştırılmış, ağ topolojilerinin ve sinaptik bağlantı gücünün NDD fenomeni üzerindeki etkileri ortaya konmuştur (Özer and Uzuntarla 2008, Uzuntarla et al. 2013). Bu çalışmalarda NDD etkisinin popülasyon topolojileri ve sinaptik bağlantı gücü ile kontrol edilebileceği gösterilmiştir.

NDD fenomeninden başka, son dönemde gürültünün nöron dinamikleri üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışma alanlarından biri de körtikal nöronlardaki spayk trenlerinin düzensizliğidir. *In-vitro* ve *in-vivo* pek çok deneysel çalışma ile beynin dinlenme veya aktivite durumunda ortaya konan bu düzensiz ateşleme paternlerinin nedeni ve fonksiyonu henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Literatürde, spayk ateşleme düzensizliğinin beynin bilgi işleminde kolaylaştırıcı bir fonksiyonu olduğunu savunan çalışmaların yanında bu durumun parazitik bir etki yaparak bilgi işlemede bir dezavantaj oluşturduğu görüşü de hakimdir. Düzensiz ateşlemelerin kaynağının araştırıldığı çalışmalarda ise temelde nöronal gürültüye neden olan çok çeşitli biyofiziksel etkenlerden söz edilmiştir. Örneğin ekzitatif ve inhibitif sinaptik girdilerin balans durumu (Softky and Koch, 1993; Holt et al., 1996; Shadlen and Newsome, 1998), sinaptik girdilerdeki korelasyon ve senkronizasyon (Salinas ve Sejnowski 2000, Özer et al. 2007; Stevens and Zador, 1996), iyon kanallarının stokastik açılıp-kapanmaları (Chow and White, 1996), potasyum iyonik akımlarının hızlı inaktivasyonu

(Stiefel et al. 2014) ve patlama türünde ateşlemeler (Rowat and Greenwood 2011) literatürde ortaya konmuş biyofiziksel etkenler arasında sayılabilir. Ancak gerek deneysel gerekse teorik sinirbilim araştırmacıları arasında henüz düzensiz kortikal ateşlemelerin kaynağının gerçekten ne olabileceği hakkında tam bir konsensüs sağlanamamıştır.

Bu tez çalışmasında, yukarıda sözü edilen ve son zamanlarda güncel olarak sinirbilim alanında çalışılan NDD fenomeni ve kortikal spayk ateşleme düzensizliği olmak üzere iki ayrı konuda araştırmalar yapılmıştır. Her iki alanda bugüne değin yapılan çalışmalarda gürültüyü meydana getiren biyofiziksel argümanlar ortaya konmaya çalışılmış olsa da sinaptik girdilerdeki dinamik mekanizmalar göz ardı edilmiştir. Bu çalışmalarda sistemdeki gürültünün yaklaşık %80' ini oluşturan arkaplan aktivitesi ya da ağdaki haberleşme modellenirken sinaps modellenmesinde statik bir yaklaşım kullanılmıştır. Sinapsların statik olarak ele alınmış olmasından kasıt, sinyal iletiminde rol oynan pek çok elektrokimyasal olayların ihmal edilerek, sinaptik iletkenliğin sabit bir rezistivite ile modellenmesidir. Böyle bir yaklaşım NDD fenomeninin ve düzensiz kortikal ateşlemelerin ortaya çıkmasında sinaptik mekanizmaları göz ardı etmektedir. Oysa elektriksel sinaptik iletkenlik sinaps üzerinden bilgi iletimi esnasında değişiklik göstermekte ve bu değişim literatürde *sinaptik plastisite* olarak anılmaktadır. Sinaptik iletkenlikte meydana gelen değişim saniyeler ve dakikalar kadar kısa vadede olabileceği gibi (Kısa-dönem sinaptik plastisite), saatler, aylar ve hatta yıllar kadar sürebilecek uzun vade sürelerde de gerçekleşebilir (Uzun-dönem sinaptik plastisite). Uzun-dönem sinaptik plastisite, yaşanan tecrübeler, çevresel etkenler, beslenme alışkanlıkları gibi faktörler sonucu meydana gelmektedir. Beynin, öğrenme ve depolama gibi üst düzey fonksiyonlarını uzun-dönem sinaptik plastisite ile gerçekleştirdiği hipotezi oldukça yaygındır. Öte yandan kısa-dönemli sinaptik plastisite ise sinaps üzerinden gerçekleşen spayk iletim yoğunluğunun artması ile meydana gelen elektriksel iletkenlik değişimleridir. Şöyle ki, presinaptik nöronda aktivite arttığında (yoğun spayk iletimi durumu) postsinaptik nöron tarafına iletilmek istenen her spayka karşı farklı genliklerde tepki oluşmaktadır. Deneysel çalışmalarla elde edilmiş olan bu farklı tepkiler göstermektedir ki sinaptik iletkenlik kısa-dönemli sürelerde aktiviteye bağlı olarak değişmektedir (Tsodyks and Markram 1997). Kısa-dönemli sinaptik plastisitenin en etkili formları sinaptik depresyon ve sinaptik fasilitasyondur. Kısa-dönem sinaptik plastisitenin merkezi ve motor sinir sisteminde meydana gelen bir çok kompleks mekanizmadaki rolü bugüne kadar gerçekleştirilen deneysel araştırmalarla gösterilmiştir. Örneğin; insan işitme sisteminde sesin lokalizasyonunda (Cook et al. 2003), ses şiddetinin kodlanmasında (MacLeod 2011), beynin dikkat seçiciliğinde (Abbott et al. 1997),

görsel kortekste (Ramoia and Sur 1996) ve korteksteki nöronların spayk aktivitesinde (Hansel and Mato 2013) önemli etkilerinin olduğu ortaya konmuştur.

Bu tez çalışmasında da kısa-dönem sinaptik plastisitenin NDD fenomeninin ortaya çıkmasında ve kortikal düzensiz spayk aktivitesi üzerindeki etkileri araştırılacaktır. Sözü edilen her iki araştırma alanına bir başka biyolojik gerçeklik bağlamında katkılar sunulması amaçlanmaktadır. Ortaya konan tez çalışmasının organizasyonu aşağıda verilmiştir:

Bölüm 2’de sinir sisteminin en temel elemanı olan nöronların fizyolojik yapıları hakkında bilgiler verilmiştir. Devamında aksiyon potansiyeli oluşumu ve nöronların diğer nöronlarla olan bağlantı noktaları: sinapslar ayrıntılı olarak ele alınarak sinaptik plastisite mekanizmalarının nasıl gerçekleştiğinden bahsedilmiştir. Son olarak ise nöronal gürültü kaynakları üzerinde durulmuştur.

Bölüm 3’de NDD fenomeni araştırmalarında kullanılacak olan Hodgkin-Huxley ve kortikal düzensiz spayk aktivitesi incelemelerinde kullanılan Topla ve Ateşle (Integrate and Fire, IF) matematiksel nöron modellerinden bahsedilmiştir. Ayrıca bu bölümde Tsodyks ve Markram tarafından önerilen kısa-dönem sinaptik plastisite modeli tanıtılmıştır. Devamında ise araştırmalarda kullanılan istatistiksel yöntemler hakkında detaylı bilgiler verilmiştir.

Bölüm 4’de “NDD fenomeninin ortaya çıkmasına kısa-dönem sinaptik plastisite neden oluyor olabilir mi?” sorusunun cevabı araştırılmıştır. Bu bağlamda sinaptik iletimde depresyon ve fasilasyon mekanizmalarına ait parametreler sistematik olarak değiştirilerek NDD etkisi gözlemlenmiştir.

Bölüm 5’de kortikal düzensiz spayk aktivitesinin oluşumunda kısa-dönem sinaptik plastisitenin rolü ile dinamik ateşleme eşiği birlikte değerlendirilerek spayk trenlerinin istatistikleri araştırılmıştır. Düzensiz ateşlemelerin elde edilebileceği plastisite parametre aralığı belirlenmeye çalışılmıştır.

Bölüm 6’da ise bu tez çalışmasında elde edilen sonuçlar özetlenerek tartışılmış ve yeni çalışmalar için önerilerde bulunulmuştur.



## BÖLÜM 2

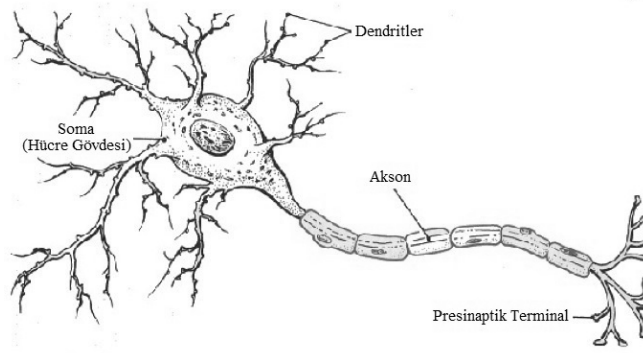
### NÖRONUN TEMEL BİYOFİZİKSEL YAPITAŞLARI

Bu bölümde nöronların morfolojileri ve elektriksel özellikleri, aksiyon potansiyeli (spayk) oluşumunun iyonik mekanizmaları, kimyasal ve elektriksel sinaptik iletim, sinaptik plastisite ve son olarak nöronal gürültü kaynakları hakkında bilgiler verilmiştir.

#### 2.1 MORFOLOJİ

Sinir sisteminin en temel fonksiyonel birimi olan nöronların şekilleri ve uzunlukları buldukları yere göre farklılıklar göstermektedir. Örneğin, merkezi sinir sistemi içerisindeki nöronlar mikrometre mertebelerinde kısa iken, çevresel sinir sistemi nöronlarının uzunluğu bir veya iki metreye kadar ulaşabilir (Johnston et al 1995, Kandel et al 2000).

Elektrokimyasal bilgi iletiminden sorumlu olan nöronlar; Şekil 2.1’de görüldüğü gibi soma (hücre gövdesi), dendritler, akson ve presinaptik terminaller (veya telodendritler) olmak üzere dört kısımdan oluşur.



Şekil 2.1 Tipik bir nöronun temel bileşenleri (Carlson 1992’den değiştirilerek).

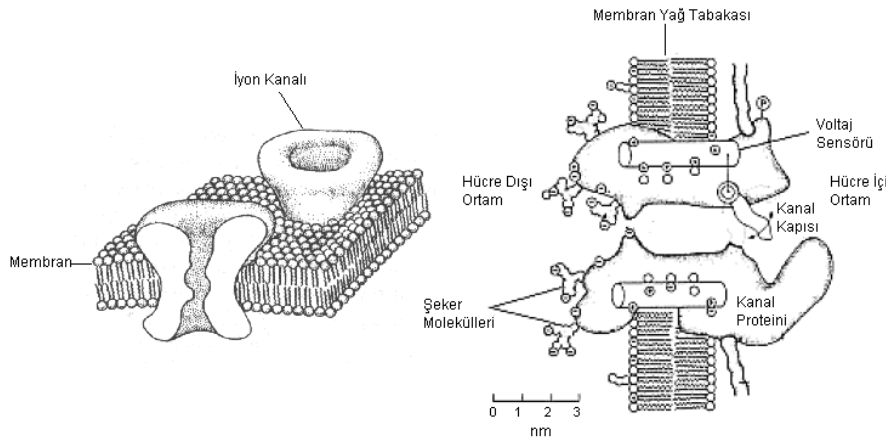
Soma (hücre gövdesi) DNA, RNA ve mitokondri gibi moleküler yapıları barındıran hücrenin ana bölgesidir. Somadan dallanarak çıkan kısa ve çok sayıda uzantıyı oluşturan kısımlar dendritler olarak adlandırılır. Bu uzantılar, diğer nöronlardan gelen iletileri alırlar ve somaya

iletirler. Dendritlerden somaya iletilen bilgiler burada değerlendirilerek tek bir kablo görünümündeki aksonlar aracılığı ile hedef nöronlara iletim sağlanır.

## 2.2 HÜCRE MEMBRANI, İYONLAR VE İYON KANALLARI

Hücre membranı (zarı) tüm prokaryot ve ökaryot hücrelerin stoplazmasını çevreleyen, çift katlı yağ tabakası (fosfolipid), protein molekülleri ve karbonhidrat içeren ve hücreyi dış ortamdan ayıran bir yapıdır (Gobley 1846a, 1846b, Hille 1992). Hücre içi ve hücre dışı arasındaki biyoelektriksel ve elektrokimyasal olaylar (aktif taşıma, pasif taşıma, difüzyon, endositoz, ekzositoz vb.) bu seçici geçirgen hücre zarı (membranı) üzerinden gerçekleşir. Hücre zarındaki çift lipid tabakası, suda çözülmüş iyon ve moleküllerin geçişine engel olurken, zar tabakası üzerinde yer alan gömülü iyon kanalları ile elektriksel veya çevredeki kimyasal değişikliklerle iyonların geçişleri sağlanır.

İyon kanalları farklı iyon türleri için özelleşmiştir. Tabaka üzerinde homojen olmayacak şekilde dağılan iyon kanalları gerilim bağımlı (voltage-dependent) (Strasberg and De Felice 1993), nörotransmitter bağımlı (ligand-dependent) (Zhou et al. 2001) ve mekaniksel olarak (Weiss 1996) açılıp kapanarak iyonların geçişlerini sağlarlar. Şekil 2.2’de hücre membranının genel görünümü ve örnek olarak gerilim kontrollü iyon kanalının yapısı verilmiştir.



Şekil 2.2 Hücre zarı ve gerilim kontrollü iyon kanalının yapısı (Hille 1992’den değiştirilerek).

Hücrede meydana gelen elektriksel aktivitelerin gerçekleşmesinde rol oynayan birçok pozitif ve negatif yüklü iyon vardır (sodyum ( $\text{Na}^+$ ), potasyum ( $\text{K}^+$ ), kalsiyum ( $\text{Ca}^{++}$ ), klor ( $\text{Cl}^-$ ) vb). Bunların hücre içi ve dışındaki dağılımları homojen değildir. Örneğin elektriksel

potansiyelin oluşumunda diğer iyon türlerinden daha fazla etkiye sahip olan potasyum ( $K^+$ ) konsantrasyonu hücre içerisinde dış ortama göre otuz kat daha fazladır (Hille, 1992).

### 2.3 MEMBRAN POTANSİYELİ

Canlı hücrelerini intrasellüler ve ekstrasellüler ortam olmak üzere ikiye ayıran membranın membranının iç yüzeyinde negatif yükler, dış yüzeyinde ise pozitif yükler daha fazla bulunmaktadır (Hille 1992). Hücre membranının iki yüzeyindeki bu konsantrasyon farkından dolayı bir membran potansiyeli meydana gelir. Membran potansiyeli hücre içi potansiyeli ile hücre dışı potansiyeli farkı olarak tanımlanmaktadır ( $V_m = V_{iç} - V_{dış}$ ). Herhangi bir uyartım almayan nöronun membran potansiyeli negatifken, sabit bir değer almaktadır. Bu potansiyel fark ‘dinlenim potansiyeli’ olarak isimlendirilir ve  $-40$  mV ile  $-90$  mV arasında değişmektedir.

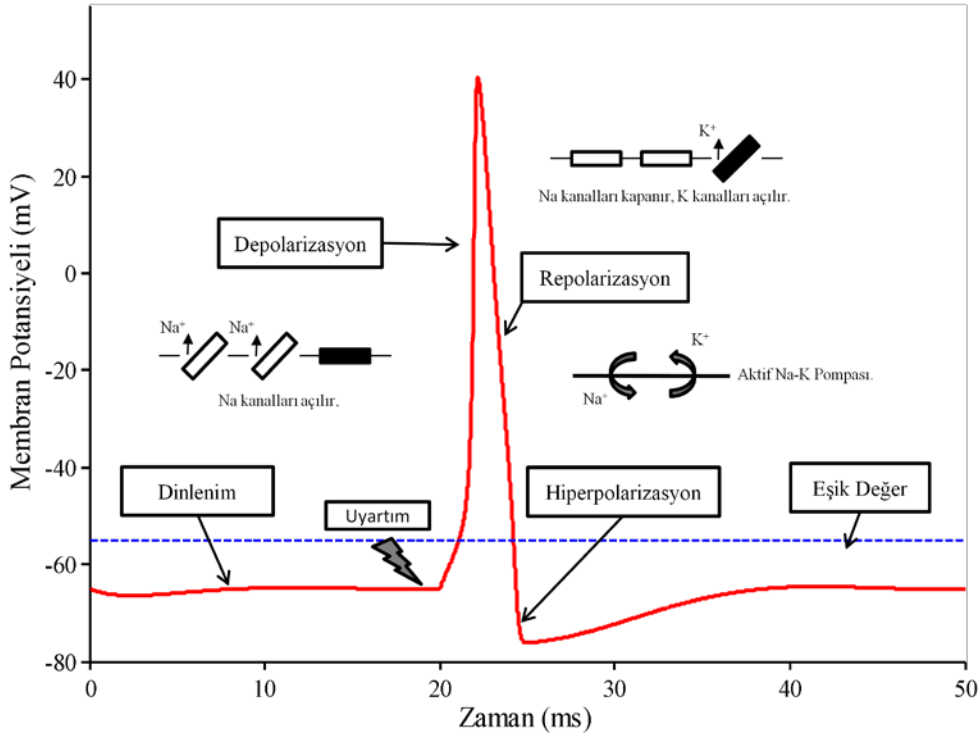
### 2.4 AKSİYON POTANSİYELİ

Uyarılabilir sinir hücrelerinde, membranın elektriksel potansiyeli bazı durumlarda ani ve hızlı değişimler gösterebilir. Bu hızlı değişimler, “ateşleme”, “aksiyon potansiyeli” ya da “spayk” olarak adlandırılmaktadır. Yapılan deneysel çalışmalar göstermiştir ki uyartım şiddeti belirli bir değere ulaşmadıkça aksiyon potansiyeli oluşmaz. Hücrenin aksiyon potansiyeli üretebilmesi için ulaşması gereken potansiyel değerine ateşleme eşiği ya da eşik değer denir. Nöronun, eşik voltaj değerine ulaşmasını sağlayacak minimum uyartım şiddetinin altındaki uyarılar spayk oluşturamazlar. Bu değer üstündeki uyarılar ise ne kadar şiddette olursa olsun aynı genlik ve şekle sahip spayk oluşmasına neden olmaktadır (Ya hep ya hiç yasası) (Cannon 1924). Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda hücrenin fiziksel, kimyasal veya elektriksel olarak uyarılması ile meydana gelen aksiyon potansiyelinin oluşumunu sağlayan mekanizma hücre zarının daha çok sodyum ve potasyum iyonlarına olan iletkenliklerindeki ani değişimlerdir (Curtis and Cole 1940, Hodgkin and Katz 1949).

Tipik bir aksiyon potansiyeli Şekil 2.3’de görüldüğü gibi dinlenim evresi, depolarizasyon evresi, repolarizasyon evresi ve hiperpolarizasyon evresi olmak üzere dört farklı evreden oluşur. Uyarılabilir hücrede aksiyon potansiyeli oluşmasının ardından belirli bir süre boyunca hücre yeni uyartımlara cevap veremez. Bu süre esnasında uyartımın genliğinin çok yüksek olması hücrede yeni bir aksiyon potansiyeli oluşturmaz. Hücrenin yeni uyarılara tamamen



cevapsız olduğu bu dönem Mutlak Refraktör Periyot (Absolute Refractory Period) olarak bilinir (Koch 1999).



Şekil 2.3 Tipik bir aksiyon potansiyelinin evreleri.

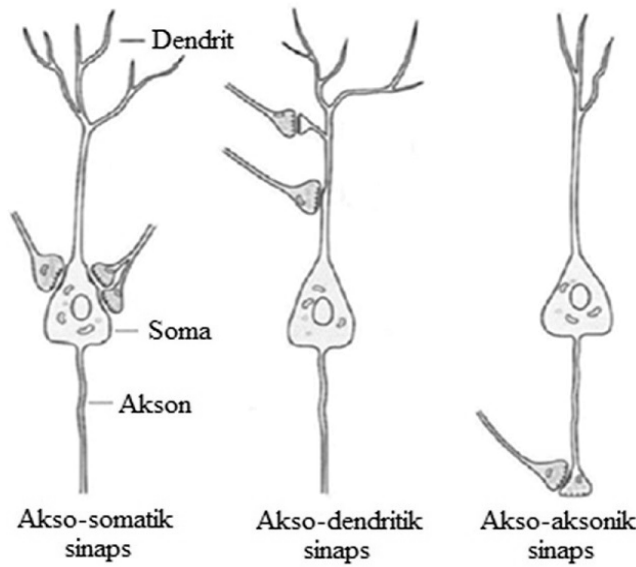
Hücre membranında yer alan farklı yapıdaki iyon kanalları aksiyon potansiyelinde yer alan 4 evrenin oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Hücre zarının içerisinde dışa oranla daha negatif olduğu dinlenme durumundaki bir hücrede, hücre içindeki sodyum iyon yoğunluğu hücre dışına göre daha az seviyede olup membran potansiyeli yaklaşık -65mV seviyelerindedir. Hücre dinlenme halindeyken eşik değer ya da üzerinde uygulanan bir uyartım ile uyarıldığında membran üzerinde yer alan sodyum kanalları açılır ve sodyum iyonlarının hücre içine geçişi sağlanır. -65 mV olan membran potansiyeli milisaniyeler içerisinde değişerek yaklaşık 40mV lar seviyesine ulaşır. Hücre membran potansiyelinin negatif seviyeden pozitif hale geldiği bu evre depolarizasyon evresi olarak adlandırılır. Depolarizasyon evresinin ardından sodyum iyon kanalları kapanır ve potasyum iyon kanalları açılarak hücre zarının potasyum iyonlarına karşı geçirgenliği artar ve bu iyonlarının hücre dışına çıkışı sağlanır. Böylelikle hücre zarı tekrar negatif yüklenir, membran potansiyeli düşer. Bu evre de repolarizasyon olarak adlandırılır. Hiperpolarizasyon evresinde ise membran potansiyeli dinlenme durumundaki değerinden daha düşük gerilim seviyelerine

düşmektedir. Daha sonra ise aktif taşıma sistemi (sodyum-potasyum pompası) ile hücre içinde fazla bulunan sodyum iyonlarının hücre dışına, hücre dışında fazla bulunan potasyum iyonlarının hücre içine taşınarak hücrenin tekrardan dinlenim durumuna geçmesi sağlanır (Birman vd. 2001, Hodgkin and Huxley 1952, Johnston and Wu 1995).

## 2.5 SİNAPSLAR

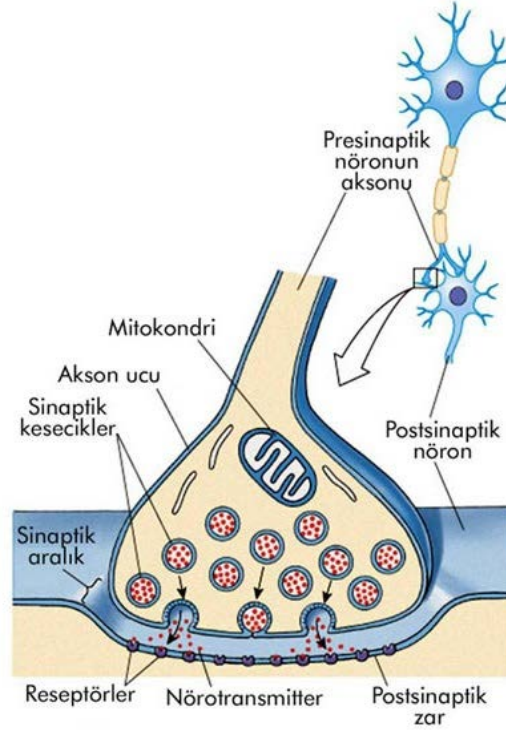
Nöronlar bilgiyi işleme ve iletme görevlerini yerine getirirken sistemdeki diğer nöronlarla etkileşim halindedirler. Bu etkileşim “sinaps” olarak bilinen özel yapılar aracılığı ile gerçekleştirilir. Tipik bir nöron yaklaşık  $10^3$  adet sinaptik bağlantıya sahiptir (Kandel et al. 2000). İnsan beyinde yaklaşık  $10^{12}$  nöron olduğu düşünülürse; sadece beyinde yaklaşık  $10^{15}$  adet sinaptik bağlantının varlığından söz edilebilir.

Sinapslar birbirleriyle temas halinde oldukları kısımlarına göre isimlendirilebilir. Sinapsların çoğu bir hücrenin aksonunun karşı hücrenin dendriti üzerinde sonlandığı kısımlarda bulunur ve bu tip sinapslar akso-dendritik olarak adlandırılır. Bazı sinapslar ise bir aksonun karşı hücrenin gövdesi üzerinde sonlandığı kısımlarda yer alır ve akso-somatik sinaps olarak bilinir. Daha nadir biçimde rastlanan bir diğer sinaptik bağlantı türü ise aksonun karşı nöronun aksonu üzerinde bağlantı yapması sonucu oluşan akso-aksonik sinaps denir (Pinault et al. 1997). Şekil 2.4’te farklı tipteki sinaptik bağlantı şekilleri verilmiştir.



Şekil 2.4 Farklı tipteki sinaps bağlantı şekilleri.

Sinaps bağlantılarında bilgiyi (spayk) gönderen kısım "presinaptik nöron" ve bilgiyi alan kısım ise "postsinaptik nöron" olarak adlandırılır. Presinaptik tarafta içleri nörotransmitter olarak adlandırılan proteinler ile dolu sinaptik veziküller ve bol mitokondri yer alır. İki membran arasındaki aralık sinaps boşluğu olarak tanımlanır. Postsinaptik nöron membranı üzerinde reseptörler yer alır. Şekil 2.5'te sinaptik bir bağlantı genel hatları ile gösterilmektedir.



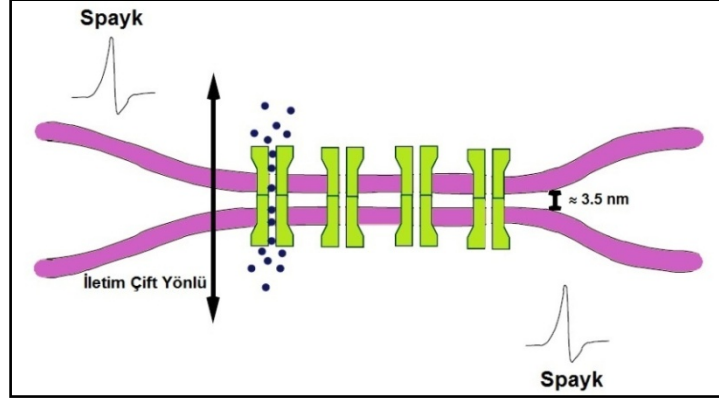
Şekil 2.5 Akson-dentrit bir sinaptik bağlantı ve bileşenlerin gösterimi.

Günümüz görüntüleme ve elektrofizyoloji teknikleri ile yapılan deneysel çalışmalarda iletim mekanizmaları açısından iki tür sinaps tespit edilmiştir. Bunlar; elektriksel ve kimyasal sinapslardır.

### 2.5.1 Elektriksel Sinapslar

Tüm sinir sisteminde sayıca az olan elektriksel sinapslarda presinaptik ve postsinaptik nöronlar arası uzaklık yaklaşık 3.5nm kadardır (Kandel et al. 2000). Nöronlar arasındaki iletişim, aralarında kurulan köprülü ya da tünel kavşak (gap junction) olarak adlandırılan kanallar aracılığıyla olur. Bu kanallar her iki hücrenin sitoplazmalarını neredeyse birbirine değecek kadar yakın hale getirir. Bu nedenle bu tür sinapslarda spayk iletimi elektriksel atlamalarla çok hızlı bir biçimde, çift yönlü olarak gerçekleşir. İletimin hızlı olmasından

dolayı sinir sisteminin refleks ile ilgili bölgelerinde (beyin sapı, retina ve serebral korteks ve düz kaslar) bu tip sinapslara daha sık rastlanır. Şekil 2.6’da elektriksel sinapsın genel hatları gösterilmiştir.

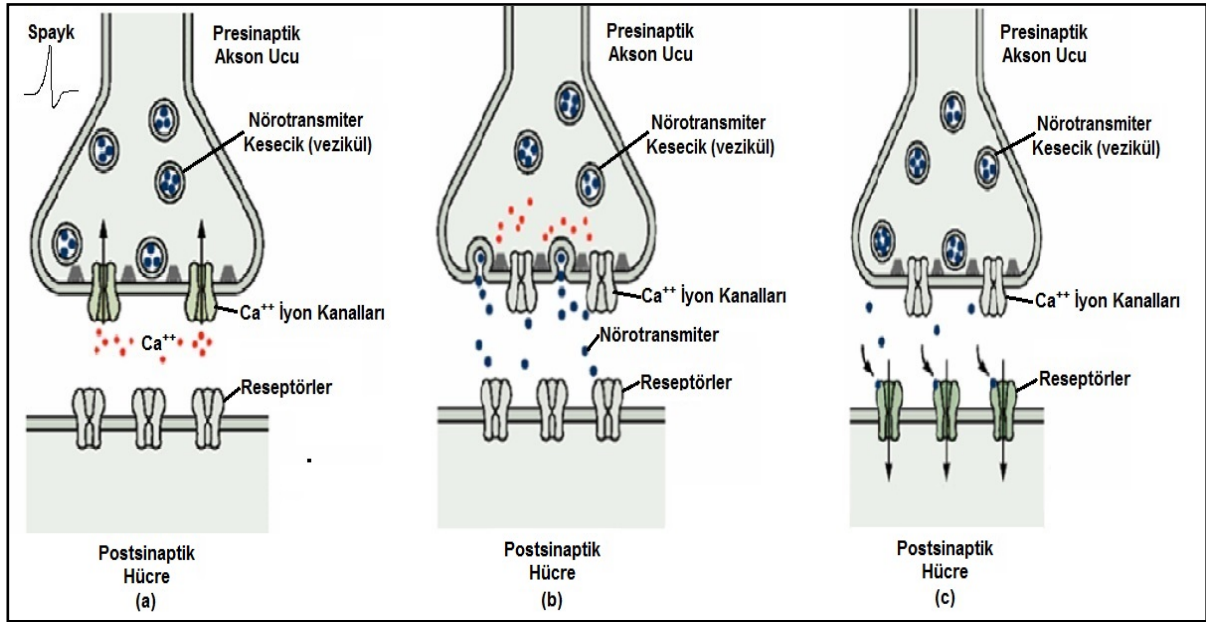


Şekil 2.6 Elektriksel sinapsların fizyolojik yapısı.

### 2.5.2 Kimyasal Sinapslar

Kimyasal sinapslarda elektriksel sinapsların aksine presinaptik ve postsinaptik nöronlar arasında fiziksel bir bağlantı bulunmaz. Bu aralık yaklaşık olarak 20~40nm genişliğinde olup sinaptik boşluk olarak adlandırılır (Hormuzdi et al. 2004). Kimyasal sinapslarda nöronlar arası iletim mekanizması elektriksel sinapslara nazaran daha karmaşıktır. Şekil 2.8’de aşamaları ile şematize edilen bu kompleks spayk iletim mekanizması genel hatları ile şu şekilde gerçekleşir. Presinaptik hücrede oluşan bir spayk hücre gövdesi boyunca ilerleyerek akson ucunun depolarizasyonuna neden olur. Akson terminalinin depolarizasyonu ile burada bulunan  $Ca^{++}$  iyon kanalları açılarak presinaptik hücre içerisine  $Ca^{++}$  iyonlarının girişi sağlanır (Şekil 2.7a). Presinaptik nöron içerisine alınan  $Ca^{++}$  iyonları, içerisinde nörotransmitter moleküller bulunan kesecik (vezikül) membranlarının eriyerek presinaptik membran ile kaynaşmasını sağlar. Böylece veziküler içerisinde yer alan nörotransmitter moleküller presinaptik membrandan ekzositoz aracılığı ile sinaps boşluğuna aktarılır (Şekil 2.7b). Nörotransmitter moleküller, sinaps boşluğunu dolduran hücreler arası sıvı içerisinde difüzyon ile yayılarak postsinaptik nöronun membranı üzerinde bulunan reseptörlere kadar ulaşır. Burada bulunan reseptörlerden (AMPA, NDMA, GABAa, GABAb vb.) hangileri nörotransmitter moleküle duyarlı ise ilgili reseptör kanalları açılarak moleküller postsinaptik hücre içerisine girer (Şekil 2.7c). Eğer presinaptik nöron tarafından ekzitator (uyarıcı kimyasal molekül) bir nörotransmitter salınmış ise, postsinaptik nöron tarafında hücre dışı

ortamdan içeriye  $\text{Na}^+$  ve  $\text{Ca}^{++}$  iyonlarının alınmasını sağlar (postsinaptik nöron membranı üzerinde bulunan iyon kanalları aracılığı ile).



Şekil 2.7 Kimyasal sinaptik iletimde meydana gelen elektrokimyasal olayların gösterimi.

Dolayısıyla, postsinaptik hücre içi elektriksel potansiyel bu katyonların etkisi ile artar ve postsinaptik nöron membranının depolarizasyonu (voltajın ani yükselişi) gerçekleşerek spayk iletilmiş olur. Öte yandan eğer presinaptik nöron tarafından sinaptik boşluğa inhibitör (bastırıcı) nörotransmitter moleküller salınmış ise, postsinaptik nöron tarafında bu moleküller  $\text{K}^+$  iyonlarının hücre dışına atılmasını sağlar. Bu durumda da, hücre içi elektriksel potansiyel düşeceğinden postsinaptik nöronun membran geriliminde bir hiperpolarizasyon (voltajın hızlı düşmesi) meydana gelerek spayk iletimi gerçekleşmiş olur. Nöronların salgıladığı nörotransmitterlerin ekzitator veya inhibitor olması rastlantısal değil, her birinin karakteristik birer özelliğidir. Son olarak, presinaptik ve postsinaptik nöron arasında bulunan sinapta bu elektrokimyasal olaylar gerçekleşirken, presinaptik nöron tarafında ekzositoz ile kaybedilen veziküllerin yenileri de sentezlenmektedir. Çünkü nöronun spayk iletimi için kaynaklarını tamamlaması gerekir ki başka bir spayk iletiminde görevini yerine getirebilsin (Alberts et al. 2002, Vander et al. 1990).

### **2.5.3 Sinaptik Plastisite**

Sinaptik plastisite, sinaps boşluğunda gerçekleşen çeşitli elektrokimyasal olaylara bağlı olarak sinapsın elektriksel iletkenliğinde (1/elektriksel direnç) meydana gelen değişimdir. Sinaptik iletkenlikte meydana gelen değişim saniyeler ve dakikalar kadar kısa vadede olabileceği gibi, saatler, aylar ve hatta yıllar kadar sürebilecek uzun vade sürelerde de gerçekleşebilir (Bear and Malenka 1994, Bertram et al 1996, Zador and Dobrunz 1997, Abbott and Regehr 2004).

#### **2.5.3.1 Uzun-dönem Sinaptik Plastisite**

Uzun-dönem sinaptik plastisite, yaşanan tecrübeler, çevresel etkenler, beslenme alışkanlıkları gibi faktörler sonucu meydana gelmektedir. Beynin, öğrenme ve depolama gibi üst düzey fonksiyonlarını uzun-dönem sinaptik plastisite ile gerçekleştirdiği hipotezi oldukça yaygındır ve nörobilimciler tarafından kuvvetle desteklenmektedir (Bear and Malenka 1994). Bu hipotez hakkında *in vitro* (Bliss and Collingridge 1993, Malenka and Nicoll 1999, Lynch 2004) ve *in vivo* (Gruart et al. 2006) olarak yapılan birçok deneysel çalışma literatürde yerini almıştır.

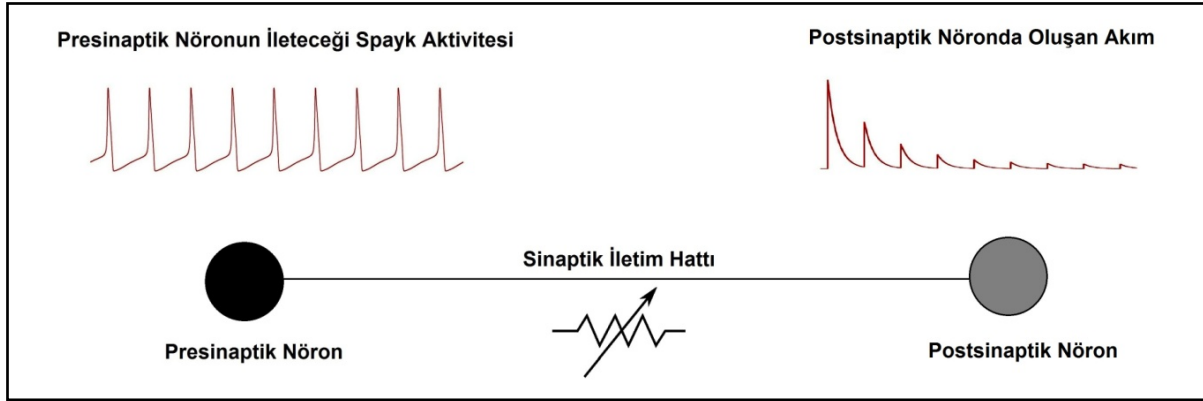
#### **2.5.3.2 Kısa-dönem Sinaptik Plastisite**

Kısa-dönemli sinaptik plastisite sinaps üzerinden gerçekleşen spayk iletim yoğunluğunun artması ile meydana gelen elektriksel iletkenlik değişimleridir. Şöyle ki, presinaptik nöronda aktivite arttığında (yoğun spayk iletimi durumu) postsinaptik nöron tarafına iletilmek istenen her spayka karşı farklı genliklerde tepki oluşmaktadır. Deneysel çalışmalarla elde edilmiş olan bu farklı tepkiler göstermektedir ki sinaptik iletkenlik kısa-dönemli sürelerde aktiviteye bağlı olarak değişmektedir (Tsodyks ve Markram 1997, Song et al. 2000, Abbott and Nelson 2000). Kısa-dönemli sinaptik plastisitenin en etkili formları sinaptik depresyon ve sinaptik fasilitasyondur.

##### **2.5.3.2.1 Kısa-dönem Sinaptik Depresyon**

Kısa-dönem sinaptik depresyon, sinaps üzerinden yoğun spayk iletimi durumunda postsinaptik nöronun ardı ardına gelen spayklara karşı tepkisinin giderek azalmasıdır (Zador and Dobrunz 1997, Abbott et al. 1997). Bunun nedeni spaykları gönderen presinaptik

nörondaki nörotransmitter maddenin sınırlı miktarda olmasıdır. Daha önce de bahsedildiği gibi, presinaptik nöron hedef nörona iletmek istediği her bir spayk için rezervlerinde bulunan veziküler keseciklerin bir kısmını sinaps boşluğuna nörotransmitter molekül salmak için kaybetmektedir. Kimyasal sinapsta elektrokimyasal reaksiyonlar gerçekleşirken, presinaptik nöron kaybettiği veziküllerin yerine yenilerini sentezleme işlemine devam eder. Ancak, bu bir süreçtir ve aynı miktarda vezikülleri üretmek belirli bir sürede gerçekleşebilir. Presinaptik nöronun iletmeye gereken spaykların sayısı artması durumunda, sentezlenen veziküllerin miktarı harcananların sayısını karşılayamaz. Dolayısıyla, her bir spayk için giderek azalan miktarlarda nörotransmitter madde sinaps boşluğuna salınmış olur. Bu durum spayk iletim hattının elektriksel iletkenliğini düşürür. Buna bağlı olarak da postsinaptik nöronun gönderilen spayklara karşı cevabı giderek zayıflar. Bu olaya *sinapsın yorulması* veya *sinaptik depresyon* adı verilir (Zador and Dobrunz 1997, Abbott et al. 1997). Şekil 2.8’de sinaptik depresyonun iki nöronun haberleşmesindeki rolü şematize edilmiştir. Şekilde görüldüğü gibi hattın iletkenliği geleneksel anlayışın tersine sabit olmayıp, tıpkı bir reosta karakteristiğindedir. Depresyona bağlı iletkenlik değişiminden dolayı, iletilen spaykların genlikleri aynı olmasına rağmen postsinaptik nöronda oluşan akımlar giderek azalmaktadır.

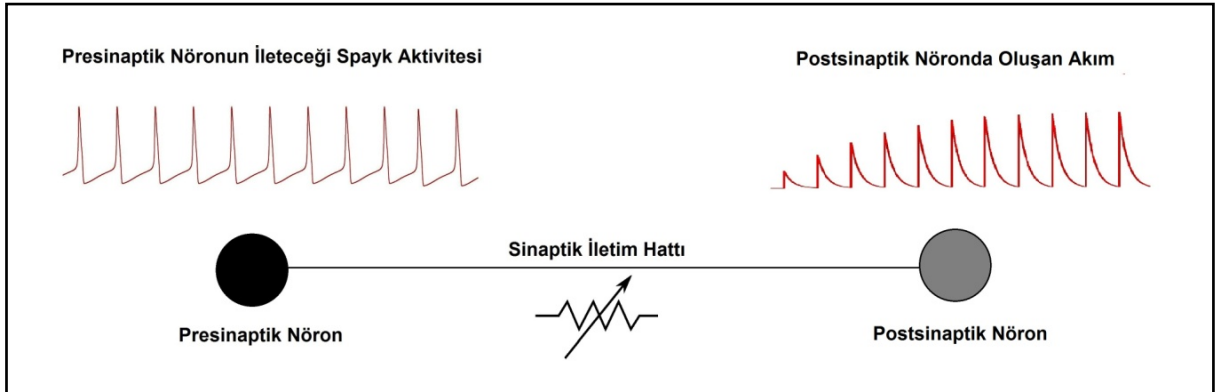


Şekil 2.8 İki nöron arasında gerçekleşen haberleşmede kısa-dönem sinaptik depresyonun etkisi.

### 2.5.3.2.2 Kısa-dönem Sinaptik Fasilitasyon

Kısa dönem sinaptik fasilitasyonda ise depresyondaki durumun tam tersi bir davranış söz konusudur. Yani presinaptik nöron tarafında yüksek frekanslı spayk iletimi söz konusu olduğunda, postsinaptik nöronun cevabının giderek artış göstermesi kısa-dönemli sinaptik fasilitasyon olarak adlandırılır (Bertram et al 1996). Bu sinaptik iyileştirme mekanizmasının altında yatan biyofiziksel neden presinaptik nöron tarafındaki  $Ca^{++}$  iyon konsantrasyonu

dinamikleridir. Presinaptik nöron aksonuna spayk ulaşır, buradaki elektriksel potansiyel arttığında  $Ca^{++}$  iyonlarının hücre içine alındığı daha önce belirtilmiştir. Alınan bu iyonların bir kısmı veziküllerin ekzositoz yapmasını sağlarken, diğer kısmı ise presinaptik hücre içerisinde kalmaya devam eder. Presinaptik aksona ikinci bir spayk geldiğinde ise tekrar ilgili iyon kanalları açılıp hücre içerisine  $Ca^{++}$  iyonlarının girmesi sağlanır. Bu durumda hücre içerisindeki  $Ca^{++}$  konsantrasyonu bir önceki spaykın iletildiği durumdan daha fazla hale gelecektir. Artan  $Ca^{++}$  konsantrasyonu ekzositoz yapabilecek veziküllerin sayısını arttıracak ve dolayısıyla sinaps boşluğuna aktarılan nörotransmitter molekül miktarı da artacaktır. Sinaps boşluğundaki nörotransmitter molekül zenginliğinden dolayı postsinaptik nöronun cevabı bir önceki spayk iletimine göre artış gösterecektir (Tsodyks et al., 1998). Şekil 2.9’da iki nöronun haberleşmesinde kısa-dönem sinaptik fasilitasyonun etkisi gösterilmiştir. Şekilde görüldüğü gibi iletilen spaykların elektriksel karakteristikleri aynı olmasına rağmen, sinaptik fasilitasyondan dolayı postsinaptik nöronda oluşan akım genlikleri giderek artıp daha sonra saturasyona uğramaktadır.



Şekil 2.9 İki nöron arasında gerçekleşen haberleşmede kısa-dönem sinaptik fasilitasyonun etkisi.

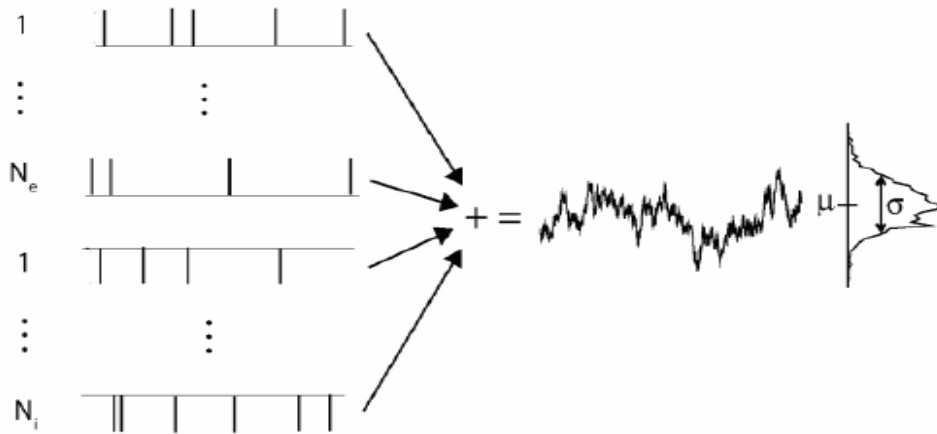
## 2.6 NÖRONAL GÜRÜLTÜ

Nöral sistemlerde de diğer fiziksel sistemlerde olduğu gibi birçok gürültü kaynağı bulunmaktadır. Bu gürültü kaynakları sinir sisteminin kompleks yapısından çeşitlilik göstermektedir. Nöral gürültü, tek bir hücre seviyesinde meydana gelebileceği gibi nöron popülasyonlarının birbirleri ile rasgele sinaptik bağlantısallıklarından veya sıcaklık, elektromanyetik girişimler gibi çevresel etkenlerden dolayı da gerçekleşebilmektedir. Tek hücre seviyesinde membran üzerinde yer alan çok sayıda iyon kapı parçacıklarının açılıp kapanması rasgele gerçekleşmektedir ve bu rasgelelik nöronal bilgi iletiminde bir gürültü



etkisi oluşturmaktadır. Bahsedilen iyon kanal gürültüsü ile nöron herhangi bir uyartıma maruz kalmamasına rağmen ateşlemeler yapabilmektedir.

Sinir sisteminde farklı ağ yapılarında bulunan nöronların bilgiyi aldıkları nöron dışında bağlantı halinde oldukları diğer nöronlardan da girdi almaktadır. Bu bağlantılarından her birinden sürekli biçimde elektrokimyasal sinyaller alan bir nöron için bu girdiler bilgi ifade etmez. Bilgi ifade etmeyen girdilerin dışındaki sinyaller nöron için gürültü anlamına gelmektedir. Literatürde sinaptik arka plan aktivitesi olarak adlandırılan bu gürültü kaynağı toplam nöronal gürültünün yaklaşık % 80'ini teşkil etmektedir. Biyofiziksel açıdan daha gerçekçi bir yaklaşım açısından bu tez çalışmasında gürültü kaynağı olarak sinaptik arka-plan aktivitesi kullanılmıştır. Bahsedilen sinaptik arka plan gürültüsünün oluşumu Şekil 2.10'da verilmiştir.



Şekil 2.10 Nöronun bağlı olduğu  $N_e$  adet uyarıcı ve  $N_i$  adet kısıtlayıcı nöronlardan gelen girdiler ile oluşan  $\mu$  ortalamalı ve  $\sigma$  standart sapmalı sinaptik arka plan gürültüsünün oluşumu (Uzuntarla 2011).

## BÖLÜM 3

### MODEL VE YÖNTEM

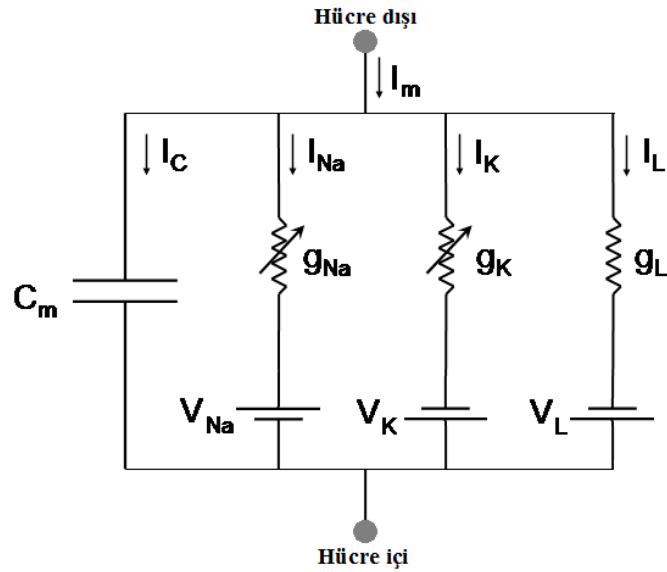
Bu tez çalışmasında ele alınan nöral sistemi modellemek için Topla ve Ateşle (Integrate and Fire, IF) matematiksel nöron modeli (Lapicque 1907) ile iyonik akımlar ve iletkenliğe dayalı olan Hodgkin- Huxley (HH) matematiksel nöron modeli (Hodgkin and Huxley 1952) kullanılacaktır. Bu bölümde HH ve IF nöron modellerinde yer alan diferansiyel denklemler ve bu denklemlerin biyofiziksel anlamlarından söz edilecektir. Ayrıca, sinaptik bağlantıların modellenmesinde kullanılan Misha Tsodyks ve Henry Markram tarafından önerilen dinamik sinaps modeli (Tsodyks and Markram 1997) de ele alınacaktır. Son kısımda ise, tez çalışmasında kullanılan nöronal sinyal analiz ve işleme yöntemleri üzerinde durulacaktır.

### 3.1 ÇALIŞMADA KULLANILAN NÖRON MODELLERİ

#### 3.1.1 Hodgkin-Huxley Nöron Modeli

Alan Lloyd Hodgkin ve Andrew Fielding Huxley tarafından mürekkep balığı dev aksonu üzerinde yapılan deneysel çalışmalar modern sinir-bilim dünyasına büyük katkılar sağlamıştır. Hodgkin ve Huxley (1952) bu deneylerin sonuçlarına dayanarak bir sinir hücresinin uyarılması ile aksiyon potansiyelinin oluşumu ve iletilmesi esnasında hücre membranında meydana gelen elektriksel ve kimsayal değişimleri deterministik diferensiyel denklemler ile tanımlayan bir matematiksel model geliştirmişlerdir (Hodgkin and Huxley 1952). HH nöron modelinde zar yüzeyinde yer alan mikroskobik sodyum ve potasyum iyon kanal iletkenliklerinin ortalama etkisi ile bu iyon kanallarına ait makroskobik iletkenlikler tanımlanmıştır. Ayrıca membran elektriksel gerilimine bağlı olarak açık ya da kapalı durumda olan iyon kanalları ile iyon kanal iletkenlik değişimleri modele entegre edilmiştir. Şekil 3.1 HH modelinin elektriksel eşdeğer devresi olarak değerlendirilmektedir. Devrede  $C_m$  membran kapasitansını göstermektedir. Sodyum, potasyum ve kaçak iyon iletkenlikleri sırasıyla  $g_{Na}$ ,

$g_K$  ve  $g_L$  değişken dirençleri ile ifade edilirken bunlara seri  $V_{Na}$ ,  $V_K$  ve  $V_L$  bataryaları ile de bu iyonların denge potansiyelleri tanımlanmıştır.



Şekil 3.1 Hodgkin-Huxley nöron modelinde hücre zarının elektriksel eşdeğer devresi.

Şekil 3.1'deki elektriksel eşdeğer devreye Kirşof akım yasası uygulandığında, membran akımının, iyonik akımlar ile kapasitör üzerinden geçen akımların toplamı olduğu görülür:

$$I_m(V_m, t) = I_{iyon}(V_m, t) + I_C(V_m, t) \quad (3.1a)$$

$$I_m(V_m, t) = I_{Na}(V_m, t) + I_K(V_m, t) + I_L(V_m, t) + C_m \frac{dV_m}{dt} \quad (3.1b)$$

Burada  $C_m$  hücre membranının kapasitansını,  $V_m$  membran potansiyelini göstermektedir.  $I_{Na}$  ve  $I_K$  sırasıyla membran üzerinden geçen sodyum ve potasyum iyonik akımlarını ifade etmektedir.  $I_L$  ise membran üzerinden akan diğer iyonik akımların toplamını gösteren kaçak (leak) akımlardır. Modelde sodyum ve potasyum haricindeki diğer akımların bireysel olarak elektriksel potansiyeli değiştirmedeği gözlemlendiğinden, tüm bu akımların toplam etkisi ortak alınmıştır. Bahsedilen iyon akımları aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır:

$$I_{Na}(t) = g_{Na}(V_m, t)(V_m(t) - V_{Na}) \quad (3.2a)$$

$$I_K(t) = g_K(V_m, t)(V_m(t) - V_K) \quad (3.2b)$$

$$I_L(t) = g_L(V_m(t) - V_L) \quad (3.2c)$$

Sodyum ve potasyum iyon kanalları iletkenlikleri  $g_{Na}$  ve  $g_K$  membran potansiyeline bağlı olarak değişim gösterirken, kaçak iyonlara ait iletkenlik  $g_L$  sabit bir değerdedir. Gerilim kontrollü sodyum ve potasyum iyonik kanal iletkenlikleri sırasıyla aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır (Hodgkin-Huxley 1952):

$$g_{Na}(t) = g_{Na}^{maks} m^3 h \quad (3.3a)$$

$$g_K(t) = g_K^{maks} n^4 \quad (3.3b)$$

Burada  $g_{Na}^{maks}$  ve  $g_K^{maks}$  sırasıyla sodyum ve potasyum iyon kanallarının maksimum iletkenlik değeridir. Yani, membran üzerinde bulunan ve hücre içerisi ile dışarıyı arasındaki iyon geçişlerini sağlayan sodyum ve potasyum kanallarının tümü açık olduğunda, membranın bu iyonlara karşı göstereceği makroskobik elektriksel iletkenliğidir. Hodgkin-Huxley (1952) nöron modelinde potasyum iyon kanalının iletkenliğini dört özdeş kapı ile modellenmiştir. Eğer bir kapının açık olma olasılığı  $n$  ise, potasyum kanalının açık olma olasılığı eşitlikte de görüldüğü üzere  $n^4$  olarak ifade edilir. Sodyum iyon kanalının açık olma olasılığını belirleyen üç adet aktivasyon ve bir adet inaktivasyon kapısı olduğu kabul edilmektedir.  $m$  aktivasyon kapısının açık olma olasılığı,  $h$  ise inaktivasyon kapısının açık olma olasılığı olarak gösterilirse sodyum iyon kanalının açık olma olasılığı eşitlikte de görüldüğü gibi  $m^3 h$  olarak ifade edilir. Bu durumda sodyum ve potasyum iyonik akımları (Hodgkin-Huxley 1952):

$$I_{Na} = g_{Na}^{maks} m^3 h (V_m - V_{Na}) \quad (3.4a)$$

$$I_K = g_K^{maks} n^4 (V_m - V_K) \quad (3.4b)$$

Denklemleri ile ifade edilir. Elde edilen iyonik akımlar, eşitlikte yerine yazıldığı takdirde hücre membranının elektriksel potansiyelinin zamanla değişimi aşağıda verilen diferansiyel denklem ile tanımlanır:

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = g_{Na}^{maks} m^3 h (V_{Na} - V_m(t)) + g_K^{maks} n^4 (V_K - V_m(t)) + g_L (V_L - V_m(t)) + I_{inj}(t) \quad (3.5)$$

Eşitlikte yer alan  $I_{inj}$  ( $\mu A/cm^2$ ) ise nörona dışarıdan enjekte edilebilecek akımı ifade etmektedir. Bu akım, elektrofizyolojik bir deneyde elektrotlarla hücreye verilen uyartım (bilgi) sinyali olarak düşünülebilir. İyon kanallarının kinetiklerini modellemede kullanılan  $m$ ,  $n$  ve  $h$  parametrelerinin zamanla değişimleri birer diferansiyel denklem ile ifade edilmektedir:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V_m)(1 - m) - \beta_m(V_m)m \quad (3.6a)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V_m)(1 - n) - \beta_n(V_m)n \quad (3.6b)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V_m)(1 - h) - \beta_h(V_m)h \quad (3.6c)$$

Eşitliklerin her birinde görülen  $\alpha_x(V_m)$  ( $x = m, n, h$ ) terimleri iyon kanal kapılarının kapalı durumdan açık duruma;  $\beta_x(V_m)$  ( $x = m, n, h$ ) ise açık durumdan kapalı duruma geçişini belirleyen hız fonksiyonlarıdır. Yani bir kapının aktivasyona veya inaktivasyona geçme hızını ifade etmektedirler. Bu hız fonksiyonları membranın elektriksel potansiyeline bağlı olarak değişim gösterirler ve deneysel çalışmalarla elde edilen verilerle aşağıdaki gibi tanımlanmışlardır:

$$\alpha_m(V_m) = \frac{0.1(25-V_m)}{-1+e^{(25-V_m)/10}}; \quad \beta_m(V_m) = 4e^{(-V_m/18)} \quad (3.7a)$$

$$\alpha_h(V_m) = 0.07e^{(-V_m/20)} \quad ; \quad \beta_h(V_m) = \frac{1}{1+e^{(30-V_m)/10}} \quad (3.7b)$$

$$\alpha_n(V_m) = \frac{0.01(10-V_m)}{-1+e^{(10-V_m)/10}} \quad ; \quad \beta_n(V_m) = 0.125e^{(-V_m/80)} \quad (3.7c)$$

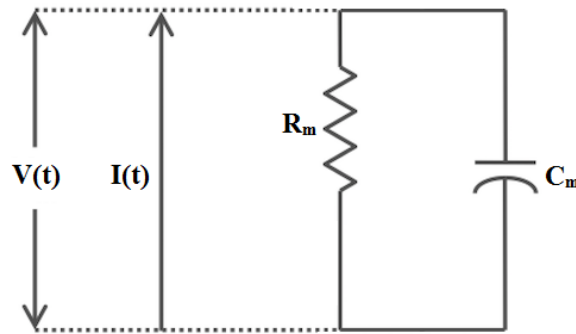
Sonuç olarak yukarıda verilen ve toplam 4 denklem takımından oluşan sistem tek bölmeli bir nöron membranı için HH nöron modelidir. Deneysel verilerle elde edilmiş ve bu çalışmada da kullanılan model parametreleri Tablo 3.1’de verilmiştir (Hodgkin and Huxley 1952).

Tablo 3.1 HH nöron modeliparametre değerleri (Hodgkin and Huxley 1952).

Zar kapasitansı	$C_m = 1\mu\text{F}/\text{cm}^2$
$\text{Na}^+$ İyonları Dinlenme Potansiyeli	$V_{Na} = 115\text{mV}$
$\text{K}^+$ İyonları Dinlenme Potansiyeli	$V_K = -12\text{mV}$
Kaçak İyonlar Dinlenme Potansiyeli	$V_L = 10.6\text{mV}$
Maksimum Na kanal iletkenliği	$g_{Na}^{maks} = 120 \text{ mS}/\text{cm}^2$
Maksimum K kanal iletkenliği	$g_K^{maks} = 36 \text{ mS}/\text{cm}^2$
Kaçak İletkenlik	$g_L = 0.3 \text{ mS}/\text{cm}^2$

### 3.1.2 Topla ve Ateşle (Integrate and Fire, IF) Nöron Modeli

Hodgkin-Huxley modeli gibi iyonik iletkenlik üzerine kurulu modellerin yanında nöronal sistemin davranışlarını incelemek amacı ile hem daha az hesaplama hem de daha az işlem yüküne sahip modeller de kullanılmaktadır. Nöronal kodlama ve nöron popülasyonları üzerine yapılan çalışmalarda bu modellerden en çok kullanılanı topla ve ateşle (Integrate-and-Fire, IF) nöron modelidir (Lapicque 1907, Tucewell 1988, Koch, 1999). Bu modelde nöron basit bir eşik (threshold) elemanı olarak ele alınmıştır. Şekil 3.2 de IF nöron modelinin elektriksel eşdeğer devresi verilmiştir.



Şekil 3.2 Integrate-and-Fire (IF) nöron modeli elektriksel eşdeğer devresi.

Şekil 3.2’te  $R_m$  ve  $C_m$  sırasıyla toplam membran direncini ve membran kapasitansını temsil ederken,  $V(t)$  membran potansiyelini ve  $I(t)$  ise nörona etki eden tüm hücresel uyarımları göstermektedir. IF nöron modelinde membran potansiyelinin zamansal değişimi:

$$\tau_m \frac{dV(t)}{dt} = -V(t) + R_m I(t) \quad (3.8)$$

ile ifade edilmektedir. Eşitlikte yer alan  $\tau_m$  *membran zaman sabiti* olarak tanımlanır ve  $\tau_m = C_m R_m$  şeklinde ifade edilir. Membran zaman sabitinin biyofiziksel anlamı, uygulanan uyartıma karşı verilen cevabın süresi olarak tanımlanmıştır (Neher and Marty 1982).

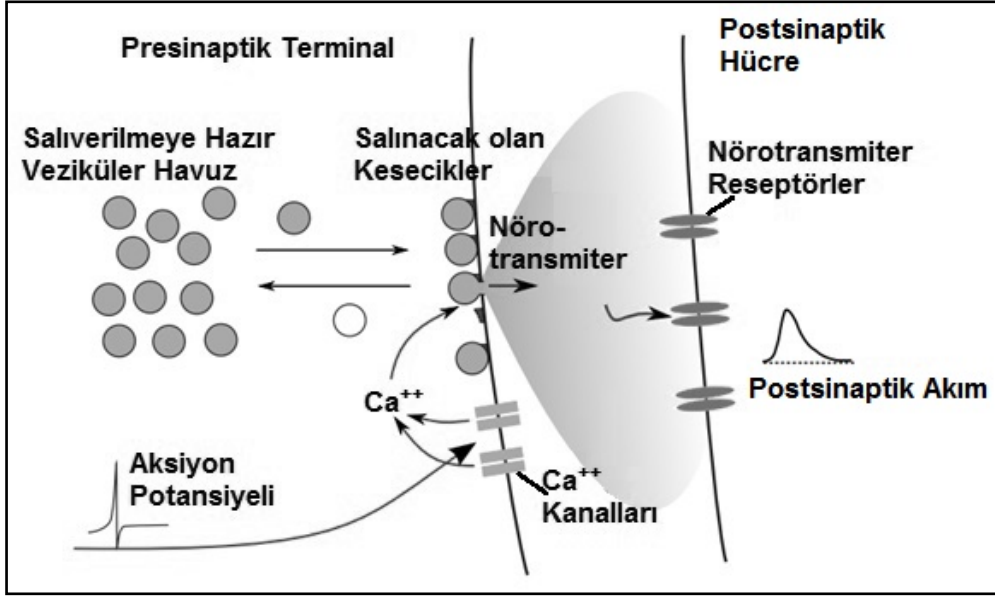
Geleneksel IF nöron modelinde  $V(t)$  değeri, belirli bir eşik seviyesine ( $\theta$ ) ulaştığında nöron bir spayk üretmiş olur ve membran potansiyeli resetlenir. Bu tez çalışmasında kullanılacak olan IF nöron modelinde sabit eşik değerinin yanında zamanla değişkenlik gösteren eşik değeri de kullanılmıştır. Dinamik eşik kavramını IF nöron dinamiklerine entegre etmek için aşağıdaki eşitlik kullanılmıştır (Mejias and Torres 2011):

$$\tau_\theta \frac{d\theta(t)}{dt} = -\theta(t) + \delta + R_m I(t) \quad (3.9)$$

Eşitlikte yer alan  $\tau_\theta$  eşik değer zaman sabitini,  $\delta$  ise dinamik eşik değer mekanizması sabiti anlamına gelmektedir. Denklemden de anlaşılacağı üzere ateşleme eşik değeri  $\theta(t)$ , yaklaşık olarak membran potansiyeli değerine ( $V \equiv R_m I(t)$ ), dolayısıyla akım  $I(t)$  değerine bağlı olarak değişim göstermektedir. Eşik değeri gösterdiği bu dinamik özelliğinden dolayı, sinir bilimciler tarafından adaptif eşik değer olarak adlandırılır (Azouz and Gray 2003, Fricker et al. 1999).

### 3.1.3 Tsodyks & Markram Dinamik Sinaps Modeli

Misha Tsodyks ve Henry Markram tarafından neo-kortikal piramidal nöronlar üzerindeki yapılan deneysel çalışmada nöronlar arası kısa dönem sinaptik plastisite dinamik bir model ile açıklanmıştır (Tsodyks and Markram 1997). Modeldeki matematiksel ifadelerin biyofiziksel karşılıkları Şekil 3.3'te verilen presinaptik ve postsinaptik nöronlar arasında gösterilmiştir.



Şekil 3.3 Dinamik sinaps modelinde yer alan matematiksel ifadelerin biyofiziksel karşılıklarını gösteren iki nöron ve aralarındaki sinaps boşluğu (Hennig 2008'den değiştirilerek).

Tsodyks & Markram dinamik sinaps modelinde, spayk iletimi esnasında sinaptik kaynakların (nörotransmitter) zamana bağlı konsantrasyon değişimleri aşağıdaki diferensiyel denklem takımıyla ifade edilir (Tsodyks and Markram 1997; Tsodyks et al. 1998):

$$\frac{dx(t)}{dt} = \frac{z(t)}{\tau_{rec}} - u(t)x(t)\delta(t - t_{spayk}) \quad (3.10a)$$

$$\frac{dy(t)}{dt} = -\frac{y(t)}{\tau_{in}} + u(t)x(t)\delta(t - t_{spayk}) \quad (3.10b)$$

$$\frac{dz(t)}{dt} = \frac{y(t)}{\tau_{in}} - \frac{z(t)}{\tau_{rec}} \quad (3.10c)$$

Bu diferensiyel denklem takımında yer alan  $x(t)$ ,  $y(t)$ ,  $z(t)$  sırasıyla yenilenen (kurtarılan), aktif olan ve inaktif olan nörotransmitter madde oranlarını temsil etmektedir. Daha açık ifade etmek gerekirse  $x(t)$  salıvermeye hazır havuzda (SHH) bulunan nörotransmitter madde oranını,  $y(t)$  postsinaptik hücrede yer alan reseptörlere bağlanan nörotransmitter madde oranını belirtmektedir (Şekil 3.3) (Mejias and Torres 2011).  $z(t)$  ise modelde normalizasyonu sağlamak için yardımcı değişken (nicelik) olarak kullanılmaktadır.  $\tau_{rec}$  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.  $\tau_{in}$  ise postsinaptik nöronda yer alan reseptörlerin inaktif olma süresini belirten zaman sabitidir. Eşitliklerdeki Dirac Delta ( $\delta$ ) fonksiyonunun içerisindeki  $t_{spayk}$  zamanı, presinaptik nöron tarafına iletilmek istenen spaykın ulaşma zamanıdır. Modelde, kısa-dönem sinaptik depresyon mekanizmasını tanımlarken salınacak nörotransmitter madde oranı  $u(t) = U_{SE}$  alınarak sabit kabul edilir.  $U_{SE}$ ; presinaptik nörona bir spayk geldiğinde salınacak olan maksimum nörotransmitter madde oranını belirtmektedir (Mejias and Torres 2011).

Kısa-dönem sinaptik fasilitasyon mekanizmasında ise yukarıdaki denklemlere ek olarak sinaps boşluğuna salınan maksimum nörotransmitter miktarı  $u(t)$  sabit olarak kabul edilmez (Tsodyks et al. 1998). Bunun aksinine,  $u(t)$ ; presinaptik nöron tarafında hücre dışından stoplazma sıvısına  $Ca^{++}$  iyonlarının girişiyle artan nörotransmitter miktarını ifade edecek biçimde aşağıdaki eşitlik ile ifade edilir:

$$\frac{du(t)}{dt} = -\frac{U_{SE} - u(t)}{\tau_{fac}} + U_{SE}[1 - u(t)]\delta(t - t_{spayk}) \quad (3.11)$$

Sinaps üzerinden spayk iletimi olmadığı durumda  $u(t)$  değişkeni, minimum değeri olan  $U_{SE}$  'ye kadar tipik zaman sabiti  $\tau_{fac}$  değişkenine bağlı olarak azalma eğilimindedir. Presinaptik nörona bir spayk ulaştığında  $\delta(t - t_{spayk}) \neq 0$  olacağından  $u(t)$  değişkeni artış gösterecektir ki bu da fasilitasyon mekanizmasının Denklem 3.11 ile modele entegre edildiğini göstermektedir.

Yukarıda nörotransmitter konsantrasyonları cinsinden ifade edilen dinamik sinaps modelinde postsinaptik nöron tarafına aktarılan sinaptik akım, iletimde aktif olan nörotransmitterlerin oranından ( $y(t)$ ) faydalanarak:

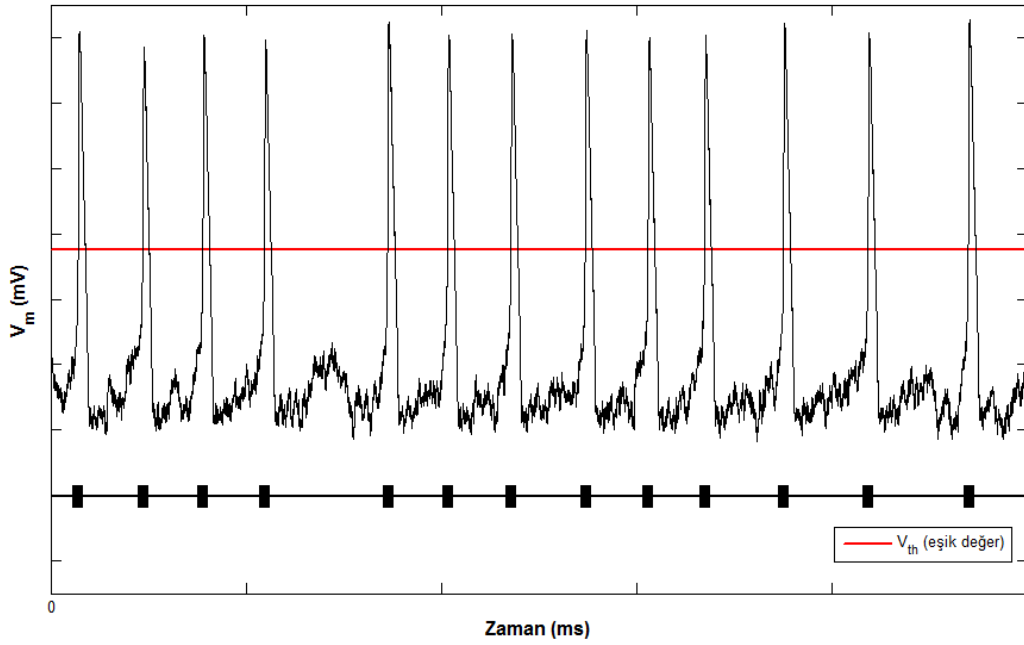
$$I_{syn}(t) = A_{SE}y(t) \quad (3.12)$$

eşitliği ile hesaplanmaktadır. Burada  $A_{SE}$ ; bir spaykın iletiminde presinaptik nörondaki tüm nörotransmitterlerin salınımı sonucu postsinaptik nörona aktarılan maksimum akım miktarını göstermektedir (Mejias 2009).

## 3.2 YÖNTEMLER

### 3.2.1 Ateşleme Zamanı Tespiti

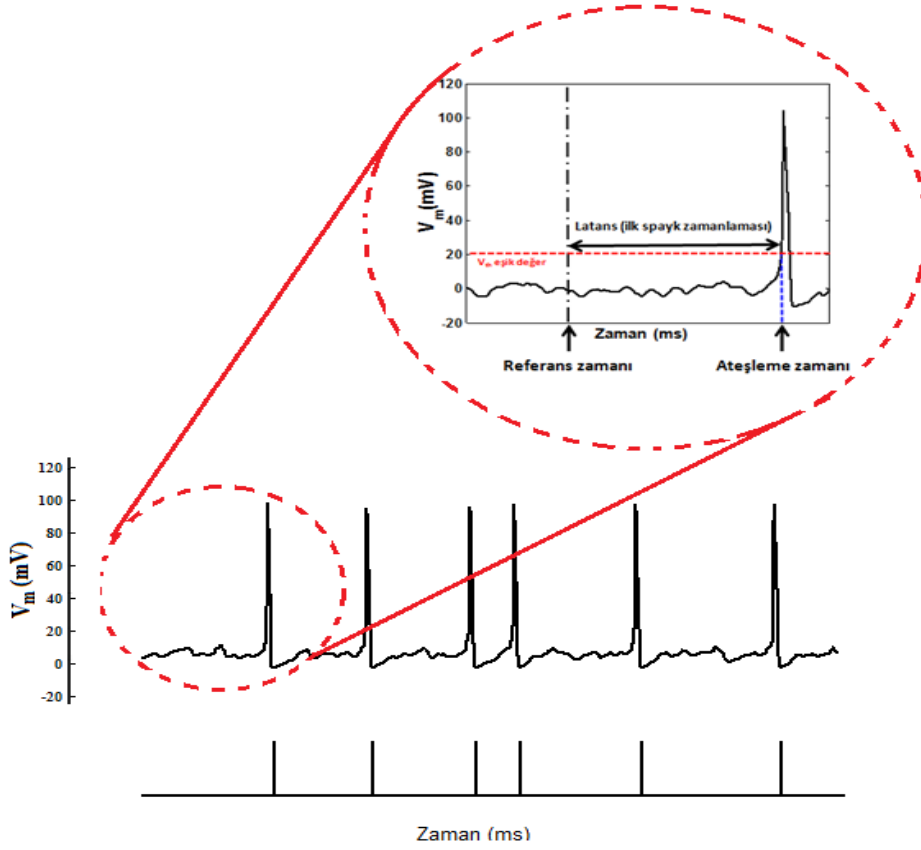
Çalışmada kullanılan HH ve IF nöron modellerinde spaykların oluşum zamanlarını belirlemek için membran potansiyelinin belirli bir eşik seviyesini ( $V_{th}$ ) geçtiği zamanlar kaydedilmiştir. Nöronun membran potansiyeli ( $V_m$ ) ateşleme anında çok hızlı bir şekilde yükseldiğinden eşik değerinin seçimi sonuçları çok fazla değiştirmemektedir (Schmid et al. 2004). Tek bir nöronun membran potansiyelinden ateşleme zamanlamalarının tespit edilmesi Şekil 3.4'te gösterilmiştir.



Şekil 3.4 Ateşleme anlarının tespit edilmesi.

### 3.2.2 Ortalama Latans ve Jitter Sürelerinin Hesaplanması

Dördüncü bölümde NDD fenomeni üzerine araştırmalar gerçekleştirilirken eşik üstü periyodik uyartıma karşı oluşan latans sürelerinin ortalaması ve jitteri hesaplanacaktır. Bu istatistiklerin hesaplanması ile ilgili bilgiler aşağıda verilmiştir.



Şekil 3.5 İlk spayk zamanlaması kavramı.

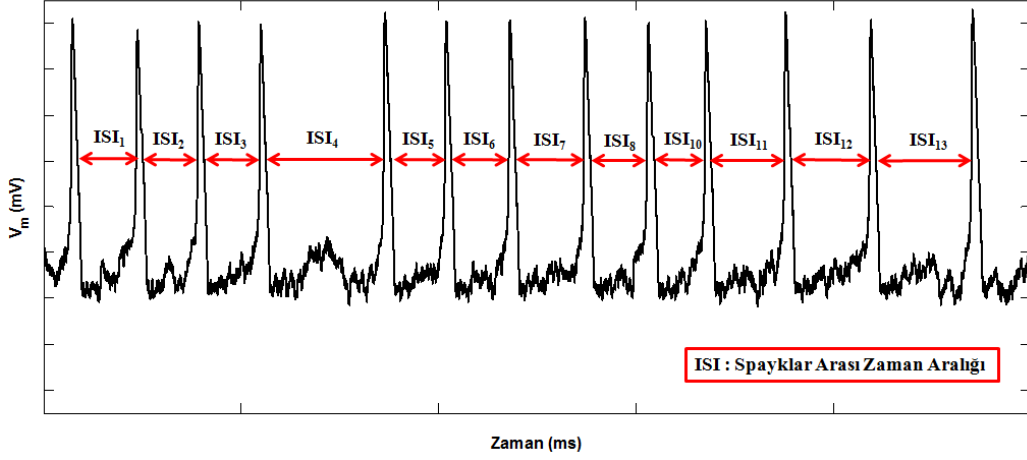
Uyaran sinyale maruz kalmış nöronda uyartımın verildiği andan (referans anı) spayk oluşmasına kadar geçen süre *latans (gecikme) süresi* olarak tanımlanır. Şekil 3.5'te latans kavramı şematik olarak gösterilmiştir. Tek bir nöron seviyesinde latans dinamiklerinin nasıl değiştiğini incelemek için, N defa yapılan gerçeklemlerden elde edilen ilk spayk oluşum zamanlarının ortalaması alınarak hesaplanan ortalama latans ( $\langle t \rangle$ ) parametresi kullanılmıştır. Ayrıca denemelerde elde edilen ortalama latansların standart sapması ( $\sigma_L$ ) da göz önünde bulundurulmuştur. Ortalama latans ve jitterin bulunmasında kullanılan eşitlikler aşağıda verilmiştir:

$$\langle t \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N t_i \quad (3.13)$$

$$\sigma_L = \sqrt{\langle t^2 \rangle - \langle t \rangle^2} \quad (3.14)$$

Eşitlikte yer alan;  $t_i$  i. denemedeki ilk spaykın oluşum zamanını göstermektedir.

### 3.2.3 Spayk Treni Düzenliliğinin Ölçümü (CV)



Şekil 3.6 Spayklar arası zaman aralığı gösterimi.

Tez çalışmasının beşinci bölümünde belirli bir gürültü altında ateşlemeler yapan postsinaptik nöronun düzensizliğinin altında yatan sinaptik etkiler incelenmiştir. Oluşan spayk treninin düzenliliğinin ölçüsü olarak, Şekil 3.6'da şematik olarak gösterilen spayklar arası zaman aralığının (ISI: Inter Spike Interval) varyansının, spayklar arası zaman aralığının beklenen değerine oranı diğer bir deyişle varyasyon katsayısı (CV: Coefficient of Variation) hesaplanmıştır. M adet spayk barındıran bir spayk treni için CV hesabı şu şekilde yapılmaktadır (Hanggi et al. 2002):

$$CV = \frac{\sqrt{\langle ISI^2 \rangle - \langle ISI \rangle^2}}{\langle ISI \rangle} \quad (3.15)$$

Burada  $\langle ISI \rangle = \lim_{M \rightarrow \infty} \sum_{i=1}^{M-1} \frac{(t_{i+1} - t_i)}{M}$  ve  $\langle ISI^2 \rangle = \lim_{M \rightarrow \infty} \sum_{i=1}^{M-1} \frac{(t_{i+1} - t_i)^2}{M}$  sırasıyla ortalama spayklar arası zaman aralığını ve spayklar arası zaman aralığının karesel ortalama değerini göstermektedir.  $t_i$  ise spayk trenindeki  $i$ . spaykın oluşum anını temsil etmektedir.

### 3.2.4 Ateşleme oranlarının Hesaplanması

Tez çalışmasının beşinci bölümünde presinaptik nöronun girdilerinden kaynaklı arka-plan aktivitesi ile ateşlemeler yapan postsinaptik nöronun, simülasyon süresi boyunca oluşturduğu spaykların sayısı kaydedildikten sonra hesaplanan ateşleme oranı (Firing Rate, FR):

$$FR = \frac{n_{spike}}{T} \quad (3.16)$$

eşitliği ile hesaplanmıştır. Burada  $T$  simülasyon süresini,  $n_{spike}$  ise postsinaptik nöronun bu sürede oluşturduğu spaykların sayısını temsil etmektedir. Simülasyon süresi sn (saniye) cinsinden alındığında ateşleme oranı Hertz (Hz) olarak elde edilir. N tekrar yapılarak elde edilen ateşleme oranlarının ortalaması ise;

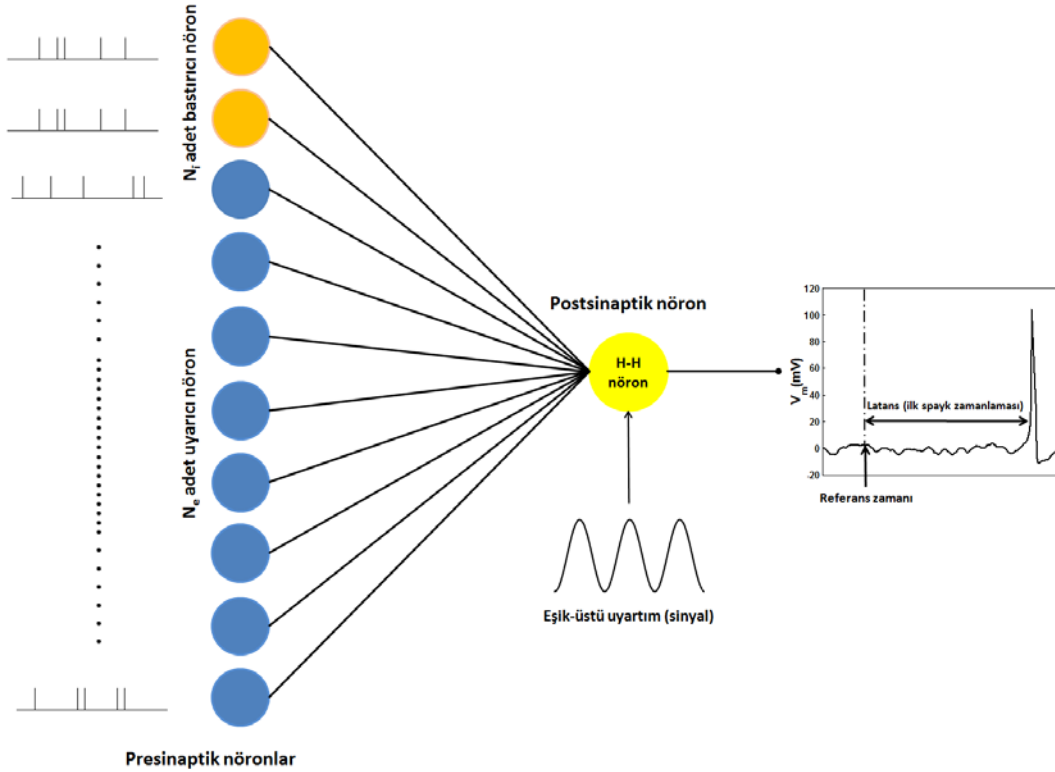
$$\langle FR \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N FR_i \quad (3.17)$$

eşitliği ile bulunur.

## BÖLÜM 4

### KISA-DÖNEM SİNAPTİK PLASTİSİTE VE LATANS DİNAMİKLERİ

Tez çalışmasının bu bölümünde kısa-dönem sinaptik plastisitenin ilk-spayk latans dinamiklerine etkileri araştırılmıştır. Pankratova ve arkadaşları (2005a, 2005b) tarafından ortaya atılan ve NDD fenomeni olarak adlandırılan gürültü etkisi ile nöron latans sürelerinde meydana gelen değişimler araştırılmıştır. Kısa-dönem sinaptik plastisite bağlamında, deneysel çalışmalarla ortaya konmuş olan sinaptik depresyon ve fasilitasyon mekanizmaları üzerinde durulmuştur. Araştırmalarda, daha önce literatürde NDD ile ilgili çalışmalarda izlenen yol takip edilerek, Şekil 4.1’de gösterildiği gibi sinaptik arka plan aktivitesi altında bir H-H nöronu ele alınmıştır. Arka plan aktivitesinin Poisson dağılımına göre ateşlemeler gerçekleştiren 1000 adet uyarıcı ve bastırıcı karakteristikteki nöron tarafından oluşturulduğu ve her bir presinaptik nöronun postsinaptik nörona dinamik sinapslarla bağlı olduğu kabul edilmiştir.



Şekil 4.1 NDD araştırmalarında kullanılan nöral sistemin şematik gösterimi.

Şekilde görüldüğü gibi postsinaptik nörona bağlı  $N_e$  adet uyarıcı (excitatory) ve  $N_i$  adet bastırıcı (inhibitory) nöron bulunmaktadır. Uyarıcı ve bastırıcı nöronlar arasındaki oran, deneysel çalışmalar sonucunda memeli korteksinde bulunan  $N_E : N_i = 4 : 1$  oranına bağlı olarak belirlenmiştir (Braitenberg and Schuz 1991). Presinaptik nöronlar birbirlerinden bağımsız olarak  $f_n$  frekansında ateşlemeler gerçekleştirmektedir. Gürültünün yanında postsinaptik nörona verilen uyartım ise yine literatüre bağlı olarak  $A \sin(2\pi f_s t)$  formunda eşik-üstü ve periyodik olarak uygulanmıştır. Aksi belirtilmediği takdirde incelemelerde üstü periyodik uyartımın genliği ve frekans sırasıyla  $A = 4 \mu A/cm^2$  ve  $f_s = 20 Hz$  olarak sabit kabul edilmiştir.

Kısa-dönem sinaptik plastisitenin NDD fenomenine etkilerinin incelendiği bu bölümde depresyon ve fasilitasyon mekanizmaları ayrı ayrı ele alınarak 5000 tekrardan oluşan simülasyonlar yapılmış ve farklı parametre setleri için postsinaptik nöronun ilk spayk oluşum zamanlamalarının ortalaması ve jitteri (bkz. Bölüm 3.2.2) hesaplanmıştır.

#### **4.1 KISA-DÖNEM SİNAPTİK DEPRESYON MEKANİZMASININ NDD FENOMENİNE ETKİLERİ**

Kısa-dönem sinaptik plastisitenin NDD fenomeni üzerine etkileri araştırılırken, Şekil 4.1'deki nöral ağda presinaptik nöron sinaps bağlantılarının tümünde depresyon mekanizmasının var olduğu, fasilitasyon mekanizmasının ise olmadığı kabul edilmiştir. Bu amaçla depresyon zaman sabiti  $\tau_{rec} \neq 0$  ve fasilitasyon zaman sabiti  $\tau_{fac} = 0$  alınarak sözü edilen depresif sinaps özelliği elde edilmiştir. Daha sonra depresyon süresi  $\tau_{rec}$ , sinaptik rezerv miktarı  $A_{SE}$ , presinaptik nöron sayısı ( $N$ ) ve eşik üstü uyartım frekansı  $f_s$  gibi biyofiziksel argümanlar sistematik olarak değiştirilerek postsinaptik H-H nöronunun ilk spayk zamanlamasının istatistikleri üzerinden NDD fenomeni incelenmiştir.

##### **4.1.1 Sinaptik Depresyon Zaman Sabitinin $\tau_{rec}$ Etkisi**

Depresyon zaman sabitinin NDD fenomenine etkilerini incelemek için dinamik sinaps modelinde presinaptik nöronların ateşleme frekansı  $f_n$  sinaptik arka plan aktivitesinin yoğunluğunu kontrol etmek üzere global değişken olarak alınmıştır. Nörotransmitter madde rezervlerinin yenilenme süresini temsil eden  $\tau_{rec}$  depresyon kontrol parametresi olarak ele

alınıp sistematik olarak değiştirilerek latans istatistikleri hesaplanmıştır. Diğer dinamik sinaps model parametreleri ise sabit alınmıştır ( $A_{SE}=0.6$  nA,  $U_{SE}=0.1$ ).

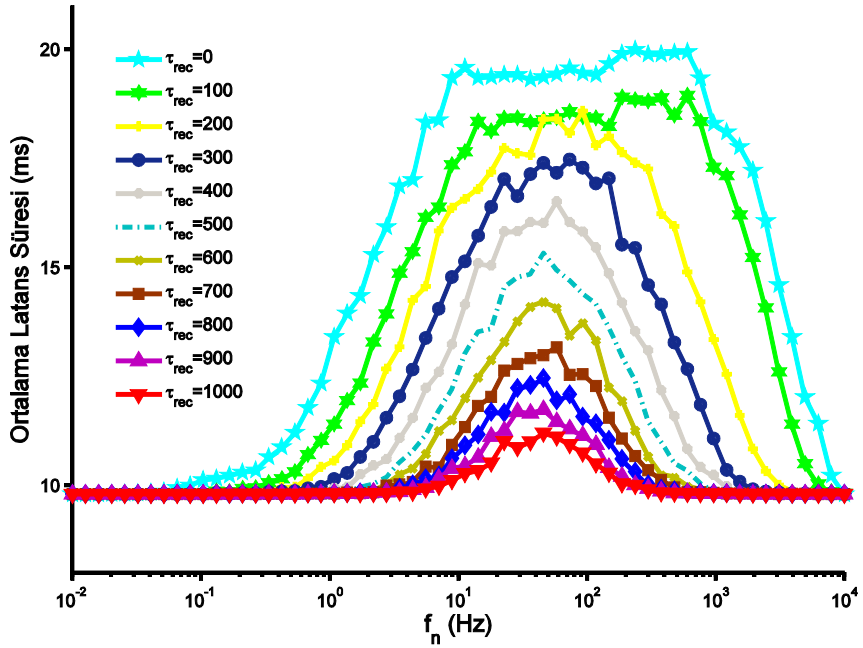
Presinaptik nöronların ateşleme frekansları  $f_n$   $10^{-2}$  ile  $10^4$  Hz arasında, kısa-dönem sinaptik depresyon zaman sabiti  $\tau_{rec}=100, 200, \dots 1000$  ms değer aralığında değiştirilerek elde edilen ortalama latans ve jitter sürelerinin değişimi Şekil 4.2 de verilmiştir.

Şekilde görüldüğü gibi, ortalama latans değeri presinaptik ateşlemelerin düşük seviyede olduğu durumlarda (0-5 Hz) deterministik duruma çok yakın değerler almıştır (10~11 ms). Bu deterministik davranış depresyon mekanizmasından etkilenmemiştir.  $f_n$  değeri arttırıldığında (5-100 Hz) hem ortalama latans süresinde hem de jitter de önemli bir artış meydana gelmektedir. Presinaptik ateşleme frekansı daha da arttırıldığında ise latans istatistikleri tekrar deterministik durumdaki değerlerine yaklaşarak azalmaktadır. Ortalama latans süresinde meydana gelen artış nöronal sinyal kodlamanın latans kodlama ile yapılabirliği açısından aslında bir dezavantajdır. Çünkü sinyalin algılanmasında bir gecikme söz konusudur. Öte yandan jitterin yüksek değerler alması kodlamanın tutarlı bir biçimde yapılamayacağı anlamına gelir. Literatürdeki daha önceki çalışmalarda ortaya konan (Pankratova et al. 2005a, 2005b) ve NDD olarak adlandırılan bu rezonans benzeri fenomenin Şekil 4.2 deki sonuçlarda yeni bir biyofiziksel parametreye bağlı olarak ortaya çıkabileceği bir kez daha gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlar göstermektedir ki postsinaptik nörona bağlı olan presinaptik nöronların ateşleme aktiviteleri NDD fenomeninin ortaya çıkmasını sağlamaktadır.

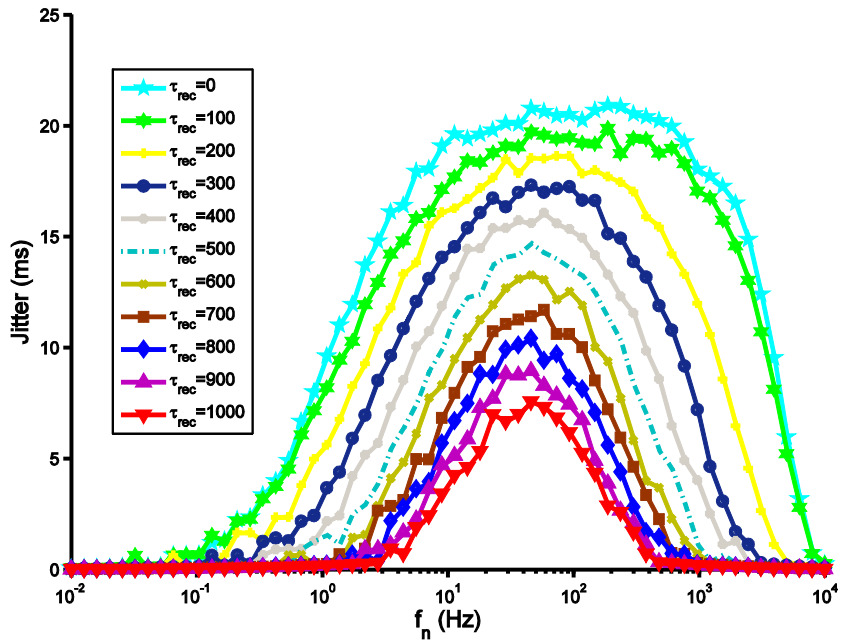
Biyofiziksel gerçeklikleri göz ardı ederek Pankratova ve arkadaşlarının NDD'yi meydana getiren etkiyi basit bir biçimde gürültü olarak tanımlamalarından sonra, iyon kanal gürültüsünün ve sinaptik güvenilirliğinin de latans dinamiklerinde NDD etkisini ortaya çıkarabilecekleri gösterilmiştir (Özer et al. 2009, Uzuntarla et al. 2012). Bu çalışmada ise ilk kez presinaptik ateşleme frekansı  $f_n$ 'e bağlı olarak sözü edilen rezonans benzeri davranışın meydana gelebileceği gösterilmiştir. Sinapsların statik olarak davranış sergilediği  $\tau_{rec}=0$  ms olduğu durumda maksimum seviyede görülen NDD etkisi, sinapsların dinamik karakteristiğe dönüşmesi ile giderek ortadan kaybolmaktadır. Daha açık bir biçimde ifade edilecek olursa,  $\tau_{rec}$ 'in artan değerlerinde sinapslardaki depresyon etkisi giderek artmaktadır. Bunun sonucu olarak da latans sürelerindeki NDD etkisi kaybolmaktadır (Şekil 4.2). NDD etkisini modüle



eden ve hatta yüksek  $\tau_{rec}$  değerlerinde neredeyse ortadan kaldıran depresyon zaman sabitinin etkisi aşağıdaki gibi açıklanabilir.



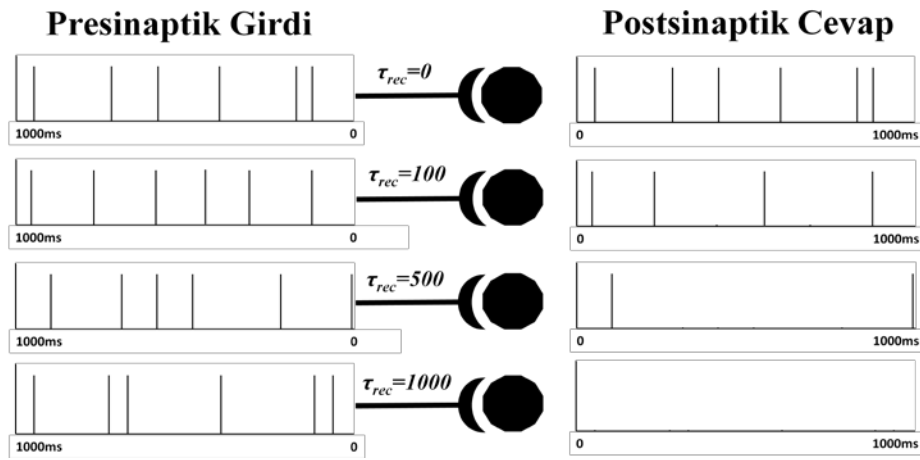
(a)



(b)

Şekil 4.2 Kısa-dönem sinaptik depresyon zaman sabiti  $\tau_{rec}$  'in çeşitli değerlerinde postsinaptik nöronun (a) ortalama cevap süresinin ve (b) jitterinin presinaptik nöronların rasgele ateşleme frekanslarıyla ( $f_n$ ) değişimi.

Depresyon zaman sabiti  $\tau_{rec}$  sinaps üzerinden bir spayk iletdikten sonra salınan nörotransmitter moleküllerin yerine tekrar koyulması için geçen süreyi gösterdiğinden postsinaptik nörona giren akımın spektral özelliklerinde önemli rol oynamaktadır. Şöyle ki; bir spayk iletdikten sonra sinapsa iletilecek ikinci bir spayk için presinaptik hücrede yeterli miktarda nörotransmitter madde rezervi mevcut değilse, iletilmesi istenen ikinci spayk için sinaps boşluğuna salınan kimyasal madde miktarı postsinaptik nöronda bir aksiyon potansiyeli oluşturamayabilir. Sözü edilen bu ikinci spaykın iletilebilmesi için  $\tau_{rec}$  kadar bir sürenin geçmesi gerekir ki nörotransmitter rezervler presinaptik hücrede tamamlanabilsin.



Şekil 4.3 Depresyon ile presinaptik spaykların filtrelenmesinin şematik gösterimi. Statik sinaps söz konusu olduğunda tüm spayklar iletilirken ( $\tau_{rec} = 0$ ), depresyon zaman sabitinin artışı ile postsinaptik nöronda oluşan cevaplar giderek filtrelenmektedir.

Eğer postsinaptik hücreye iletilmek istenen presinaptik iki spayk arasındaki süre,  $\tau_{rec}$  depresyon süresinden daha kısa ise ikinci spayk iletilemeyecektir. Diğer bir deyişle presinaptik iki spayktan biri filtrelenmiş olacaktır. Sadece iki spayk için verilen bu örneklemeden sonra, sinaptik girdilerdeki ateşleme frekansının  $f_n$  artması sinaps üzerinden iletmek istenen spayklar arasındaki sürelerin giderek azalması ile filtrenen spaykların sayısının artacağı kolaylıkla anlaşılabilir. Öte yandan depresyon süresi  $\tau_{rec}$  'in artışı bu filtrelemeyi daha da arttırır. Çünkü rezervlerin yerine konma süresi daha da uzatılmış olacaktır. Yani  $\tau_{rec} \rightarrow \infty$  ve  $f_n \rightarrow \infty$  için nörotransmitter madde yerine koyma prosesi tamamlanamayacağından sinaps üzerinden spayk iletimi gerçekleşmesi imkansızdır (Fortune and Rose 2000, Rosenbaum et al. 2012). Sözü edilen bu filtreleme mekanizması üç farklı  $\tau_{rec}$  değeri için Şekil 4.3 de şematize edilmiştir. Postsinaptik nörona giren toplam gürültülü akım sinaps üzerinden iletilebilen spayk sayısı ile orantılı olduğundan, depresyon süresi  $\tau_{rec}$  'in

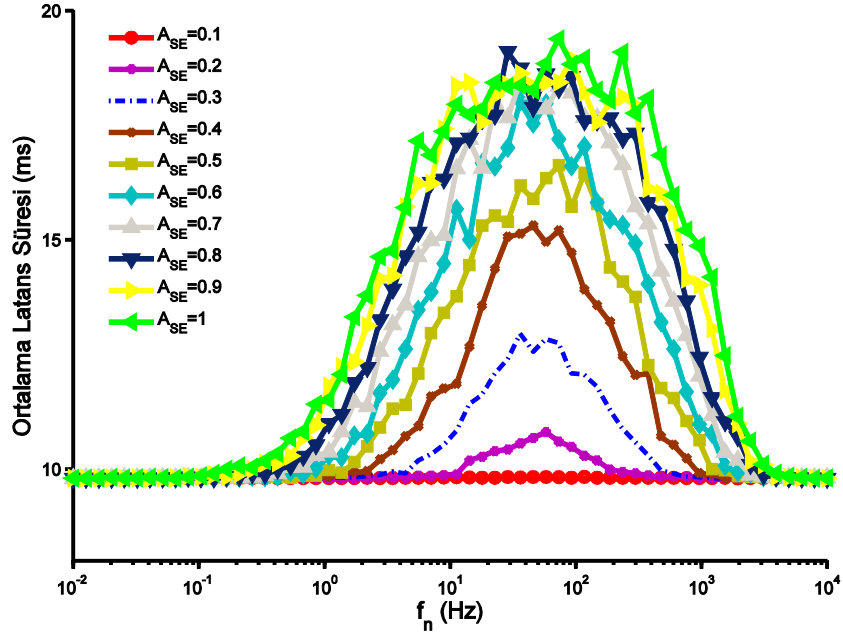
artışı ile nörona giren sinaptik akım varyansında düşüş meydana gelecektir. Aynı etki hem uyarıcı hem de bastırıcı presinaptik nöronlar için geçerli olduğundan ortalama sinaptik akımda bir değişim meydana getirmeyecek yani yine sıfır olacaktır. Bu açıklamalar doğrultusunda depresyon zaman sabiti  $\tau_{rec}$  'in çok büyük değerler alması sonucu sinaptik akımdaki gürültülüğün azalması ile NDD fenomeni tamamen ortadan kaldırabilir olduğu Şekil 4.2'de görülmektedir.

#### 4.1.2 Postsinaptik Nörona Aktarılabilecek Maksimum Akımın Etkisi ( $A_{SE}$ )

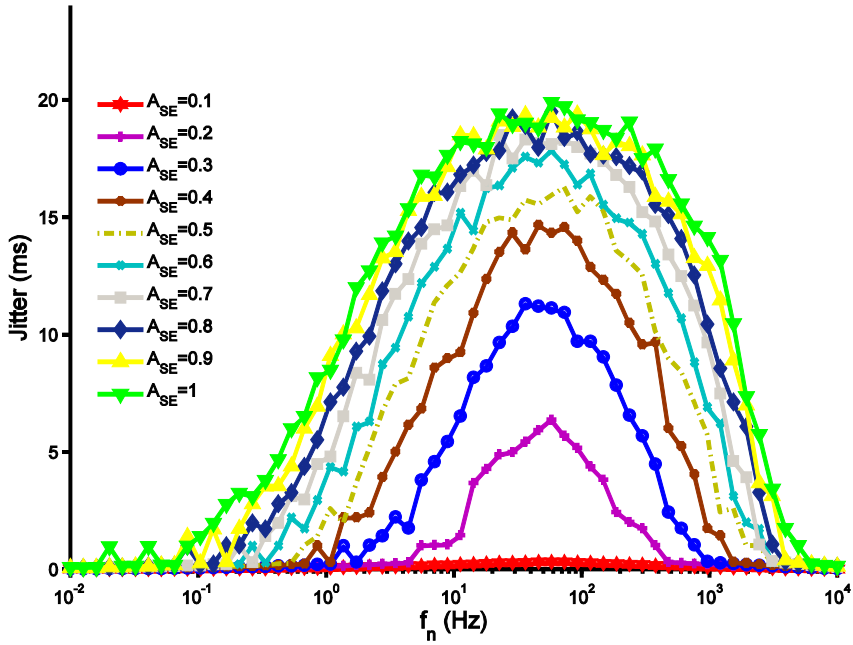
Bölüm 3'de verilen sinaps modelinde de belirtildiği gibi  $A_{SE}$  sinaps üzerinden bir spayk iletimi esnasında sinaps boşluğuna salınan nörotransmitter moleküllerin postsinaptik nöronda oluşturacağı maksimum akım miktarını ifade etmektedir. Diğer bir bakış açısı ile sinaps boşluğuna salınabilecek maksimum nörotransmitter madde miktarı olarak da düşünülebilir. Bu alt bölümde depresyon özelliği gösteren sinapslar üzerinden girdiler alan postsinaptik nöronda meydana gelen NDD etkisi  $A_{SE}$  'nin değişimi altında incelenecektir. Daha önce depresyon zaman sabiti için elde ettiğimiz sonuçlarda  $A_{SE} = 0.6$  nA sabit değerinde olduğu kabul edilmişti.  $A_{SE}$  'nin etkisini net olarak ortaya koymak adına Şekil 4.2'de verilen eğrilerden  $\tau_{rec} = 300$  ms referans alınarak, be seferde  $A_{SE}$  ve  $f_n$  geniş bir skalada değiştirilip latans istatistikleri hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar Şekil 4.4 de verilmiştir.

Şekilde görüldüğü gibi sinapslardaki sabit bir depresyon seviyesinde  $A_{SE}$  0.6 nA referans değerinden büyük değerler aldığı anda ortalama latans ve jitterde çok büyük bir değişim meydana gelmemiştir. NDD eğrileri yaklaşık olarak aynı maksimum değerlerde seyretmektedir. Ancak  $A_{SE}$  'nin 0.6 nA'den daha düşük değerlerinde ortalama latans ve jitterdeki tepe değerlerin giderek azaldığı görülmektedir. Bu durum NDD fenomeninin nörotransmitter madde miktarı ile kontrol edilebildiğini göstermektedir.  $A_{SE}$  'nin latans süreleri istatistiklerinde meydana getirdiği bu etki yine kısa-dönem sinaptik depresyon mekanizmasının filtreleme özelliği ile ilgilidir. Şöyle ki;  $A_{SE} = 0.6$  nA olduğunda bir spaykın iletimi için yeterli akımın postsinaptik nörona aktarılabildiği kabul edilirse bu değerden daha yüksek  $A_{SE}$  lerde spayk iletimi için gerekli akımın sağlanmasında bir problemle karşılaşılmaz. Yani  $A_{SE} = 0.6$  nA için sinapsın spayk iletim yeteneği neredeyse doyuma ulaştığından,  $A_{SE}$  'nin artışı spayk filtrelenmesinde veya iletiminde bir değişiklik meydana getirmez.

Dolayısıyla postsinaptik nörona giren toplam sinaptik akım da  $A_{SE}$  'nin artışından etkilenmeyeceğinden, NDD eğrilerinde de değişim gözlenmemiştir. Öte yandan,



(a)



(b)

Şekil 4.4 Depresyon özelliği gösteren sinapslara sahip bir postsinaptik nöron için farklı  $A_{SE}$  değerlerinde (a) ortalama cevap süresinin ve (b) jitterin presinaptik ateşleme frekansına ( $f_n$ ) göre değişimi.

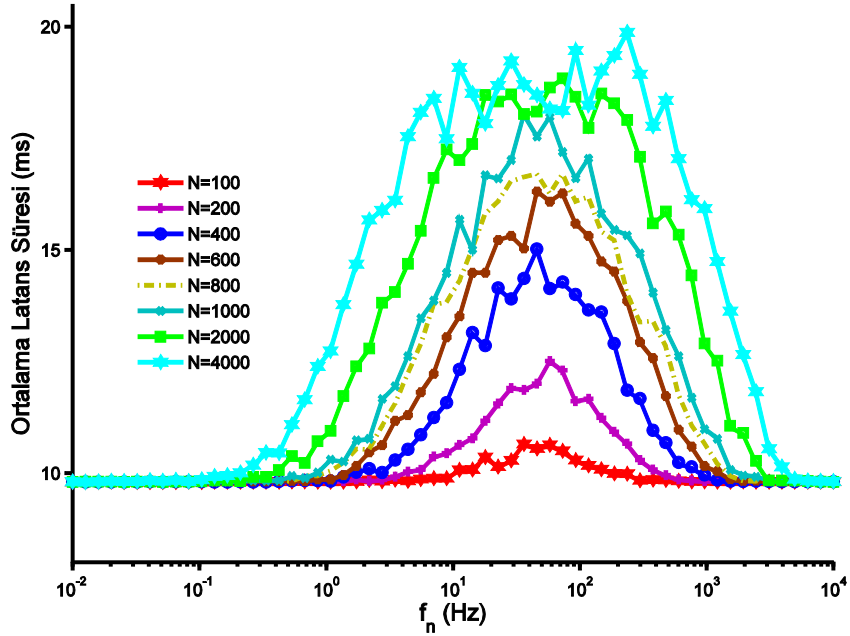
$A_{SE}$  'nin referans değerimizden itibaren küçük değerlerinde spayk filtrelemede depresyon zaman sabitine ilaveten nörotransmitter madde miktarı da katkıda bulunmaktadır. Çünkü postsinaptik nörona aktarılabilecek maksimum akım miktarında meydana gelen düşüş, depresyon süresi nedeni ile filtrelenmemiş spaykların dahi iletilememesine neden olur. Bu nedenle düşük değerlerdeki  $A_{SE}$  faktörü sinaptik girdiler için ikinci bir filtre gibi düşünülebilir. Sonuç olarak hem depresyon süresinden hem de spayk iletiminde oluşabilecek maksimum akım miktarındaki düşüşten kaynaklı filtreleme ile sinaptik akım varyansı da giderek düşmektedir. Buna bağlı olarakta postsinaptik nörona giren toplam sinaptik akım gürültülüğü oldukça azaldığından düşük  $A_{SE}$  değerlerinde deterministik davranışa yaklaşılmış ve NDD fenomeni kaybolmuştur.

#### 4.1.3 Presinaptik Nöron Sayısının Etkisi ( $N$ )

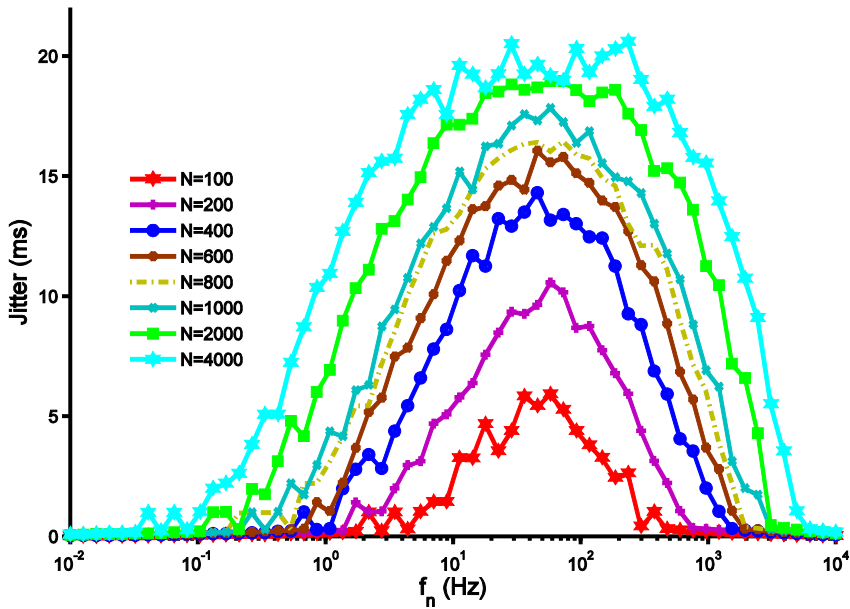
Yukarıda  $\tau_{rec}$  ve  $A_{SE}$  biyofiziksel parametrelerinin etkilerini araştırdığımız çalışmalarda postsinaptik nöronun  $N=1000$  adet presinaptik nörondan girdi aldığı kabul edilmişti. Çalışmanın bu kısmında ise presinaptik nöron sayısının  $N$  Şekil 4.1 de gösterilen sistemde postsinaptik nöron latans dinamiklerine etkileri araştırılmıştır. Tüm presinaptik bağlantılar yine depresyon özelliği gösterecek şekilde modellenerek sistemi oluşturan diğer parametreler sabit tutulup ( $A_{SE}=0.6$ ,  $U_{SE}=0.1$ ,  $\tau_{rec} = 300$ ,  $\tau_{fac} = 0$ ), presinaptik nöron sayısı  $N$  ve bunların ateşleme frekansları  $f_n$  sistematik biçimde değiştirilip latans istatistikleri hesaplanmıştır. Ancak, uyarıcı ve bastırıcı nöron sayılarının oranında değişim yapılmayarak yine  $N_e:N_i=4:1$  olarak alınmıştır. Elde edilen sonuçlar Şekil 4.5'te verilmiştir.

Şekilde görüldüğü gibi hem ortalama latans hem de jitter presinaptik nöron sayısının artışı ile yüksek değerler almaktadır. Diğer bir ifade ile latans sürelerindeki NDD etkisi giderek güçlenmektedir. Öte yandan presinaptik nöron sayısındaki düşüş NDD etkisinin zayıflamasını, latans dinamiklerinin giderek deterministik koşullara yaklaşmasını sağlamıştır. Presinaptik nöron sayısına bağlı olarak ortaya çıkan bu durum toplam sinaptik akımın oluşmasında rol oynayan spayk sayısının azalması veya artması ile ilgilidir. Çünkü, spaykların zamansal filtreleme oranı değişmezken ( $\tau_{rec} = 300$  ms-sabit), uzaysal filtreleme presinaptik nöron sayısının artışı ile artmaktadır. Filtrelenen spayk sayısı artarken aynı zamanda postsinaptik nörona iletilen spayk sayısı da artmaktadır. Benzer şekilde  $N$  miktarının azalması ile iletilen ve filtrelenen spaykların sayısı da azalacaktır. Bu bilgi ışığı altında,

postsinaptik nörona etkiyen toplam sinaptik akım varyansındaki değişim kolaylıkla anlaşılabilir.  $N$  azaldıkça sinaptik akım gürültünlüğü giderek azalacaktır. Dolayısıyla, latans dinamikleri deterministik koşullara yakınsamakta ve NDD etkisi giderek ortadan kaybolmaktadır.



(a)



(b)

Şekil 4.5 Farklı presinaptik nöron sayısı ( $N$ ) değerleri için (a) ortalama cevap süresi ve (b) jitterin presinaptik ateşleme frekansına ( $f_n$ ) göre değişimi.

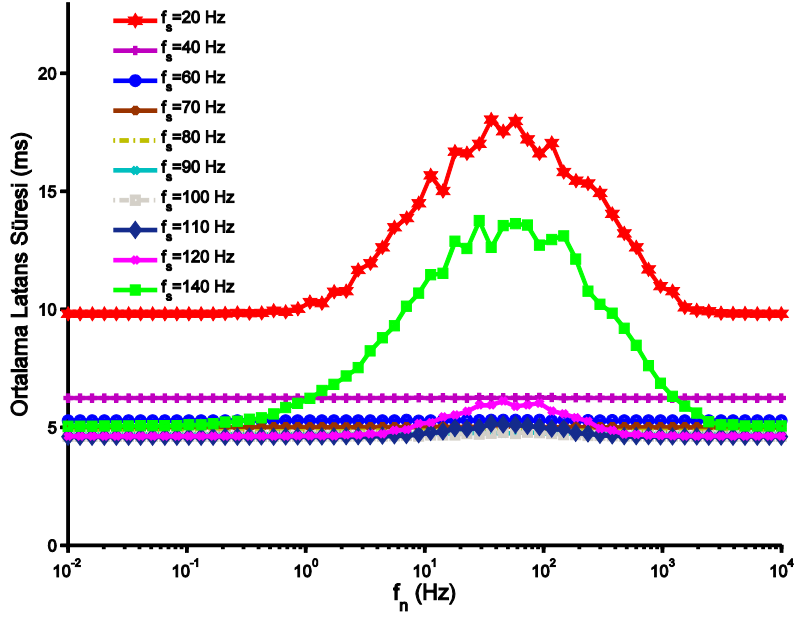
#### 4.1.4 Eşik-üstü Periyodik Uyarım Frekansının Etkisi ( $f_s$ )

Tez çalışmasının bu etabına kadar sinapstik parametrelerin latans dinamikleri ve NDD fenomeni üzerindeki etkileri belirlenmiştir. Yukarıdaki araştırmalarda eşik-üstü sinyalin genliği ve frekansı sırasıyla  $A = 4 \mu A/cm^2$  ve  $f_s = 20Hz$  olarak sabit kabul edilmiştir. Bu bölümde NDD fenomeni ve latans dinamiklerine eşik-üstü sinyal frekansının etkileri araştırılmıştır. Bu amaçla yine sinapslar depresyon özelliği gösterecek şekilde modellendikten sonra ( $A_{SE}=0.6$ ,  $U_{SE}=0.1$ ,  $\tau_{rec} = 300$ ,  $\tau_{fac} = 0$  ve  $N=1000$ ), eşik-üstü periyodik sinyalin genliği sabit tutulup  $A = 4 \mu A/cm^2$ , frekansı  $f_s$  ise sistematik biçimde değiştirilerek latans istatistikleri arkaplan aktivite yoğunluğunun  $f_n$  fonksiyonu olarak elde edilmiş ve Şekil 4.6 da verilmiştir.

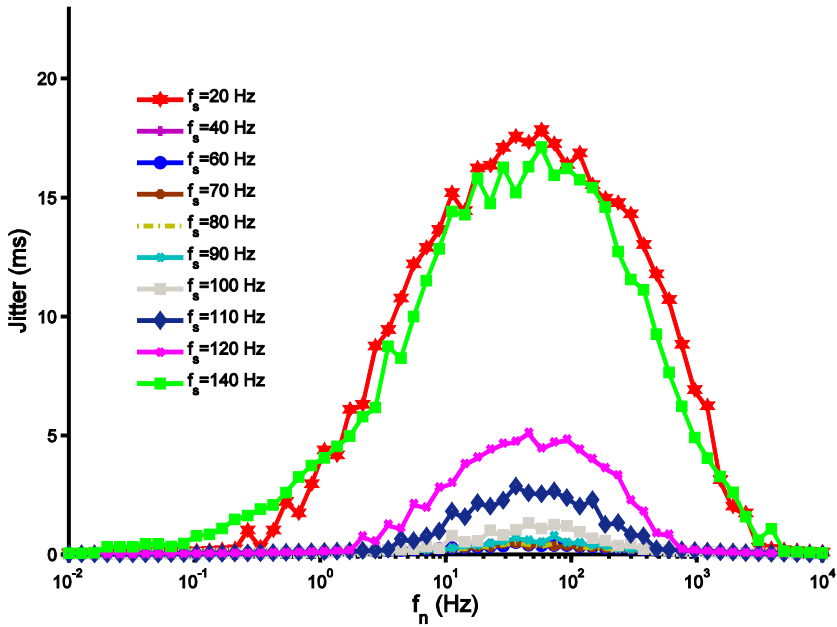
Şekilde görüldüğü gibi postsinaptik nöronun latans dinamiklerinde NDD fenomeni tüm eşik üstü giriş sinyali frekans değerlerinde ortaya çıkmamaktadır.  $f_s=20$  Hz,  $f_s=120$  Hz ve  $f_s=140$  Hz eşik-üstü sinyal frekansı değerlerinde ortalama latans ve jitter rezonans benzeri bir davranış sergilerken,  $f_s=(20, 120)$  Hz aralığında sinaptik arka plan aktivite yoğunluğunun tüm durumlarında ( $f_n$  değişimi) sabit değerler almaktadır. NDD fenomeninin ortaya çıktığı  $f_s=20$ , 120 ve 140 Hz değerleri,  $A = 4 \mu A/cm^2$  genlik değeri için giriş sinyalini eşik üstü hale getiren frekans değerlerinin alt ve üst sınırına yakın değerlerdir (Pankratova 2005a-Şekil 1). Bu durum, NDD fenomeninin ortaya çıkışının sinaptik arka plan aktivitesinin yanında uygulanan eşik-üstü sinyalin frekansına da bağlı olduğunu göstermektedir. Öte yandan, NDD etkisinin latans dinamiklerinde hiç var olmadığı  $f_s=(20-120)$  Hz aralığındaki sinyal frekanslarında ortalama latans ve jitterin hiç değişmemesi göstermektedir ki, postsinaptik nöronun belirtilen frekans aralığındaki sinyallere cevap süresi arka-plan aktivitesinden etkilenmemektedir.

Bunu daha açık ortaya koymak adına Şekil 4.7'de farklı sinaptik arkaplan aktivite yoğunlukları için latans istatistikleri eşik-üstü sinyal frekansının fonksiyonu olarak verilmiştir. Yukarıda belirtilen etkinin bu grafiklerde daha net ortaya çıktığı kolaylıkla anlaşılabilir. Şekilde görüldüğü gibi  $f_s=(20-120)$  Hz aralığında  $f_n$ 'in tüm değerlerinde ortalama latans deterministik durumu ( $f_n=0$  Hz) takip ederek arka plan aktivitesinden etkilenmemiştir. Jitter eğrilerinde (Şekil 4.7b) görülen farklılık ise ihmal edilebilecek kadar küçük değerlerdedir ( $\leq 1$  ms). Benzer eğrileri Gauss grünlüsünün fonksiyonu olarak

Pankratova ve arkadaşları da elde etmiştir (Pankratova et al. 2005a). Ancak, burada daha realistik bir yaklaşım olan sinaptik arka plan aktivite yoğunluğu göz önünde bulundurulmuştur.



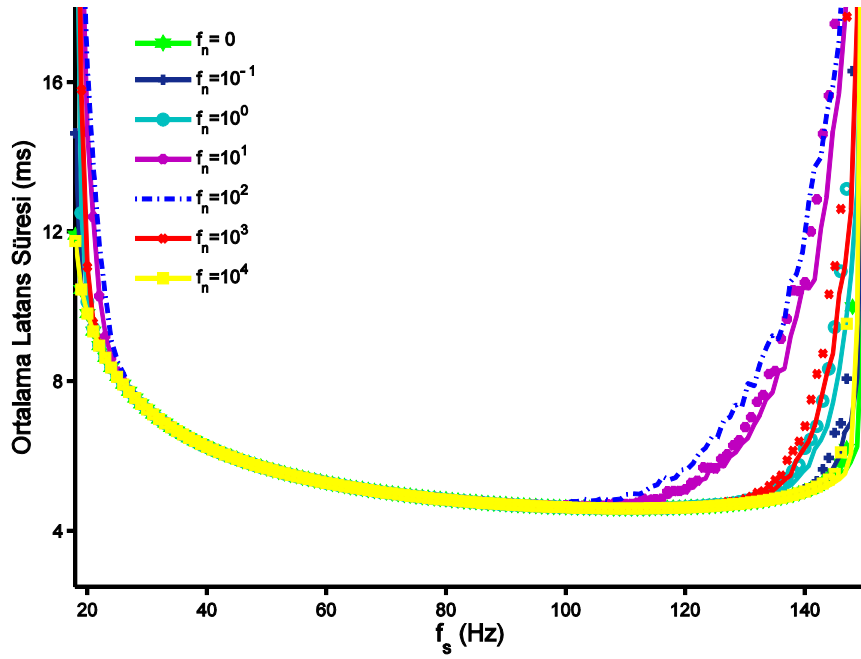
(a)



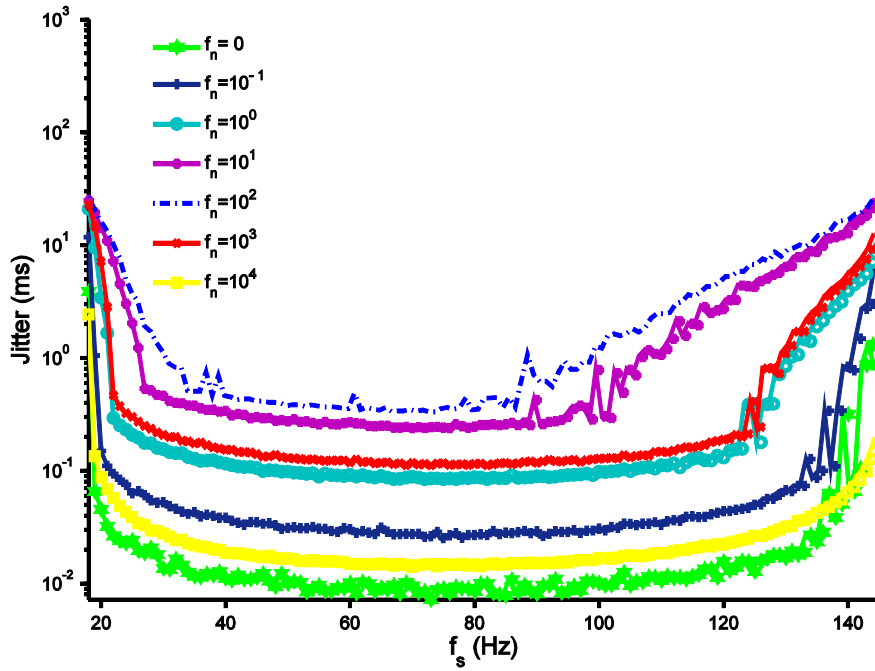
(b)

Şekil 4.6 Farklı uyartım frekansı değerleri ( $f_s$ ) için (a) ortalama cevap süresi ve (b) jitterin presinaptik ateşleme frekansına göre değişimi ( $f_n$ ).





(a)



(b)

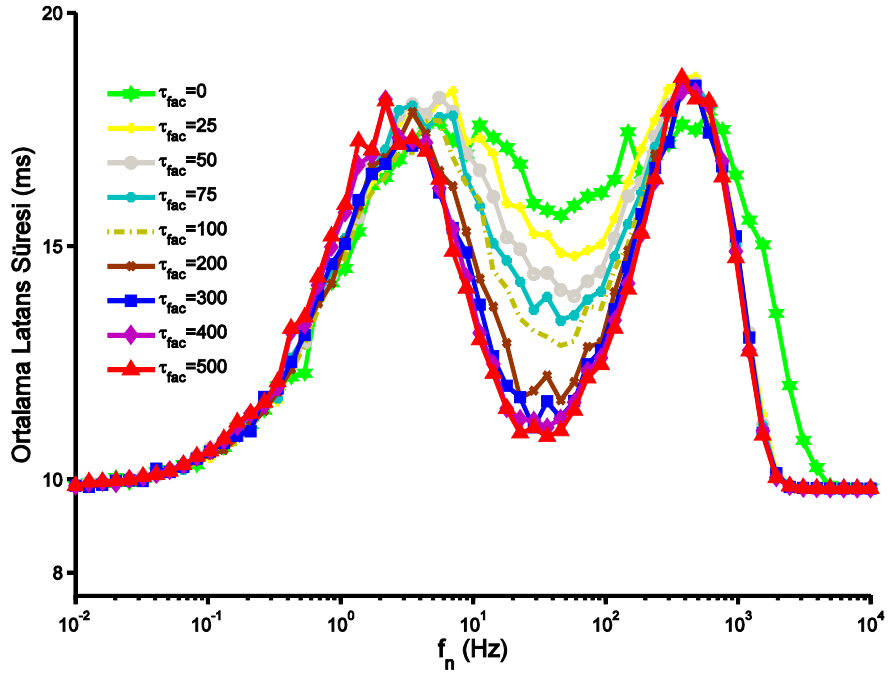
Şekil 4.7 Farklı sinaptik arka plan aktivite yoğunluklarında,  $A = 4\mu A/cm^2$  genliğe sahip eşik-üstü periyodik uyarımın frekansına göre (a) ortalama cevap süresi ve (b) jitterin değişimi.

## 4.2 KISA-DÖNEM SİNAPTİK FASILİTASYON MEKANİZMASININ NDD FENOMENİNE ETKİLERİ

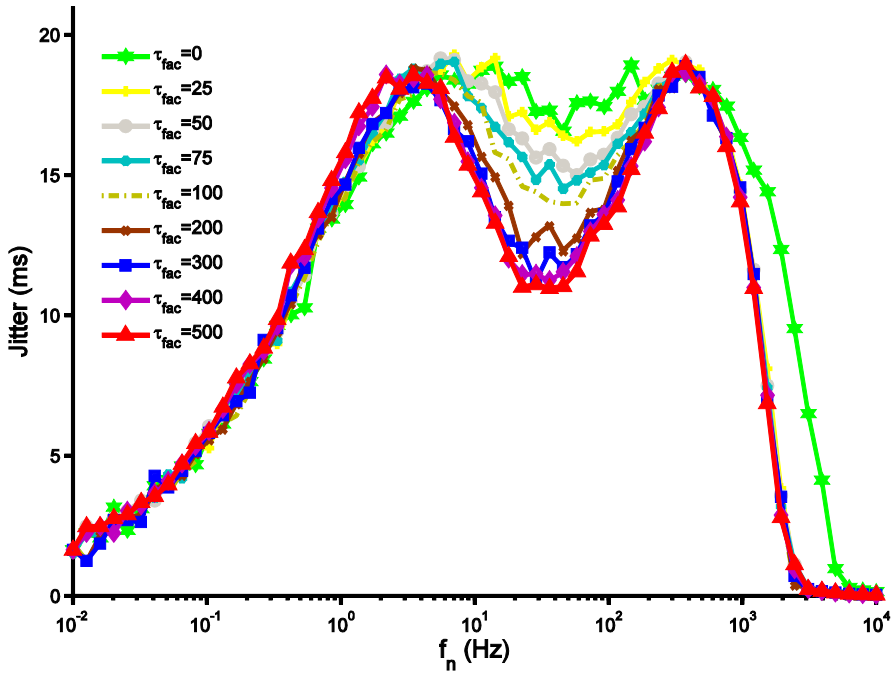
Beyindeki ve özellikle korteks bölgesindeki sinapslar depresyon özelliği göstermenin yanında fasilitasyon mekanizmasını da sıklıkla kullanmaktadırlar (Torres and Kappen 2013). Sinaptik fasilitasyon Bölüm 3’de ayrıntıları ile sözü edildiği üzere bir biri ardına spaykların iletimi esnasında postsinaptik nöronun sinaptik iletkenliğinde meydana gelen artıştır. Depresyon mekanizması ise sinaptik iletkenlikte meydana gelen azalmayı temsil etmektedir. Sinaptik iletkenlik üzerinde zıt etkileri olan depresyon ve fasilitasyon mekanizmaları bir sinapsta ayrı ayrı bulunabileceği gibi, iki mekanizma aynı anda da etkili olabilmektedir (Markram 1997, Markram et al. 1998). Depresyon ve fasilitasyonun nöron dinamiklerine bireysel rolü pek çok çalışmaya konu olmuş olmasına rağmen (Chance et al. 1998, Abbott et al. 1997, Wang and Kelly 1997), bu iki sinaptik özelliğin ortak etkileri henüz tam olarak anlaşılammıştır. Bu motivasyonla, NDD fenomenine kısa-dönem sinaptik fasilitasyonun etkisini araştırdığımız bu bölümde kısa-dönem sinaptik depresyonun varlığı göz ardı edilmeyerek hibrid sinapslarla çalışılmıştır. Hibrid yapı oluşturulurken kısa-dönem sinaptik depresyonu sinaps dinamiklerine dahil etmek için  $\tau_{rec} = 100 \text{ ms}$  alınmış ve bu değer çalışma boyunca sabit tutulmuştur. Öte yandan sinaptik fasilitasyonda rol oynayan diğer dinamik sinaps model parametreleri  $\tau_{fac}$ ,  $A_{SE}$ ,  $N$ ,  $f_n$  ve sinyal frekansı  $f_s$  sistematik olarak değiştirilip kısa-dönem sinaptik fasilitasyonun etkileri araştırılmıştır.

### 4.2.1 Sinaptik Fasilitasyon Zaman Sabitinin Etkisi ( $\tau_{fac}$ )

Fasilitasyon mekanizmasının NDD üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmanın bu adımında öncelikle kısa-dönem depresyonun yanında fasilitasyon özelliği gösteren ( $\tau_{fac} \neq 0$ ,  $\tau_{rec} = 100$ ) sinaptik bağlantılara sahip sistem tasarımı gerçekleştirilmiştir. Önceki bölümlerde yapılan çalışmalarda olduğu gibi postsinaptik nörona referans anında genliği  $A = 4 \mu A/cm^2$ , frekansı 20 Hz olan sinüzoidal eşik-üstü periyodik bir uyartım uygulanmıştır. Daha sonra postsinaptik nöronun sinapslar üzerinden aldığı ard arda spayklar nedeniyle sinaptik iletkenlikte meydana gelen artışın tekrar eski durumuna dönme süresini tanımlayan kısa-dönem sinaptik fasilitasyon zaman sabiti  $\tau_{fac}$  ' in farklı değerleri için latans istatistikleri  $f_n$  ' in fonksiyonu olarak hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar Şekil 4. 8’de verilmiştir.



(a)



(b)

Şekil 4.8 Kısa-dönem sinaptik fasilitasyon zaman sabiti  $\tau_{fac}$  'ın farklı değerlerinde postsinaptik nöronun (a) ortalama cevap süresinin ve (b) jitterinin presinaptik nöronların rasgele ateşleme frekanslarıyla ( $f_n$ ) değişimi.

Şekilde görüldüğü gibi kısa-dönem sinaptik fasilasyon mekanizması sinaps özelliklerine dahil edildiği durumda ortalama latans ve jitter sadece depresyonun var olduğu durumda elde edilen sonuçlardan farklı bir karakteristik sergilemektedir.  $\tau_{fac}$  'ın büyük değerler aldığı durumlarda latans istatistikleri önce bir maksimuma ulaştıktan sonra deterministik seviyeye dönmüş, daha sonra  $f_n$  'in artışı ile ikinci bir maksimuma ulaşır tekrar deterministik latans seviyelerine geri dönmüştür. Bu demektir ki fasilasyonun sinaps dinamiklerine dahil edilmesi, postsinaptik nöronun latans dinamiklerinde NDD etkisinin  $f_n$  ' e bağlı olarak iki kez gerçekleşmesini sağlamıştır. Literatürde ilk kez bu çalışmada gösterilen bu *Çift-NDD fenomeni* fasilasyonun etkisinin azalması ( $\tau_{fac} \rightarrow 0$ ) ile giderek bilinen tek NDD karakteristiğine yaklaşmaktadır.

Ortaya konan bu çift NDD fenomeni aslında birbirine göre zıt çalışan kısa-dönem sinaptik fasilasyon ve depresyon mekanizmalarının "yarışmasından" kaynaklanmaktadır. Şöyle ki; düşük arka-plan aktivite yoğunluklarında (küçük  $f_n$ ) depresyon mekanizması nedeniyle zaten az sayıda yapılabilen presinaptik spayk filtrelenmesi, fasilasyonun dahil edilmesi ile neredeyse hiç gerçekleşmemektedir. Çünkü depresyondan kaynaklı yeterli nörotransmitter molekül salınamama problemi fasilasyonun devreye girmesiyle ortadan kalkmıştır. Bu durum arka-plan aktivitesinde rol oynayan spayk sayısını arttıracığından postsinaptik nörona giren toplam sinaptik akım varyansında artış meydana getirir. Dolayısıyla düşük  $f_n$  değerlerinde artan sinaptik akım varyansı NDD etkisinin sadece depresyon olduğu duruma göre daha erken başlamasını sağlar. Hatta sinaptik akım varyansı çok düşük  $f_n$  değerlerinde tek NDD için gereken gürültülülüğü yakalamış olur ve ilk NDD tepesi meydana gelir.  $f_n$  ' nin artışı ile daha da artan gürültülülük bu seferde ilk NDD tepesinin azalan fazını meydana getirmiştir. Daha sonra latans istatistiklerindeki yeni bir yükselme ile ortaya çıkan ikinci NDD tepesinin oluşması, fasilasyon mekanizmasının etkinliğini azaltarak sinaps dinamiklerine büyük oranda depresyonun hakim olmasından kaynaklanmaktadır. Çünkü presinaptik nöronlar bu  $f_n$  değerlerinde öylesine sık aralıklarla ateşlemektedirler ki depresyonla yitirilen nörotransmitter maddelerin yokluğu fasilasyon mekanizmasının çalışmasına müsaade etmez. Dolayısıyla, depresyonun aktif olduğu bu yüksek  $f_n$  değerlerinde sinaptik akım varyansı giderek azalmaya başlar. Bu azalış esnasında NDD için gerekli olan optimum gürültü seviyesi tekrar yakalanması sonucu ikinci NDD tepesi oluşmuş olur. Akımdaki gürültülülüğün giderek sifira varması sonucu latans dinamikleri deterministik koşullara geri dönerek ikinci NDD tepesinin düşüş fazı gerçekleşmiş olur.

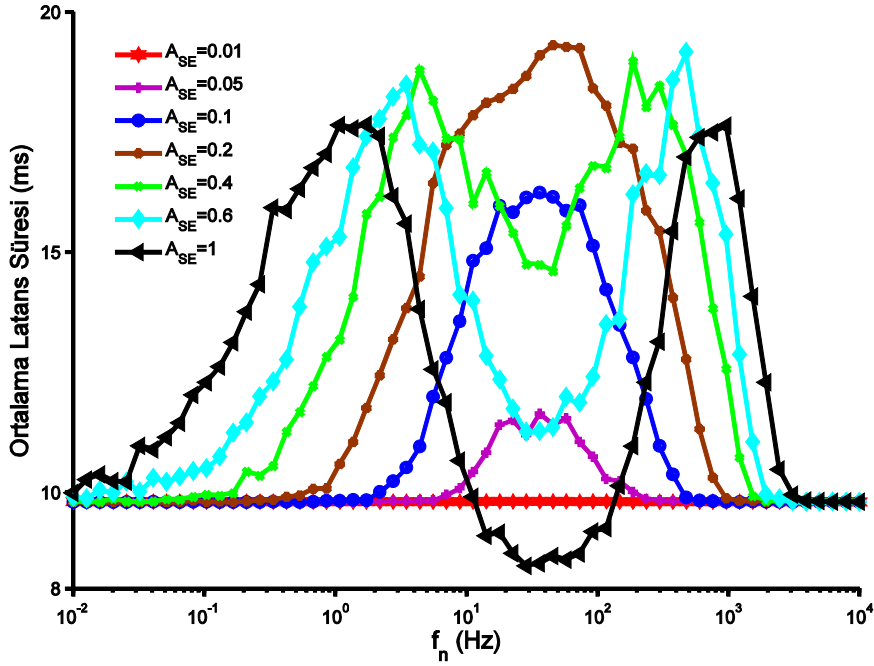
#### 4.2.2 Postsinaptik Nörona Gelebilecek Maksimum Akımın Etkisi ( $A_{SE}$ )

Çalışmanın bu alt bölümünde fasilasyon özelliği gösteren sinapslar üzerinden girdiler alan postsinaptik nöronun latansında oluşan çift NDD etkisi  $A_{SE}$  'nin değişimi altında incelenecektir. Fasilasyon zaman sabiti ( $\tau_{fac}$ ) için elde edilen sonuçlarda  $A_{SE} = 0.6$  nA sabit değerinde olduğu kabul edilmiştir.  $A_{SE}$  'nin etkisini net olarak ortaya koyabilmek için Şekil 4.8'de verilen eğrilerden  $\tau_{fac} = 300$  ms referans alınırken  $A_{SE}$  ve  $f_n$  geniş bir skalada değiştirilerek latans istatistikleri hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar Şekil 4.9'da verilmiştir.

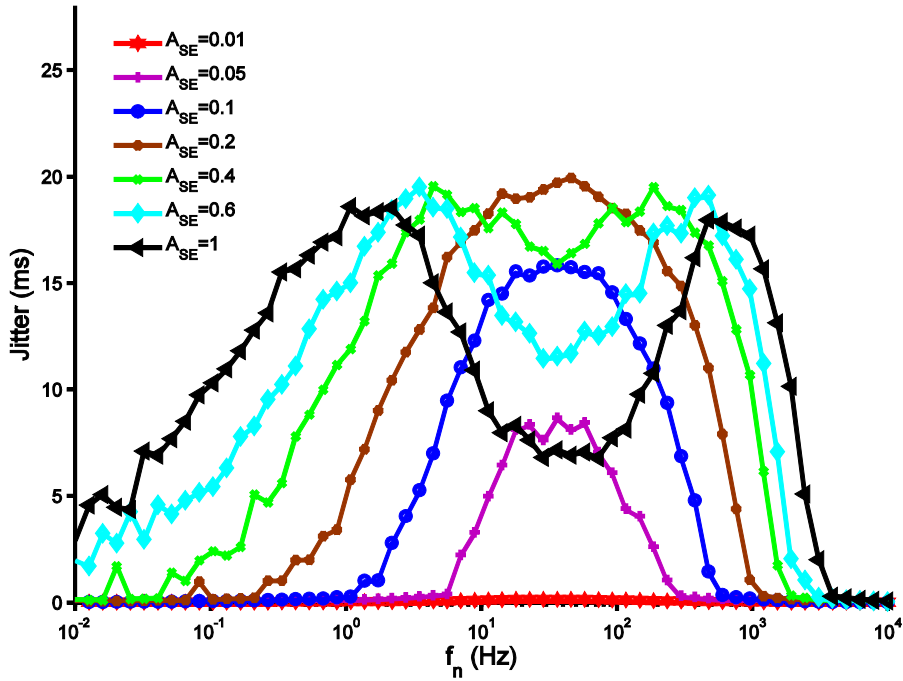
Şekilde görüldüğü gibi sinapslardaki sabit bir depresyon ve fasilasyon seviyesinde ( $\tau_{rec} = 100 \tau_{fac} = 300$ ),  $A_{SE}$  0.6 nA referans değerinden büyük değerler aldığında ortalama latans ve jitterde çok büyük bir değişim meydana gelmezken, eğrilerin tamamı çift NDD davranışı sergilemektedir. Ancak  $A_{SE}$  0.6 nA'ın altına düştüğü değerlerde öncelikle latans dinamiklerinde oluşan çift-NDD etkisinin giderek tek tepeli NDD karakteristiğine benzediği sonrasında ise azalarak ortadan kaybolduğu gözlenmiştir. Bu durum depresyon ve fasilasyon mekanizması sinaps dinamiklerine dahilken NDD etkisinin nörotransmitter madde miktarı ile kontrol edilebildiğini göstermektedir.

$A_{SE}$  'nin latans süreleri istatistiklerinde meydana getirdiği bu etki yine kısa-dönem sinaptik depresyon ve fasilasyon mekanizmalarının birbirleri ile etkileşimleri ile ilgilidir.  $A_{SE}$  'nin 0.4 nA'den yüksek değerlerinde depresyon mekanizması filtreleme işlemine devam ederken, spayk iletimi gerçekleştiği sırada nörotransmitter molekül miktarı azalsa da fasilasyon mekanizmasının aktif olabilmesi için yeterli seviyededir. Böylelikle fasilasyon mekanizması devreye girerek filtrelenen spaykların bir kısmının daha iletilmesini sağlamış olup, bir önceki alt bölümde elde edilen sonuçlara benzer şekilde çift-NDD fenomenini ortaya çıkarmıştır.  $A_{SE}$  'nin [0.05-0.2] nA değerlerinde zaten az olan nörotransmitter moleküller, depresyonla filtrelenmeyen spaykların iletimi sırasında iyice azalmış ve fasilasyon mekanizmasının devreye girebilmesi için gereken seviyenin altına düşmüştür. Diğer bir ifadeyle tüm  $f_n$  değerlerinde fasilasyon mekanizması inaktifken sinaps dinamiklerinde büyük oranda depresyon mekanizması etkin olmuştur. Dolayısıyla bu durum belirtilen  $A_{SE}$  değerlerinde elde edilen eğrilerin neden tek NDD fenomenine benzediğini açıklamaktadır.  $A_{SE}$  'nin minimum değerinde ise (0.01 nA) salınacak maksimum nörotransmitter miktarı o kadar azalmıştır ki hem fasilasyon mekanizması devreye girememiş hem de depresyon mekanizması ile

filtrelenmemiş spayklar dahi iletilmemiştir. Böylelikle NDD etkisi ortadan kaybolurken postsinaptik nöron deterministik duruma yakın ateşlemeler yapmıştır.



(a)



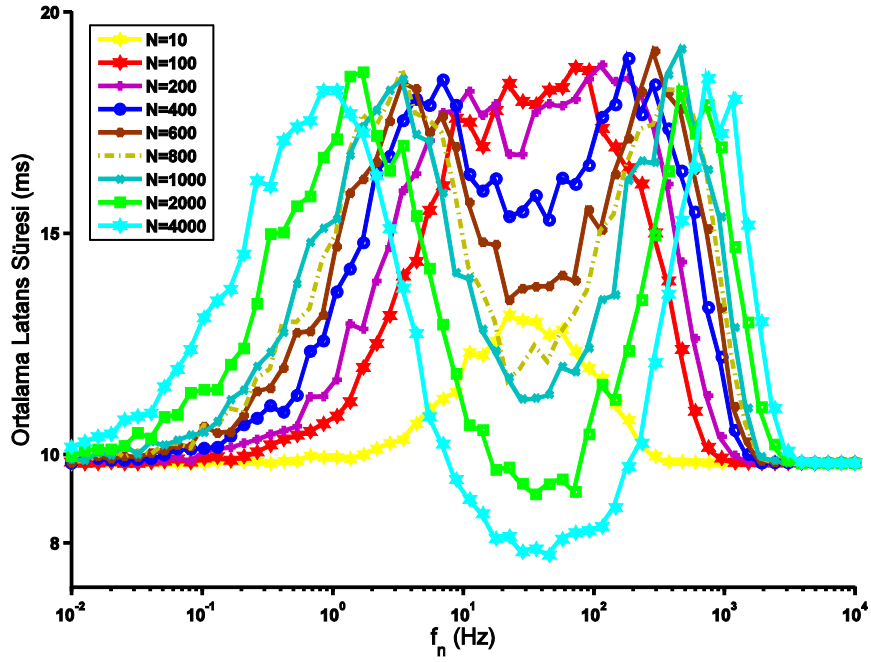
(b)

Şekil 4.9  $A_{SE}$ 'nin farklı değerlerinde postsinaptik nöronun (a) ortalama cevap süresinin ve (b) jitterinin presinaptik nöronların rasgele ateşleme frekanslarıyla ( $f_n$ ) değişimi.

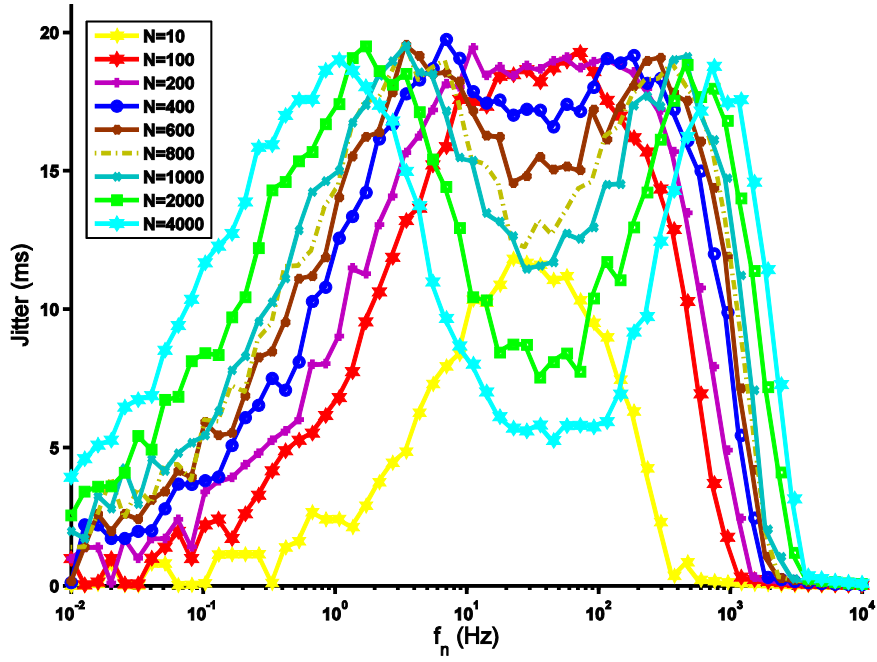
#### 4.2.4 Presinaptik Nöron Sayısının Etkisi ( $N$ )

Tez çalışmasının önceki bölümlerinde  $\tau_{fac}$  ve  $A_{SE}$  biyofiziksel parametrelerinin etkilerini araştırılırken postsinaptik nöronun  $N=1000$  adet presinaptik nörondan girdi aldığı kabul edilmişti. Çalışmanın bu kısmında ise presinaptik nöron sayısının  $N$  Şekil 4.1 de gösterilen sistemdeki postsinaptik nöron latans dinamiklerine etkileri araştırılmıştır. Tüm presinaptik bağlantılar depresyon ve fasilitasyon mekanizmalarının her ikisini de içerecek şekilde modellenerek sistemi oluşturan diğer parametler sabit tutulup ( $A_{SE}=0.6$ ,  $U_{SE}=0.2$ ,  $\tau_{rec} = 100$ ,  $\tau_{fac} = 300$ ), presinaptik nöron sayısı  $N$  ve bunların ateşleme frekansları  $f_n$  sistematik biçimde değiştirilerek latans istatistikleri hesaplanmıştır. Çalışma sırasında kullanılan tüm  $N$  değerleri için uyarıcı ve bastırıcı nöron sayıları oranı  $N_e:N_i= 4:1$  sabit tutulmuştur. Elde edilen sonuçlar Şekil 4.10'da verilmiştir.

Şekilde görüldüğü gibi hem ortalama latans hem de jitter eğrilerinin karakteristikleri presinaptik nöron sayısının artışı ile değişmektedir.  $N$ 'in düşük değerinde latans süreleri bilinen tek NDD davranışı sergilerken, yüksek değerlerde çift-NDD fenomenini ortaya çıkarmıştır. Presinaptik nöron sayısına bağlı olarak ortaya çıkan bu durum toplam sinaptik akımın oluşmasında rol oynayan spayk sayısının azalması veya artması ile ilgilidir. Çünkü, spaykların zamansal filtreleme ve iletilme oranı değişmezken ( $\tau_{fac} = 300$ ,  $\tau_{rec} = 100$  -sabit), uzaysal filtreleme ve iletilmede presinaptik nöron sayısının değişmesi ile bu oran değişmektedir. Buradan, postsinaptik nörona etkiyen toplam sinaptik akım varyansındaki değişim kolaylıkla anlaşılabilir. Presinaptik nöron sayısının azalması sinaptik akımın gürültülüğünü giderek azaltacaktır. Sinaptik akım gürültülüğün azalması önce çift-NDD etkisinin zayıflamasına neden olacaktır. Çift NDD etkisinin azalmasıyla postsinaptik nöronun latans istatistikleri önce tek-NDD'ye dönecektir. Presinaptik sayısının  $N$  çok daha düşmesiyle de latans dinamikleri deterministik koşullara yakınsamakta ve NDD etkisi giderek ortadan kaybolmaktadır.



(a)



(b)

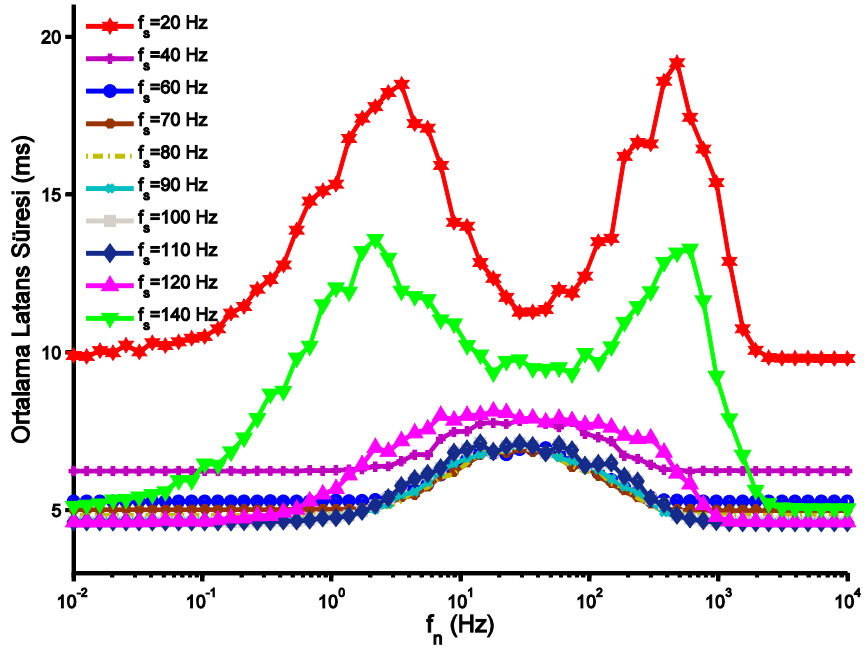
Şekil 4.10 Farklı presinaptik nöron sayısı ( $N$ ) değerleri için postsinaptik nöronun (a) ortalama cevap süresinin ve (b) jitterinin presinaptik ateşleme frekansına ( $f_n$ ) göre değişimi.



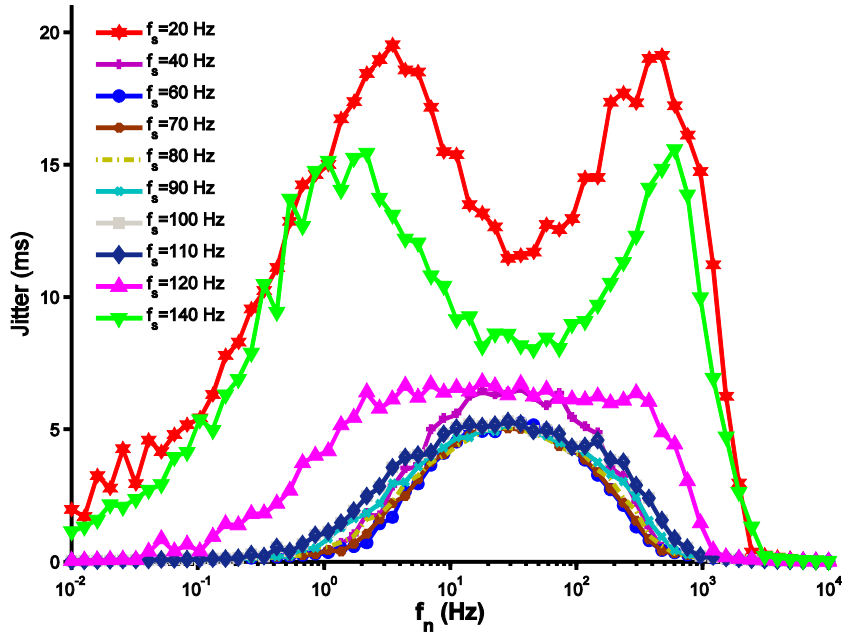
#### 4.2.5 Eşik-üstü Periyodik Uyarım Frekansının Etkisi ( $f_s$ )

Tez çalışmasının bu bölümüne kadar kısa-dönem sinaptik fasilasyon mekanizmasına ait sinaptik parametrelerin latans dinamikleri ve çift-NDD fenomeni üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bu araştırmalarda eşik-üstü sinyalin genliği ve frekansı sırasıyla  $A = 4 \mu A/cm^2$  ve  $f_s = 20$  Hz olarak sabit kabul edilmiştir. Bu alt bölümde fasilasyon mekanizması varlığında meydana gelen çift-NDD fenomeni ve latans dinamiklerine eşik-üstü sinyal frekansının etkileri araştırılmıştır. Bu nedenle sinapslar kısa-dönem depresyonun yanında fasilasyon da gösterecek şekilde modellendikten sonra ( $A_{SE}=0.6$ ,  $U_{SE}=0.2$ ,  $\tau_{rec} = 100$ ,  $\tau_{fac} = 300$  ve  $N=1000$ ), eşik-üstü periyodik sinyalin genliği sabit tutulup  $A = 4 \mu A/cm^2$ , frekansı  $f_s$  ise sistematik biçimde değiştirilerek latans istatistikleri presinaptik nöronların rasgele ateşleme frekansının  $f_n$  fonksiyonu olarak elde edilmiş ve Şekil 4.11'de verilmiştir.

Şekilde görüldüğü gibi postsinaptik nöronun latans dinamiklerinde çift-NDD fenomeni tüm eşik üstü giriş sinyali frekans değerlerinde ortaya çıkmamaktadır.  $f_s=20$  Hz ve  $f_s=140$  Hz eşik-üstü sinyal frekansı değerlerinde ortalama latans ve jitter çift-NDD fenomeni davranışı sergilerken  $f_s = (20, 120)$  Hz aralığında sinaptik arka plan aktivite yoğunluğunun tüm durumlarında ( $f_n$  değişimi) latans dinamikleri NDD etkisi sayılmayacak seviyelerde değerler almaktadır. Çift-NDD fenomeninin ortaya çıktığı  $f_s=20$  ve  $140$  Hz değerleri,  $A = 4 \mu A/cm^2$  genlik değeri için giriş sinyalini eşik üstü hale getiren frekans değerlerinin alt ve üst sınırına yakın değerlerdir (Pankratova 2005a-Şekil 1). Bu durum, tek-NDD fenomeninde olduğu gibi çift-NDD fenomeninin de ortaya çıkışında sinaptik arka plan aktivitesinin yanında uygulanan eşik-üstü sinyalin frekansının etkisi olduğunu göstermektedir. Öte yandan, NDD etkisinin latans dinamiklerinde neredeyse yok sayılacak seviyelerde olduğu  $f_s = [20-120]$  Hz aralığındaki sinyal frekanslarında ortalama latans ve jitterin değişmemesi göstermektedir ki, postsinaptik nöronun belirtilen frekans aralığındaki uyarımlara cevap süresi arka-plan aktivitesinden etkilenmemektedir.



(a)



(b)

Şekil 4.11 Farklı uyartım frekansı değerleri ( $f_s$ ) için postsinaptik nöronun (a) ortalama cevap süresinin ve (b) jitterinin presinaptik ateşleme frekansına göre değişimi ( $f_n$ ).

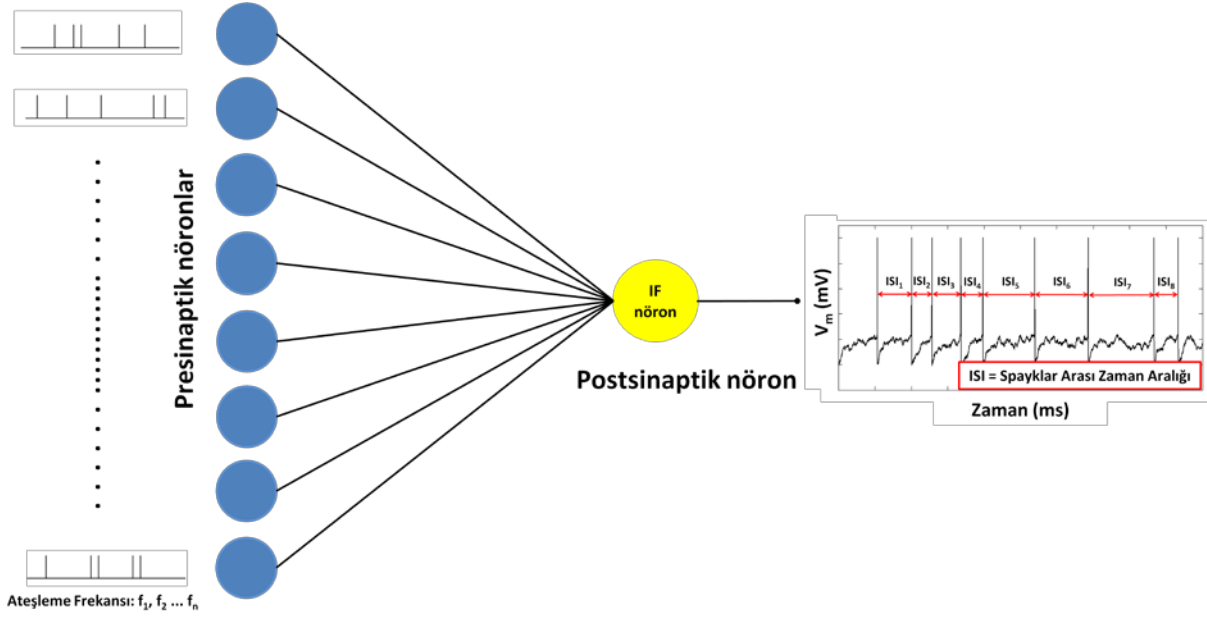


## BÖLÜM 5

### KORTİKAL DÜZENSİZ SPAYK AKTİVİTESİNİN OLUŞUMUNDA KISA DÖNEM SİNAPTİK PLASTİSİTE İLE DİNAMİK ATEŞLEME EŞİĞİNİN ROLÜ

Tez çalışmasının bu bölümünde kortikal nöronlarda spayk ateşleme düzensizliği ele alınmıştır. Literatürde yapılan pek çok deneysel ve teorik çalışmaya konu edilmiş olmasına rağmen (Softky and Koch 1993, Mainen and Sejnowski 1995, Stevens and Zador 1998, Fellous et al. 2001, Rowat 2007, Özer et al. 2007, Stiefel et al. 2013), henüz kortikal ateşlemelerdeki düzensizliğin bilgi işleme açısından fonksiyonları ve bu düzensizliğin kaynağı tam olarak aydınlatılamamıştır. Burada spayk düzensizliğinin fonksiyonları üzerinde durulmuyacak olup, düzensizliği meydana getirebilecek olası biyofiziksel nedenler araştırılacaktır. Bu bağlamda, sinaptik iletim ve nöron ateşleme eşiği dinamiklerinin kortikal aktivite düzensizliğinde ne kadar etkin olabileceği hususu üzerinde yoğunlaşmıştır.

Araştırmalarda bir önceki bölümdeki NDD çalışmalarında kullanılan sistem topolojisi kullanılmıştır. Kortikal nöronların spontane ateşlemelerinin düzensizliği araştırıldığından, nöronun sinyal bağlamında herhangi bir girdi almadığı, sadece arka-plan aktivitesi altında faaliyet gösterdiği kabul edilmiştir. Arka-plan aktivitesini meydana getiren uyarıcı presinaptik nöronların postsinaptik nörona yine kısa-dönem sinaptik plastisite özelliği gösteren sinapslar üzerinden girdi sağladığı düşünülerek modelleme yapılmıştır. Nöron ateşleme eşiğinin de araştırmalara dahil edilmesi ile postsinaptik nöron için eşiği kontrol edilebilir bir model olan Topla ve Ateşle (Integrate & Fire - IF) nöron modelinin kullanılması planlanmıştır. Şekil 5.1'de bu bölümdeki araştırmalarda ele alınan sistem mimarisi genel hatları ile şematize edilmiştir. Yapılan çalışmalarda presinaptik nöronların rasgele ateşlemelerinden kaynaklı gürültüye maruz kalan postsinaptik nöron için kısa-dönem depresyon ve fasilasyon mekanizmalarının spontane aktivite düzenliliğine etkileri ayrı ayrı ele alınmıştır. Düzenliliğin nicel ölçütü için literatürde sıklıkla kullanılan Varyasyon katsayısı (Coefficient of variation - CV) istatistikleri hesaplanmıştır. Ortaya konan istatistik veriler, her bir parametre seti için 1000 sn'lik simülasyonlar ve 50 tekrar yapılarak elde edilmiştir.



Şekil 5.1 Kortikal nöronlarda spontane düzensiz ateşlemeler üzerine yapılan araştırmalarda kullanılan nöral sistem mimarisinin şematik gösterimi. Postsinaptik IF nöronun Poisson ateşlemeleri biçimde aktivite gösteren  $N=200$  nörondan dinamik sinapslar üzerinden girdi aldığı kabul edilmiştir. IF nöronun ateşleme eşiği hem statik hem de adaptif karakteristikte olduğu durumlarda spayk trenlerinin düzenliliği sistemin farklı parametreleri için incelenmiştir.

## 5.1 ADAPTİF VE SABİT ATEŞLEME EŞİĞİNDE KISA-DÖNEM DEPRESYON MEKANİZMASININ SPAYK DÜZENLİLİĞİNE ETKİSİ

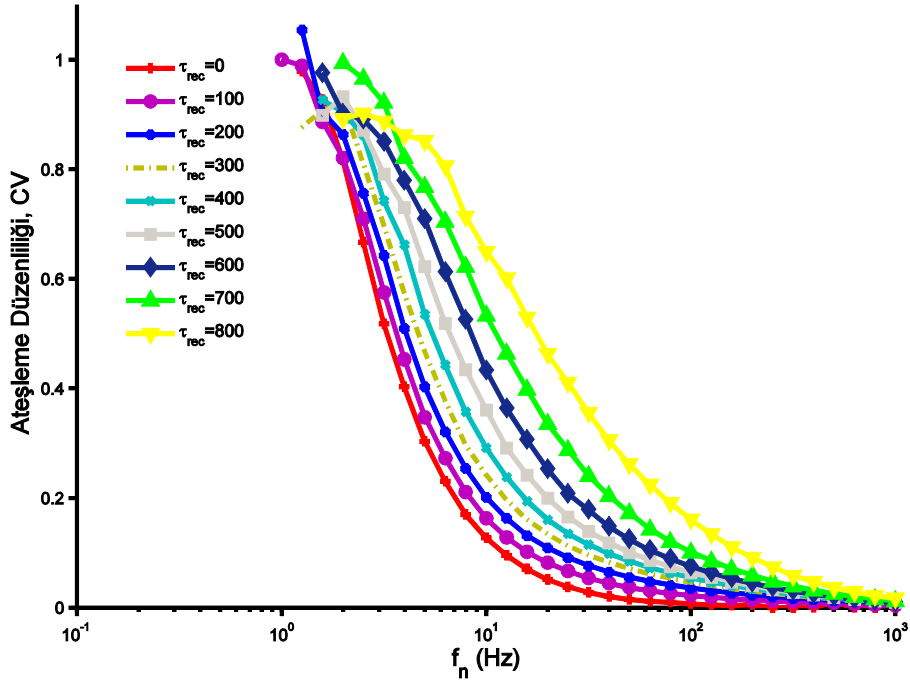
Kısa-dönem sinaptik plastisitenin postsinaptik nöronun düzensiz ateşlemeleri üzerindeki etkileri araştırılırken, Şekil 5.1'e göre tasarlanan nöral ağda ilk olarak kısa dönem sinaptik depresyon mekanizması ele alınmıştır. Depresyon özelliği gösteren ( $\tau_{rec} \neq 0, \tau_{fac} = 0$ ) sinaptik bağlantılara sahip bir adet postsinaptik nöron ve ona bağlı Poisson dağılımına göre spayk üreten presinaptik nöronlardan oluşan nöral sistemde kısa-dönem depresyon zaman sabiti  $\tau_{rec}$  'in postsinaptik nöronun ateşleme düzenliliği üzerindeki etkisi incelenmiştir. Simulasyonlar nöron ateşleme eşiğinin sabit ve adaptif bir biçimde değişim gösterdiği durumlar ayrı ayrı incelenerek, ateşleme eşiği dinamiklerinin de etkisi araştırılmıştır.

### 5.1.1 Kısa-Dönem Sinaptik Depresyon Zaman Sabitinin Etkisi ( $\tau_{rec}$ )

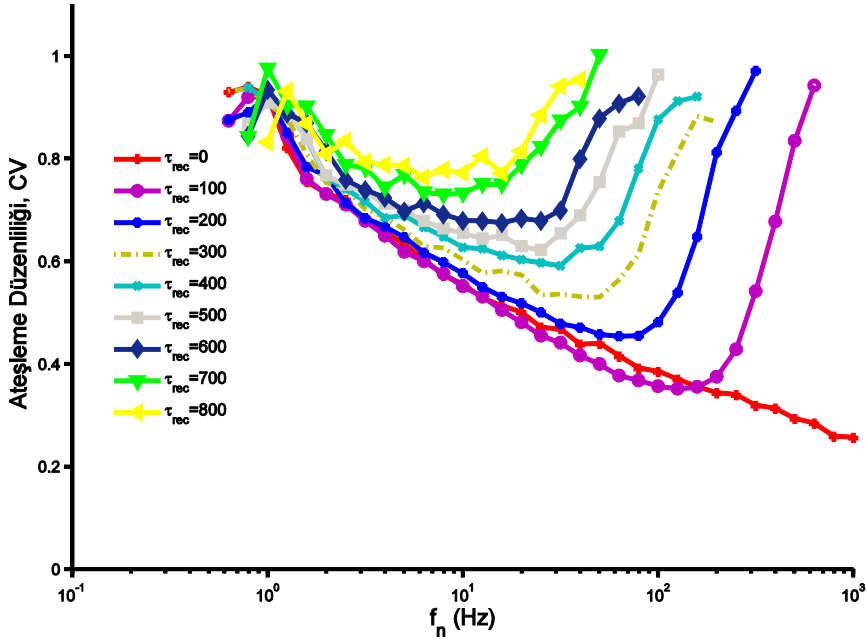
Çalışmanın ilk adımında farklı depresyon zaman sabiti değerleri ( $\tau_{rec}$ ) için postsinaptik nöronun ürettiği spaykların düzenliliği ile  $N=200$  adet presinaptik nöronun girdilerinden kaynaklı arka-plan aktivitesi ( $f_n$ ) arasındaki ilişki incelenmiştir. Ağdaki tüm sinaptik bağlantılar için bir spaykın iletiminde presinaptik nörondaki tüm nörotransmitterlerin salınımı sonucu postsinaptik nörona aktarılan maksimum akım miktarı olan  $A_{SE}=150$  pA , presinaptik nörona bir spayk geldiğinde salınacak olan maksimum nörotransmitter madde oranı  $U_{SE}=0.4$  olarak seçilmiştir. Kısa dönem sinaptik depresyon mekanizması zaman sabiti değeri  $\tau_{rec}=100$  200,...1000 ms değer aralığında sistematik olarak değiştirilmiştir.  $10^{-1}$  ile  $10^3$  arasında logaritmik olarak arttırılan her bir presinaptik nöron ateşleme frekansı ( $f_n$ ) için postsinaptik nöronun yaptığı ateşlemelerin düzenlilikleri CV ölçütü üzerinden hesaplanmıştır. Şekil 5.2 de nöron ateşleme eşliğinin sabit (Şekil 5.2a) ve adaptif (Şekil 5.2b) olduğu durumlarda CV' nin  $f_n$ ' e göre değişimi verilmiştir.

Şekil 5.2a da görüldüğü gibi postsinaptik nöron eşik sabit olarak alındığında, tüm  $\tau_{rec}$  değerlerinde  $f_n = 10^0$  Hz değerine kadar spayk gözlemlenmediğinden CV hesaplanamamıştır. Bu  $f_n$  değerinden sonra CV eğrileri ele alınan tüm  $\tau_{rec}$  değerleri için birbirini takip ederek gittikçe azalmaktadır. Bu demektir ki eşik sabit olduğunda depresyon mekanizmasının düzenlilik üzerinde önemli bir etkisi yoktur. CV değerleri yüksek  $f_n$  değerlerinde yaklaşık olarak sıfır değerine ulaşmaktadır. Diğer bir ifade ile presinaptik ateşlemelerin frekansı arttıkça postsinaptik nöronun ateşleme düzenliliği artmıştır. Aslında bu durum fizyolojik deneylerde elde edilen verilerle örtüşmemektedir (Softky and Koch 1993, Stiefel et al. 2013). Dolayısıyla, ateşleme eşliğinin sabit olarak alınması kortikal düzensizliği açıklamada doğru bir yaklaşım olmadığı ortaya çıkmıştır denilebilir. Bu bağlamda Şekil 5.2b de verilen eşik adaptif olarak alınması ile yapılan simülasyonlarla elde edilen sonuçlar bu öngörüü doğrulamaktadır. Şekilde görüldüğü gibi presinaptik aktivite arttıkça ( $f_n$ ) CV eğrileri önce hızlı bir düşüş yapıp bir minimuma ulaştıktan sonra, sitatik sinaps durumu hariç  $\tau_{rec} = 0$  , tüm  $\tau_{rec}$  değerlerinde tekrar yükselerek aynı maksimum bir CV değerine yakınsamışlardır. Dikkat edilirse CV değerlerinin sabit eşik durumuna göre her durumda yüksek olduğu görülmektedir. Sinapslardaki depresyon seviyesi  $\tau_{rec}$  arttıkça CV' nin minimum değer aldığı  $f_n$  değerleri ise sağa ötelenmiştir. Buradaki en önemli bulgu, eşik dinamik karakteristikte olması ile yüksek depresyon seviyelerinde CV' nin fizyolojik

deneylerde elde edilen değerlere oldukça yakın olarak elde edilebileceğinin gösterilmesi ile kortikal nöronlardaki ateşleme düzensizliğine neden olan alternatif bir mekanizmanın ortaya konmuş olmasındır.



(a)



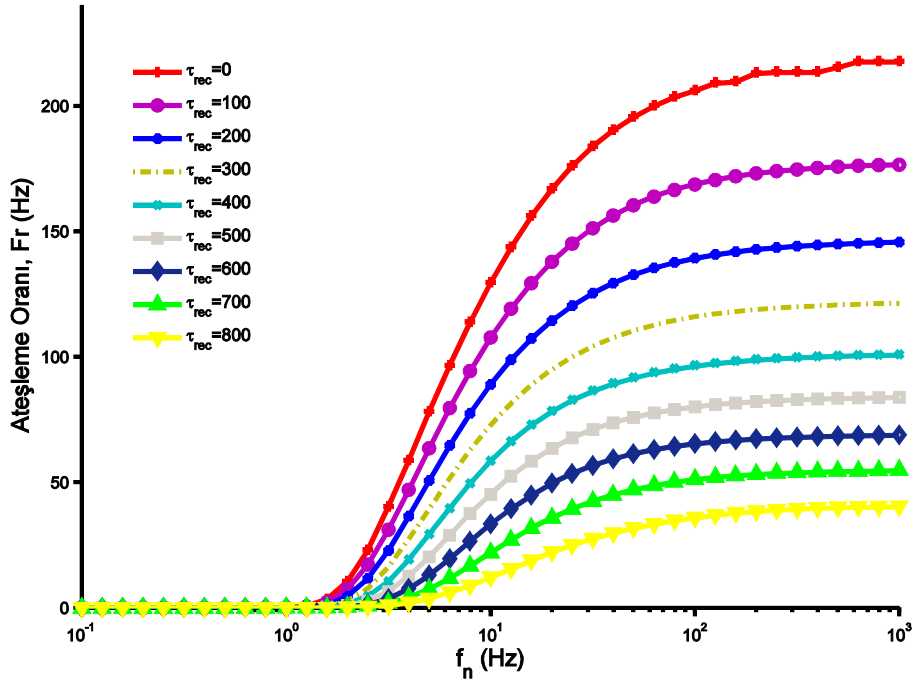
(b)

Şekil 5.2 Kısa-dönem sinaptik depresyon zaman sabiti  $\tau_{rec}$  ' in çeşitli değerlerinde CV' nin presinaptik aktivite yoğunluğuna bağlı değişimi. (a) Nöron ateşleme eşiği sabit olduğu durum, (b) Adaptik ateşleme eşiği durumu.

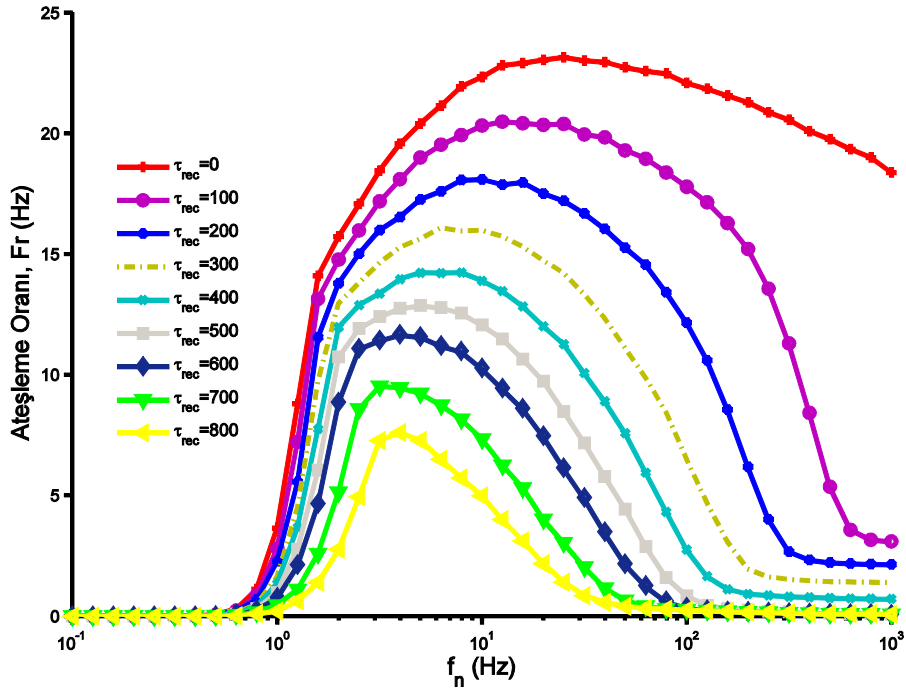
Adaptif ateşleme eşiği ve kısa-dönem sinaptik depresyon mekanizmalarının birlikte ortaya çıkarmış olduğu bu fizyolojik gerçekliklere uygun CV karakteristiğinin nasıl meydana geldiğini anlamak için postsinaptik nöronun ateşleme oranı (Firing Rate-FR) değişimleri elde edilmiştir. Eşiğin hem sabit hem de adaptif olduğu durumlar için ayrı ayrı yapılan analizlerle elde edilen sonuçlar Şekil 5.3 de verilmiştir. Şekil 5.3a da görüldüğü gibi ateşleme eşiği sabit 10 mV olduğunda, presinaptik ateşleme yoğunluğu arttıkça FR değerleri önce sigmoidal biçimde bir artış gösterdikten sonra bir saturasyon değerine ulaşmıştır. FR' nin sözü edilen bu davranışı tüm  $\tau_{rec}$  değerleri için geçerlidir. Sinaptik depresyon zaman sabiti FR' nin  $f_n$  ' e bağlı trendini değiştirmemekle beraber, sadece yüksek  $f_n$  değerlerindeki saturasyon değerini düşürmüştür. Bu düşüş bir önceki bölümdeki NDD araştırmalarımızda da belirtildiği gibi depresyon mekanizmasının spayk filtreleme özelliğinden kaynaklanmaktadır. Çünkü depresyon seviyesinin artışı nörotransmitter madde sentezleme süresini uzatmaktadır ve sonucunda da presinaptik nöronun spayk iletim isteklerine karşı sinaps boşluğuna aktarılan nörotransmitter madde miktarında düşüş meydana gelir. Küçük  $f_n$  değerlerinde spayklar arası sürenin uzun olabilme ihtimali yüksek olduğundan bu filtreleme etkisi azdır. Öte yandan sinapsa gelen spayk iletim isteği de azdır. Dolayısıyla, belirli bir  $f_n$  değerine kadar sinaptik akım ortalaması  $f_n$  in artışı ile yükselir. Ancak,  $f_n$  değeri arttıkça ortalama akımdaki yükselme giderek azalacak ve bir noktadan sonra hiç olmayacaktır. Toplam sinaptik akımın varyansı ise yüksek  $f_n$  değerlerinde bu filtreleme mekanizmasından oldukça fazla etkilenir ve akımdaki gürültülük ciddi oranda azalır. Şekil 5.4'te akım istatistiklerinde meydana gelen bu değişim farklı  $\tau_{rec}$  değerleri için gösterilmiştir.

Postsinaptik nöronun ateşleme eşiği sabit 10 mV olduğu durumda CV eğrilerinin  $f_n$  ' in artışı ile giderek azalması Şekil 5.3a ve Şekil 5.4'teki verilerle artık daha net anlaşılabilir. Şöyle ki; Presinaptik ateşleme frekansı  $f_n$  arttıkça ortalama sinaptik akım değeri bir kaç yüz pA seviyelerine çıktığından, postsinaptik nöronun 10 mV gibi düşük değerde olan ateşleme eşiğine ulaşip spayk oluşturması oldukça kolay olacaktır. Bir diğer ifade ile nöron hali hazırda deterministik-düzenli ateşlemeler gerçekleştirilmesi için gereken minimum akım miktarın çok üzerinde bir DC akım bileşenine maruz kalmaktadır. Dolayısıyla, akımdaki gürültülüğün nöron ateşlemelerinde hiç bir etkisi yoktur. Bu nedenle CV değerleri FR' nin  $f_n$  ye bağlı olarak deterministik artışı ile giderek düşmüştür. Belirtilen bu minimum akım miktarının bilgisayar ortamında yapılan deneylerde yaklaşık 100 pA civarında olduğu tespit edilmiştir.





(a)

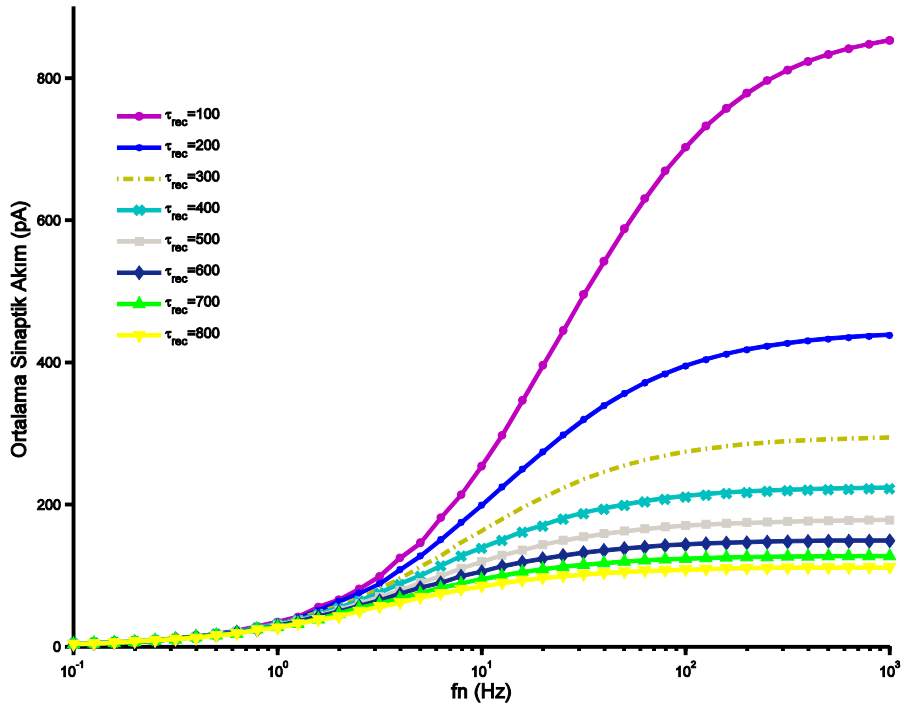


(b)

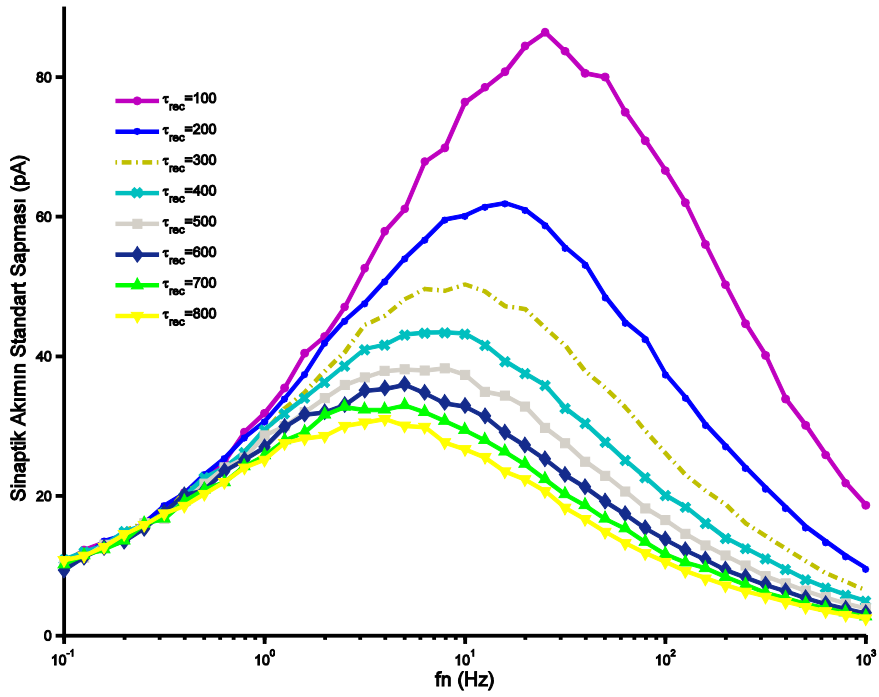
Şekil 5.3 Kısa-dönem sinaptik depresyon zaman sabiti  $\tau_{rec}$ 'in çeşitli değerlerinde ateşleme oranının presinaptik ateşleme frekansı ( $f_n$ ) ile değişimi (a) Nöron ateşleme eşiği sabit olduğu durum, (b) Adaptik ateşleme eşiği durumu.

Küçük  $f_n$  değerlerinde ortalama sinaptik akım bu minimum akım değerinin altındadır. Bu sebepten dolayı postsinaptik nöron ateşlemelerinde akımdaki gürültülük büyük oranda pay sahibi olmuştur. Bu durum da spayk paternlerine rastgelelik katmış ve sonucunda CV değerleri yüksek çıkmıştır. Belirtilen bu etki sabit eşik değeri ve sabit depresyon seviyesi altında Şekil 5.5a'da verilen ve farklı  $f_n$  değerlerinde elde edilen spayk treni paternlerinden anlaşılmaktadır.

Öte yandan, postsinaptik nöron ateşleme eşiği adaptif olduğu durumda nörona giren toplam sinaptik akım istatistiklerinde bir değişim olmamasına rağmen, CV değerlerinin yüksek elde edilmiş olması yine Şekil 5.3b ve Şekil 5.4 birlikte değerlendirildiğinde anlaşılabilir. Dikkat edilirse postsinaptik nöronun FR-  $f_n$  karakteristiği tüm  $\tau_{rec}$  değerlerinde toplam sinaptik akımın standart sapması ile aynı trendi izlemektedir. Çünkü adaptif eşik mekanizması sayesinde nöronun ateşleme eşiği ortalama membran potansiyelini takip eder. Yani, toplam sinaptik akımın DC değeri membran potansiyelini yükselttiğinde ateşleme eşiği de yakın seviyelere ulaşmaktadır. Dolayısıyla, ortalama sinaptik akımın DC bileşeninin postsinaptik nöronun oluşturduğu spayk paternlerinde herhangi bir katkısı yoktur. Ateşlemeler tamamıyla sinaptik akımdaki gürültü sayesinde gerçekleştiği için spayk paternlerinin düzensizliği eşiğin sabit olduğu duruma göre daima yüksek elde edilmiştir. Ateşleme eşiğinin adaptif olduğu durum için ortaya konan bu etki Şekil 5.5b de farklı  $f_n$  değerlerinde elde edilen postsinaptik nöron spayk paternlerinden kolaylıkla anlaşılabilir. CV eğrilerinde meydana gelen düşüş ve sonradan yeniden yükselme trendi ise yine aynı prensip ile açıklanabilir.

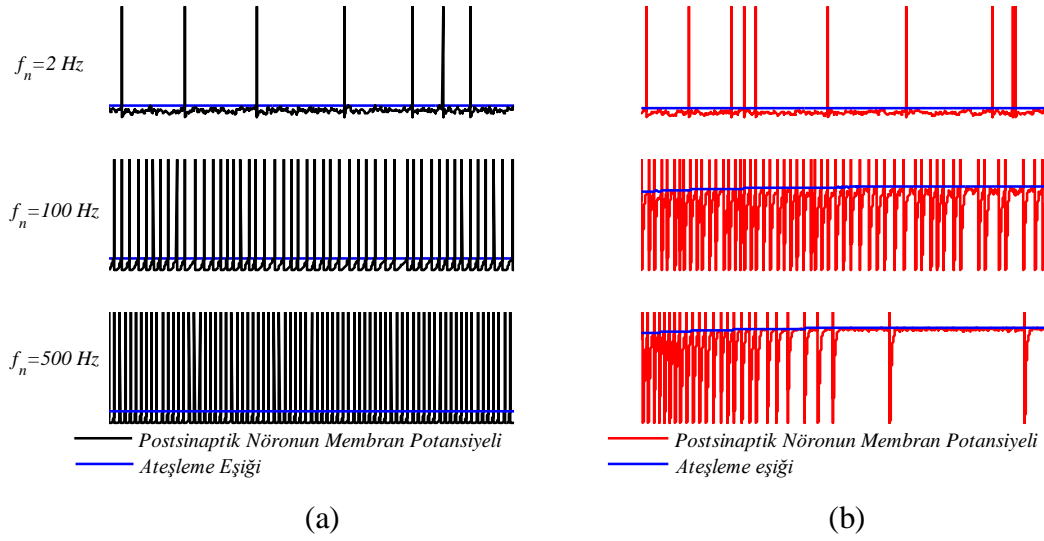


(a)



(b)

Şekil 5.4 Sinaptik depresyonun farklı seviyelerinde postsinaptik nörona giren toplam sinaptik akım istatistiklerinin presinaptik ateşleme frekansı ile değişimi. (a) Ortalama sinaptik akım, (b) Sinaptik akımın standart sapması.



Şekil 5.5 Presinaptik ateşlemelerin farklı seviyelerinde postsinaptik nöronun membran potansiyellerinin zamanla değişimi. (a) Nöron ateşleme eşiği sabit olduğu durumda, (b) Adaptif ateşleme eşiği durumu.

## 5.2 ADAPTİF VE SABİT ATEŞLEME EŞİĞİNDE KISA-DÖNEM FASILİTASYON MEKANİZMASININ SPAYK DÜZENLİLİĞİNE ETKİSİ

Kısa-dönem sinaptik plastisitenin postsinaptik nöronun düzensiz ateşlemeleri üzerindeki etkileri araştırılırken, Şekil 5.1'e göre tasarlanan nöral ağda ikinci olarak kısa dönem sinaptik fasilitasyon mekanizması ele alınmıştır. Tıpkı NDD çalışmasında olduğu gibi, bu bölümde de kısa-dönem sinaptik depresyonun varlığı göz ardı edilmeyerek hibrid sinapslarla çalışılmıştır. Fasilitasyon ve depresyon özelliği gösteren ( $\tau_{fac} \neq 0, \tau_{rec} \neq 0,$ ) sinaptik bağlantılara sahip bir adet postsinaptik nöron ve ona bağlı Poisson dağılımına göre spayk üreten presinaptik nörondan oluşan nörol sistemde kısa-dönem fasilitasyon zaman sabiti  $\tau_{fac}$  'in postsinaptik nöronun ateşleme düzenliliği üzerindeki etkisi incelenmiştir. Simulasyonlar nöron ateşleme eşiğinin sabit ve adaptif bir biçimde değişim gösterdiği durumlar ayrı ayrı incelenerek, ateşleme eşiği dinamiklerinin de etkisi araştırılmıştır.

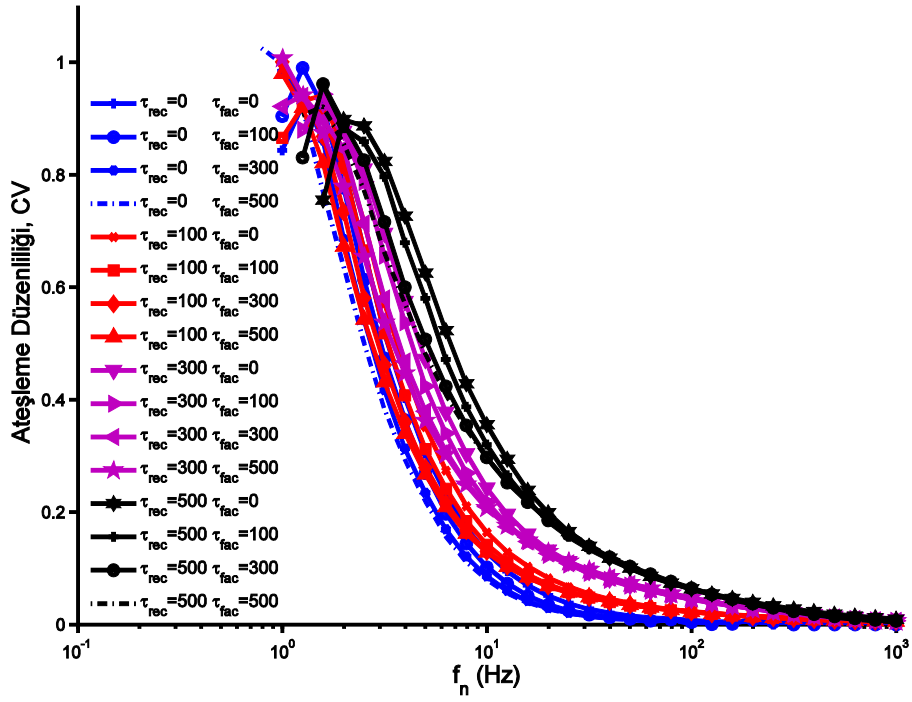
### 5.2.1 Kısa-Dönem Sinaptik Fasilitasyon Zaman Sabitinin Etkisi ( $\tau_{fac}$ )

Bu çalışmada farklı fasilitasyon zaman sabiti değerleri ( $\tau_{fac}$ ) için postsinaptik nöronun ürettiği spaykların düzenliliği ile  $N=200$  adet presinaptik nöronun girdilerinden kaynaklı arka-plan aktivitesi ( $f_n$ ) arasındaki ilişki incelenmiştir. Ağdaki tüm sinaptik bağlantılar için bir

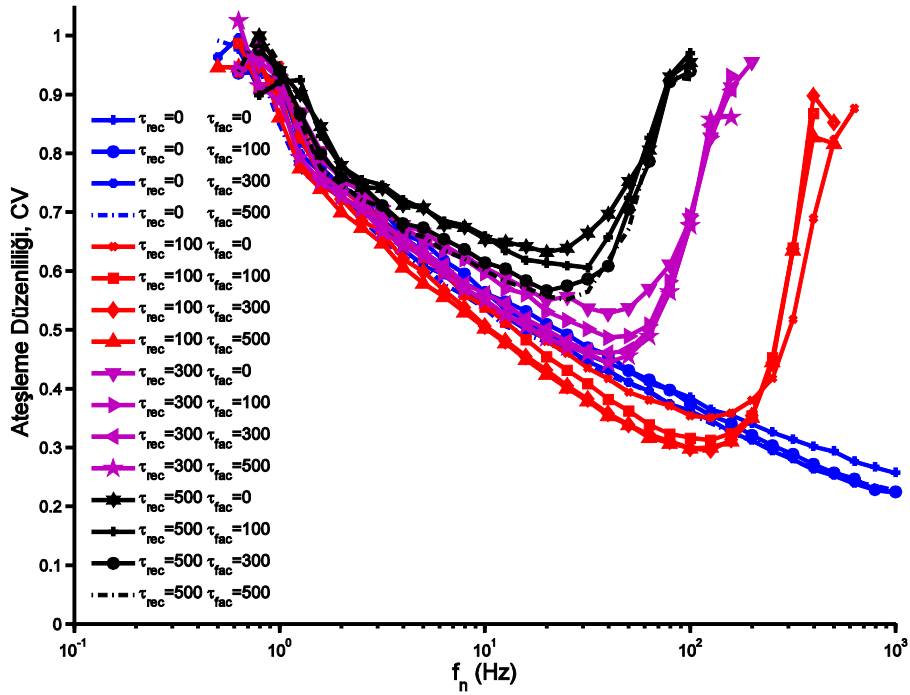
spaykın iletiminde presinaptik nörondaki tüm nörotransmitterlerin salınımı sonucu postsinaptik nörona aktarılan maksimum akım miktarı olan  $A_{SE}=150 \text{ pA}$ , presinaptik nörona bir spayk geldiğinde salınacak olan maksimum nörotransmitter madde oranı  $U_{SE}=0.4$  olarak seçilmiştir. Hibrid sinapslarda postsinaptik nöronun ateşleme düzenliliğinin kısa-dönem fasilitasyon mekanizmasından nasıl etkilendiğini daha iyi ortaya koymak açısından çalışma 4 farklı depresyon seviyesinde ayrı ayrı ele alınmıştır. Depresyon seviyesinin herbir değerinde, sinaptik fasilitasyon mekanizması zaman sabiti değeri  $\tau_{fac}=0, 100, 300, 500 \text{ ms}$  değer aralığında sistematik olarak değiştirilmiştir.  $10^{-1}$  ile  $10^3$  arasında logaritmik olarak arttırılan her bir presinaptik nöron ateşleme frekansı ( $f_n$ ) için postsinaptik nöronun yaptığı ateşlemelerin düzenlilikleri CV ölçütü üzerinden hesaplanmıştır. Şekil 5.6'da nöron ateşleme eşliğinin sabit (Şekil 5.6a) ve adaptif (Şekil 5.6b) olduğu durumlarda CV'nin  $f_n$ 'e göre değişimi verilmiştir.

Postsinaptik nöronun ateşleme eşliği sabit olarak alındığında elde edilen CV değerleri, tüm eğrilerde neredeyse birbiriyle çakışmaktadır. Bu durum önceki adımda ortaya koyduğumuz sonuçlarla örtüştüğü gibi (Şekil 5.2a), bir yeni bilgi olarak CV eğrileri eşik seviyesi sabitken fasilitasyon seviyesi  $\tau_{fac}$ 'tan da etkilenmemiştir (Şekil 5.6a). Eşik seviyesi adaptif olduğunda elde edilen sonuçlardan depresyon mekanizmasının postsinaptik ateşleme düzenliliğini değiştirdiği bir kez daha gözlemlenmiş ancak tüm depresyon seviyelerinde  $\tau_{fac}$  değiştirilmesine rağmen ateşleme düzenliliği bu durumdan neredeyse etkilenmemiştir (Şekil 5.6b).

Kısa-dönem sinaptik fasilitasyon mekanizmasının CV karakteristiği üzerindeki etkisini daha net görmek açısından postsinaptik nöronun ateşleme oranı (Firing Rate-FR) değişimleri hesaplanmıştır. Eşğin hem sabit hem de adaptif olduğu durumlar için ayrı ayrı yapılan analizlerle elde edilen sonuçlar Şekil 5.7'de verilmiştir.

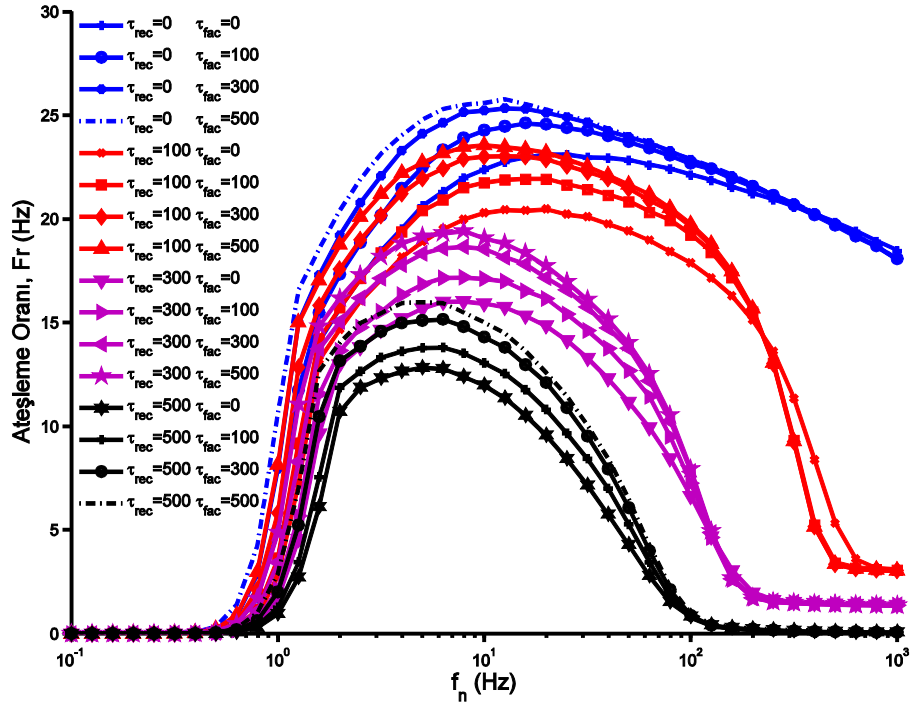


(a)

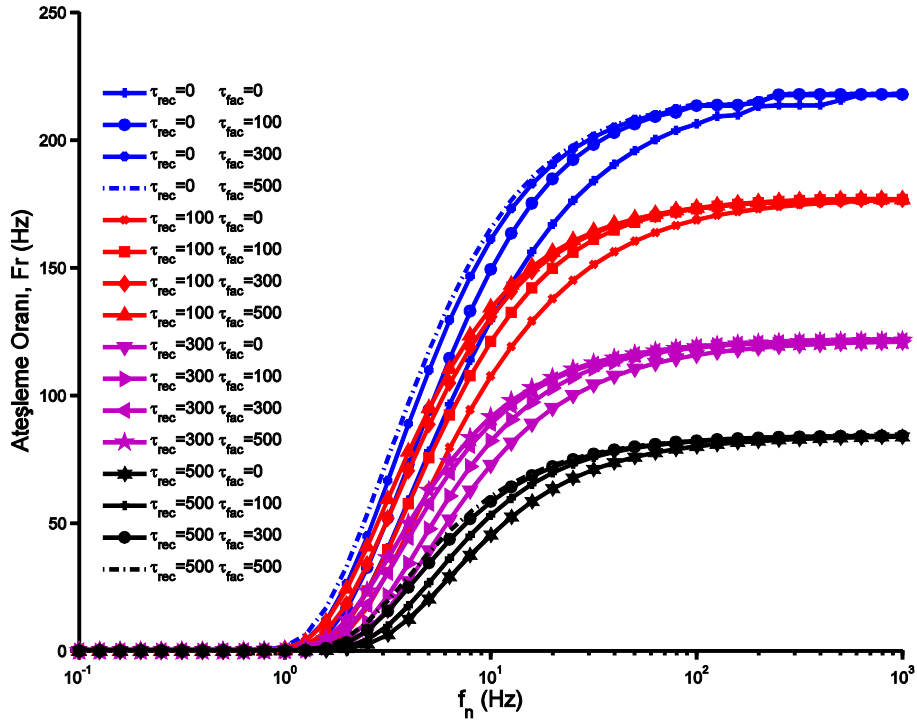


(b)

Şekil 5.6 Kısa-dönem sinaptik fasilitasyon zaman sabiti  $\tau_{fac}$  ' in çeşitli değerlerinde CV' nin presinaptik aktivite yoğunluğuna bağlı değişimi. (a) Nöron ateşleme eşiği sabit olduğu durum, (b) Adaptik ateşleme eşiği durumu.



(a)



(b)

Şekil 5.7 Kısa-dönem sinaptik fasilitasyon zaman sabiti  $\tau_{fac}$ 'ın eşitli değerlerinde ateşleme oranının presinaptik ateşleme frekansı ( $f_n$ ) ile değişimi (a) Nöron ateşleme eşiği sabit olduğu durum, (b) Adaptik ateşleme eşiği durumu.

Ateşleme eşiği sabit 10 mV olduğu durumdayken, depresyon seviyesinin postsinaptik nöronun ateşleme yoğunluğu üzerindeki Şekil 5.3a'dakine benzer etkisi bir kez daha ortaya koyulurken, her depresyon seviyesinde sistematik olarak arttırılan fasilitasyon seviyesi  $\tau_{fac}$ 'ın ateşleme oranı üzerinde bir etkisi gözlemlenmemiştir. Eşik seviyesi adaptif olduğunda elde edilen sonuçlarda ise postsinaptik nöronun ateşleme oranı depresyon seviyesinin değişiminden etkilenirken, tüm depresyon seviyelerinde fasilitasyon zaman sabiti  $\tau_{fac}$ 'ın artması ile maksimum ateşleme oranı seviyeleri artmış ancak bu artış göz ardı edilebilecek seviyededir (Şekil 5.7b).





## BÖLÜM 6

### SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sinirbilimciler tarafından nöronal sistemde bilgi kodlamanın nasıl yapıldığında dair çeşitli kodlama teorileri ortaya atılmıştır. Bunlardan en çok kabul göreni bilginin spayklar aracılığı ile kodlandığı ve iletildiğidir. Spayk bazlı bilgi kodlamada deneysel ve teorik çalışmalarla ortaya koyulan en önemli hipotezlerden biri ise üretilen spaykların zamanlamalarının bilgi taşıdığını konu alan “zamansal kodlama” hipotezidir. Zamansal kodlama kapsamında nöronlar, belirli zamansal sınırlamalar altında bilgi taşıyıcı olarak ilk aksiyon potansiyelinin zaman bilgisini kullanarak da sadece tek bir aksiyon potansiyeli ile bilgi kodlamayı gerçekleştirebilirler (VanRullen et al. 2005, Thorpe 1990). İlk spayk latans kodlama (first spike latency coding) olarak adlandırılan bu kodlamada sistemdeki rasgele süreçlerin, gürültü ile geciktirilmiş bozulma (NDD) ile nöronun ilk tepki süresini arttırdığı gösteren bir çok çalışma yapılmıştır (Pankratova et al 2005a, 2005b, Tuckwell and Wann 2005). Ancak sözü edilen çalışmalarda nöronal sistemde yer alan biyofiziksel gerçekliklerden biri olan sinaptik dinamikler göz ardı edilmiştir.

Bu tez çalışmasının ilk etabında sinaptik dinamik bağlamında kısa-dönem sinaptik plastisite mekanizmasının latans kodlama üzerindeki etkileri incelenmiştir. Kısa-dönem sinaptik plastisite mekanizmalarından kasıtlı sinaptik depresyon ve sinaptik fasilasyon mekanizmaları ayrı ayrı ele alınmıştır. Kullanılan nöral sistem tasarlanırken eşik-üstü uyarıma sahip ilk spayk zamanlamaları kaydedilen bir adet postsinaptik nöron ve ona dinamik sinapslarla bağlı rasgele girdiler üreten presinaptik nöronlar bir araya getirilmiştir.

Çalışmada kısa-dönem depresyon mekanizmasının NDD üzerindeki etkisi incelenirken ilk olarak sinaps üzerinden bir spayk iletildikten sonra salınan nörotransmitter moleküllerin yerine tekrar koyulması için geçen süre olarak tanımlanan (Tsodyks and Markram 1998)  $\tau_{rec}$  incelenmiştir. Sinaptik gürültülüğün düşük olduğu frekans değerlerinde zaten az sayıda olan spaykların da filtrelenmesiyle postsinaptik nöron bu bölgelerde deterministik duruma yakın

ateşlemeler yaparken, gürültü yoğunluğunun çok olduğu değerlerde filtelenmeye rağmen iletilen spayk sayısı da arttığından postsinaptik nöronun ilk spayk latans süresi artmıştır. Depresyon seviyesinin artırılması postsinaptik nörona iletilecek spayk sayısını azaltmış ve postsinaptik nöron tüm  $f_n$  değerlerinde deterministik seviyeye yakın yerlerde ateşlemeler yapmıştır. Böylelikle NDD etkisinin depresyon seviyesi ile kontrol edilebileceği ortaya konmuştur.

Depresyon mekanizmasının NDD üzerindeki etkileri incelenirken ikinci parametre olarak  $A_{SE}$  presinaptik nöronun bir spayk iletimi sırasında postsinaptik nöronda oluşturabileceği maksimum akım ele alınmıştır. Presinaptik nörondan salınacak maksimum nörotransmitter madde miktarı olarak da ifade edilen  $A_{SE}$ 'nin farklı değerlerinde yapılan araştırmada,  $A_{SE}$  referans seviyesinde iken sinapsın spayk iletim yeteneği neredeyse doyuma ulaştığından,  $A_{SE}$ 'nin artışı spayk filtrelenmesinde veya iletiminde bir değişiklik meydana getirmemiş, dolayısıyla NDD eğrilerinde bir değişim olmamıştır. Diğer durumda ise spayklar  $\tau_{rec}$  ile zaten filtelenirken bu sefer de nörotransmitter molekül miktarının azalmasından kaynaklı bir filtreye daha maruz kalmışlardır. Filtrelenen spayk sayısının artması iletilen spayk sayısını azaltmış dolayısıyla NDD etkisi azalmıştır.

Çalışmanın devamında postsinaptik nörona depresyon özelliği içeren sinapslarla bağlı olan presinaptik nöronların sayısının NDD üzerindeki etkileri ele alınmıştır. Depresyon seviyesi sabit olduğundan spaykların zamansal filtrelenme oranı değişmezken, uzaysal filtreleme presinaptik nöron sayısının değişimi ile değişmiştir. Filtrelenen spayk sayısı artarken aynı zamanda postsinaptik nörona iletilen spayk sayısı da artmaktadır. Bu sebeple  $N$ 'in artması sinaptik akımın gürültülülüğü arttırmış dolayısıyla NDD etkisi belirginleşmiştir. Presinaptik nöron sayısının azalması ise sinaptik akım gürültülülüğü azaltmış NDD etkisi de buna paralel olarak azalarak ortadan kaybolmuştur.

Kısa-dönem sinaptik depresyon mekanizmasına sahip nöral sistemde yapılan son çalışmada ise postsinaptik nörona uygulanan eşik-üstü sinüzoidal uyartım frekansının latans dinamikleri üzerindeki etkisi incelenmiştir. Elde edilen sonuçlarda, bazı eşik-üstü uyartım frekansı değerlerinde postsinaptik nöron arka plan aktivitesine rağmen deterministik duruma yakın ateşlemeler yapmış ve NDD etkisi ortadan kaybolmuştur. Bu durum NDD fenomenin ortaya çıkışının sinaptik arka plan aktivitesinin yanında uygulanan eşik-üstü sinyalin frekansına da bağlı olduğunu bir kez daha göstermiştir (Pankratova et al. 2005a, Şekil 1).

Kısa-dönem sinaptik plastisite mekanizmalarının NDD üzerine etkileri ele alınırken nöral sisteme depresyonun yanında fasilitasyon mekanizması da eklenmiş ve hibrid sinapslarla çalışma tekrarlanmıştır. Araştırmada ilk olarak ard arda gelen spayklarla, sinaptik iletkenlikte meydana gelen artışın tekrar eski durumuna dönme süresini tanımlayan kısa-dönem sinaptik fasilitasyon zaman sabiti  $\tau_{fac}$  'in NDD üzerine etkileri araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlarda fasilitasyon mekanizması sinaps özelliklerine dahil edildiği durumda latans istatistikleri sadece depresyonun var olduğu durumda elde edilen sonuçlardan farklı bir karakteristik izleyerek çift-NDD fenomenini ortaya çıkarmıştır. Meydana gelen bu etki spaykların filtrelemesi ve iletilmesi sırasında depresyon ve fasilitasyon mekanizmalarının birbirleri ile yarışmalarından kaynaklanmaktadır. Depresyon mekanizması sebebiyle filtrelenen spaykların bir kısmı fasilitasyon mekanizması ile iletildiğinden latans sürelerindeki gecikme daha düşük  $f_n$  değerlerine taşınmıştır.

Hibrid sinapslarda yapılan çalışmada ikinci olarak  $A_{SE}$  'nin, postsinaptik nöronun ateşleme frekansı  $f_n$  'in bir fonksiyonu olarak elde edilen ilk spayk latans süresine olan etkisi araştırılmıştır.  $A_{SE}$  'nin azalmasıyla çift-NDD fenomeni öncelikle kaybolarak yerini tek-NDD fenomenine bırakmıştır. Bunun sebebi ise azalan nörotransmitter madde miktarı  $A_{SE}$  , fasilitasyon mekanizması ile spayk iletimine izin vermemiş, sinaps dinamiklerinde depresyon mekanizması daha çok söz sahibi olmuştur. Ancak  $A_{SE}$  'nin minimum değerinde salınacak olan maksimum nörotransmitter madde oranı öylesine azalmıştır ki hem fasilitasyon mekanizması devreye girememiş hem de depresyon mekanizması ile filtrelenmemiş spayklar dahi iletilememiştir. Bundan dolayı NDD etkisi kaybolmuş, postsinaptik nöronun ilk spayk zamanlaması deterministik duruma yaklaşmıştır.

Çalışmanın devamında ise postsinaptik nörona hibrid sinapslarla bağlı olan presinaptik nöronların sayısının NDD üzerindeki etkileri ele alınmıştır. Fasilitasyon ve depresyon seviyeleri çalışma boyunca sabit olduğundan spaykların zamansal filtrelenme ve iletilme oranları değişmezken, uzaysal filtreleme ve iletim presinaptik nöron sayısının değişimi ile değişmektedir. Fasilitasyon mekanizmasının latans dinamikleri üzerindeki çift-NDD etkisi presinaptik nöron sayısının artmasıyla iyice belirginleşmektedir.  $N$  'in azalması ile çift-NDD fenomenin yerini önce tek-NDD halini almıştır. Presinaptik nöron sayısının minimum olduğu durumda ise filtrelenen spayk sayısı azalırken buna paralel olarak da iletilen spayk sayısı da azalmış dolayısıyla NDD etkisi en aza indirgenmiştir.

Depresyon ve fasilasyon mekanizmasına sahip nöral sistemde son olarak postsinaptik nörona uygulanan  $f_s$  eşik-üstü sinüzoidal uyartım frekansının latans dinamikleri üzerindeki etkisi incelenmiştir. Elde edilen sonuçlarda, belirli uyartım frekansı değerlerinde çift-NDD davranışı gözlemlenmiştir. Bazı  $f_s$  değerlerinde ise postsinaptik nöron arka plan aktivitesine rağmen deterministik duruma yakın ateşlemeler yapmış ve çift-NDD etkisi neredeyse ortadan kaybolmuştur. Böylelikle fasilasyon özelliği içeren sinaptik bağlantılara sahip postsinaptik nöronun latans sürelerindeki gecikmenin ortaya çıkışında sinaptik arka plan aktivitesinin yanında uygulanan eşik-üstü sinyalin frekansının da etkisi olduğu bir kez daha gösterilmiştir (Pankratova et al. 2005a, Şekil 1).

Tez çalışmasında NDD üzerine yapılan araştırmaların ardından kortikal nöronlarda meydana gelen düzensiz spayk aktiviteleri üzerinde bir takım araştırmalar yapılmıştır. Literatürde düzensiz kortikal ateşlemeleri pek çok deneysel ve teorik çalışmaya konu olmasına rağmen tam olarak aydınlatılamamıştır (Softky and Koch 1993, Mainen and Sejnowski 1995, Stevens and Zador 1998, Fellous et al. 2001, Rowat 2007, Özer et al. 2007, Stiefel et al. 2013). Tez çalışmasında düzensizliği meydana getirebilecek olası biyofiziksel nedenler ele alınmıştır. Bu bağlamda sinaptik iletim ve nöron ateşleme eşiği dinamiklerinin kortikal aktivite düzensizliğinde ne kadar etkin olabileceği araştırılırken, NDD çalışmalarında tasarlanan sistem topolojisi kullanılmıştır. Çalışma sırasında postsinaptik nöronun dışarıdan uygulanan her hangi bir uyartımla değil, sadece maruz kaldığı sinaptik arka plan aktivitesi ile ateşlemeler gerçekleştirdiği kabul edilmiştir.

Yapılan ilk çalışmada kısa-dönem sinaptik depresyon mekanizmasının postsinaptik nöronun düzensiz spayk aktiviteleri üzerinde etkisi CV ölçütü üzerinden araştırılmıştır. Depresyon özelliği taşıyan sinapsların farklı  $\tau_{rec}$  değerlerinde presinaptik nöronların rasgele ateşleme frekansı  $f_n$ 'in fonksiyonu olarak elde edilen CV eğrileri öncelikle eşik seviyesi sabitken elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlarda postsinaptik nöron düşük  $f_n$  değerlerinde spayk üretmediğinden CV hesaplanamamış,  $f_n$ 'in artmasıyla postsinaptik nöron önce düzensiz ateşlemeler yapmış devamında ise düzenli ateşlemeler yapmaya başlamış yani CV değeri 0'a yaklaşmıştır.  $\tau_{rec}$ 'in değişimi ile bahsedilen rejim değişmemiş, aynı fenomeni takip etmiştir. Bu durum eşik seviyesinin sabit alınmasının doğru bir yaklaşım olmadığını gösterdiğinden aynı çalışma eşik seviyesi dinamik alınarak tekrarlanmıştır. Eşik seviyesinin adaptif olarak alındığı araştırmada  $f_n$  arttıkça CV eğrileri önce hızlı bir düşüş yapıp bir minimuma ulaşmış ve tüm  $\tau_{rec}$  değerlerinde ( $\tau_{rec}=0$  hariç) tekrar yükselerek aynı maksimum bir CV değerine

ulaşmışlardır. Sinapslardaki depresyon seviyesi  $\tau_{rec}$  arttıkça CV' nin minimum değeri aldığı  $f_n$  değerleri ise sağa ötelenmiştir. Burada eşğin dinamik karakteristikte olması ile yüksek depresyon seviyelerinde CV' nin fizyolojik deneylerde elde edilen değerlere oldukça yakın olarak elde edilmiş (Stiefel et al. 2013) ve kortikal nöronlardaki ateşleme düzensizliğine neden olan alternatif bir mekanizma ortaya konmuştur.

CV'de meydana gelen değişimleri açıklamak adına postsinaptik nöronun yapmış olduğu ateşlemelerin oranı (FR) değişimleri eşğin hem sabit hem de adaptif olduğu durumlar için ayrı ayrı elde edilmiştir. Ateşleme eşği sabit 10 mV olduğunda, tüm  $\tau_{rec}$  değerleri için  $f_n$  arttıkça FR değerleri önce sigmoidal biçimde bir artış gösterdikten sonra bir saturasyon değerine ulaşmıştır.  $\tau_{rec}$ 'in artması ise bahsedilen saturasyon değerini düşürmüştür. Bu durum NDD çalışmasında da belirtildiği gibi depresyon mekanizmasının spayk filtreleme özelliğinden kaynaklanmıştır. Depresyon seviyesinin artışı ile spaykların filtrelenme işleminin artmasından dolayı ateşleme oranlarının saturasyona uğradığı değerler azalmıştır. Ancak tüm  $\tau_{rec}$  değerlerinde sinaptik akım ortalamaları postsinaptik nöronun düzenli spayk üretebilmesi için gereken değerin üzerindedir. Böylelikle bu durum eşik seviyesi sabitken CV değerlerinin neden 0'a yaklaştığını açıklamıştır. Postsinaptik nöronun ateşleme oranı (FR) değişimi adaptif eşik seviyesinde tekrar hesaplanmıştır. Bu durumda sinaptik akımın artan DC bileşeni membran potansiyelini dolayısıyla eşik seviyesini arttırmıştır. Böylelikle postsinaptik nöronun spayk üretmesinde sinaptik akımın ortalamasının etkisi ortadan kalkmış, postsinaptik nöron sinaptik akımdaki gürültü sayesinde ateşlemeler yapmıştır. Bu düzensiz ateşlemeler sinaptik akımdaki gürültü sayesinde olduğundan postsinaptik nörona ait CV değerleri eşik seviyesi sabitken elde edilen değerlerden hep yüksek elde edilmiştir.

Tez çalışmasında son olarak hibrid sinapslara sahip bir nöral sistemde kısa-dönem fasilasyon zaman sabiti  $\tau_{fac}$ 'in kortikal düzensiz ateşlemeler üzerindeki etkileri incelenmiştir. Ancak kullanılan parametre değerlerinde fasilasyon mekanizmasının postsinaptik nöronun ürettiği spaykların düzenliliği üzerinde bir etkisi olduğu gözlemlenmiştir. Bunu daha ayrıntılı ortaya koymak adına hibrid sinapslarda farklı depresyon seviyelerinde fasilasyon seviyesi değiştirilerek çalışma tekrarlanmasına rağmen sonuçlar değişmemiştir.

Yapılan bu tez çalışmasında ilk olarak latans dinamikleri açısından elde edilen sonuçların biyofiziksel açıdan daha gerçekçi olması için kullanılan nöral sistemde yer alan sinaptik

bağlantılar kısa-dönem sinaptik depresyon ve fasilitasyon mekanizmalarını içerecek şekilde tasarlanmıştır. Çalışmanın devamında ise kortikal nöronların düzensiz ateşlemelerinin altında yatan etkenler araştırılırken sinaptik bağlantılarda kısa-dönem plastisitenin yanında ateşleme eşiği adaptif alınarak deneysel verilere daha yakın bir yaklaşım gerçekleştirilmiştir. Her iki çalışma tek bir postsinaptik nöron üzerinde yapıldığından, ileride yapılacak çalışmalarda sinaptik plastisitenin ve adaptif eşik seviyesinin nöron dinamiklerine olan etkileri farklı ağ topolojilerinde popülasyon düzeyinde araştırmalar yapılabilir.

## KAYNAKLAR

- Abbott L F and Nelson S B** (2000) Synaptic plasticity: taming the beast. *Nat. Neurosci.*, 3:1178–1183.
- Abbott L F and Regehr W G** (2004) Synaptic computation. *Nature*, 431:796–803.
- Abbott L F, Valera J A, Sen K and Nelson S B** (1997) Synaptic depression and cortical gain control. *Science*, 275(5297):220–224.
- Abeles M** (1991) *Corticonics: Neuronal Circuits of the cerebral cortex*, Cambridge University Press.
- Abeles M and Lass Y** (1975) Transmission of information by the axon: II. the channels capacity. *Biol. Cybern.*, 19:121-125.
- Adrian E D and Zotterman Y** (1926) The impulses produced by sensory nerve endings: Part II The response of a single end organ. *J Physiol.*, 61: 151-171.
- Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K and Walter P** (2002) *Molecular Biology of the Cell*. Fourth edition. New York: Garland Science.
- Arabzadeh E, Zorzin E and Diamond M E** (2005) Nöronal encoding of texture in the whisker sensory pathway. *PLoS Biol.*, 3, E17.
- Azouz R and Gray C M** (2003) Adaptive coincidence detection and dynamic gain control in visual cortical neurons in vivo. *Neuron*, 37:513–523.
- Bear M F and Malenka R C** (1994) Synaptic plasticity: LTP and LTD. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 4:389–399.
- Bertram R, Sherman A and Stanley E F** (1996) Single-domain/bound calcium hypothesis of transmitter release and facilitation. *J. Neurophysiol.*, 75:1919–1931.
- Birman H, Tamer S A, Kaya M ve Karamürsel S** (2001) *Genel Fizyoloji*, İstanbul Üniversitesi, Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 93-118 s.
- Bliss T V P and Collingridge G L** (1993) A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361:31–39.
- Braitenberg V and Schuz A** (1991) *Anatomy of the Cortex: Statistics and Geometry*: Springer-Verlag, Berlin.
- Cannon W B** (1924) Biographical Memoir, Henry Pickering Bowditch, 1840-1911. *National Academy of Sciences*, Volume xvii, eighth memoir, Washington, D.C.



## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Carlson N R** (2002) *Foundations of Physiological Psychology*, 5th Edition. Boston: Allyn & Bacon.
- Chance F S, Nelson S B and Abbott L F** (1998) Synaptic depression and the temporal response characteristics of V1 cells. *J Neurosci.*, 18: 4785–4799.
- Chow C C and White J A** (1996) Spontaneous action potentials due to channel fluctuations. *Biophys J*, 71:3013-21.
- Churchland P S and Sejnowski T J** (1988) Perspectives on Cognitive Neuroscience. *Science*, 242(4879): 741-745.
- Conrad B, Matsunami K, Meyer-Lohmann J, Wiesendanger M and Brooks V B** (1974) Cortical load compensation during voluntary elbow movements. *Brain Res.*, 71, 507-514.
- Cook T, Pichaud F, Sonnevile R, Papatsenko D and Desplan C** (2003) Distinction between color photoreceptor cell fates is controlled by Prospero in *Drosophila*. *Dev. Cell*, 4(6): 853--864.
- Curtis H J and Cole K S** (1940) Membrane action potentials from the squid axon. *J. Cell. Comp. Physiol.*, 15:147-157.
- Dayan P and Abbott L F** (2001) *Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems*, The MIT Press.
- Eccles J C** (1957) *The Physiology of Nerve Cells*. John Hopkins Press.
- Evarts E V** (1968) Relation of pyramidal tract activity to force exerted during voluntary movement. *J Neurophysiol.*, 31, 14-27.
- Fellous J M, Houweling A R, Modi R H, Rao R P, Tiesinga P H and Sejnowski T J** (2001) Frequency dependence of spike timing reliability in cortical pyramidal cells and interneurons. *J Neurophysiol.*, 85:1782–1787.
- Fortune E S and Rose G J** (2000) Short-term synaptic plasticity contributes to the temporal filtering of electrosensory information. *J. Neurosci.*, 20:7122-7130.
- Fricke D, Verheugen J H S and Miles R** (1999) Cell-attached measurements of firing threshold of rat hippocampal neurons. *J. Physiol.*, 517:791–804.
- Furukawa S and Middlebrooks J C** (2002) Cortical representation of auditory space: Information-bearing features of spike patterns. *J. Neurophysiol.*, 87:1749-1762.
- Fuster J M and Jervey J P** (1982) Neuronal firing in the inferotemporal cortex of monkey in a visual memory task. *J. Neurosci.*, 2: 361-375.
- Gehr D D, Komiya H and Eggermont J J** (2000) Neuronal responses in cat primary auditory cortex to natural and altered species-specific calls. *Hear. Res.*, 150: 27-42.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Gobley T N** (1846a) Recherches chimiques sur le jaune d'oeuf. *J. Chim. Méd, Pharm. Toxicol.*, 3(3): 320-329.
- Gobley T N** (1846b) Recherches chimiques sur le jaune d'oeuf. [Premier Mémoire]. *J. Pharm. Chim.*, 9: 81-91; 161-174.
- Gruart A, Munoz M D and Delgado-Garcia J M** (2006) Involvement of the CA3-CA1 synapse in the acquisition of associative learning in behaving mice. *J. Neurosci.*, 26:1077–1087, 2006.
- Hanggi P, Schmid G and Goycuk I** (2002) Excitable Membranes: Channel Noise Synchronization and Stochastic Resonance, *Adv. Sol. St. Phy.*, 42: 359-370.
- Hansel D and Mato G** (2013) Short-term plasticity explains irregular persistent activity in working memory tasks. *J Neurosci.*, 33: 133–149.
- Hartel C R and Buckner R L** (2006) *Utility of Brain Imaging Methods in Research on Aging. In: National Research Council (US) Committee on Aging Frontiers in Social Psychology, Personality, and Adult Developmental Psychology; Carstensen LL, Hartel CR, editors. When I'm 64.* Washington (DC): National Academies Press (US).
- Hille B** (1992) *Ionic channels of excitable membranes*, Sinauer Press, 607 pp.
- Hodgkin A L and Huxley A F** (1952) A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.*, 117:500-544.
- Hodgkin A L and Katz B** (1949) The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. *J. Physiol.*, 108: 37-77.
- Holt G R, Softky W R, Koch C and Douglas R J** (1996) Comparison of discharge variability in vitro and in vivo in cat visual neurons. *J Neurophysiol.* 75:1806–1814.
- 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. *Biochim Biophys Acta*, 23(2):113-137.
- Johnston D and Wu S M** (1995) *Foundations of cellular neurophysiology*. MIT Press, 676pp.
- Jones L M, Depireux D A, Simons D J and Keller A** (2004) Robust temporal coding in the trigeminal system. *Science*, 304:1986-1989.
- Kandel E R, Schwartz J H and Jessell T M** (2000) *Principles of neural science*, 4th ed. McGraw-Hill, New York, 2000.
- Koch C** (1999) *Biophysics of computation: information processing in single neurons*. Oxford University Press, New York.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Lapicque L** (1907) Recherches quantitatives sur l'excitation électrique des nerfs traitée comme une polarisation, *J. Physiol. Pathol. Gen.*, 9:620-635.
- Laurent G and Davidowitz H** (1994) Encoding of olfactory information with oscillating neural assemblies. *Science*, 265: 1872-1875.
- Laurent G, Wehr M and Davidowitz H** (1996) Temporal representation of odors in an olfactory network. *J. Neurosci.*, 16: 3837-3847.
- London M, Roth A, Beeren L, Häusser M and Latham P E** (2010) Sensitivity to perturbations in vivo implies high noise and suggests rate coding in cortex. *Nature*, 466: 123–127.
- Lynch M A** (2004) Long-term potentiation and memory. *Physiol. Rev.*, 84:87–136.
- MacLeod K M** (2011) Short-term synaptic plasticity and intensity coding. *Hear. Res.*, 279, 13–21.
- Mainen Z F and Sejnowski T J** (1995) Reliability of spike timing in neocortical neurons. *Science*, 268:1503–1506.
- Malenka R and Nicoll R A** (1999) Long-term potentiation: a decade of progress? *Science*, 285:1870–1874.
- Markram H** (1997) A network of tufted layer 5 pyramidal neurons. *Cereb. Cortex*, 7 (6): 523-533.
- Markram H, Wang Y and Tsodyks M** (1998) Differential signaling via the same axon of neocortical pyramidal neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 95(9):5323–5328.
- Meister M** (1996) Multineuronal codes in retinal signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 93: 609-614.
- Mejias J F and Torres J J** (2011) Emergence of Resonances in Neural Systems: The Interplay between Adaptive Threshold and Short-Term Synaptic Plasticity. *PLoS ONE*, 6(3): e17255.
- Mejias J F** (2009) Short-Term Synaptic Plasticity: Computational Implications in the Emergent Behavior of Neural Systems, Ph.D. Thesis, Department of Electromagnetism and Physics of Matter, and Institute Carlos I for Theoretical and Computational Physics University of Granada, Spain.
- Nagarajan S S, Cheung S W, Bedenbaugh B, Beitel R E, Schreiner C E and Merzenich M M** (2002) Representation of spectral and temporal envelope of twitter vocalizations in common marmoset primary auditory cortex. *J. Neurophysiol.*, 87:1723-1737.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Neher E and Marty A** (1982) Discrete changes of cell membrane capacitance observed under conditions of enhanced secretion in bovine adrenal chromaffin cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 79: 6712-6716.
- Niedermeyer E and Lopes da Silva F H** (1993) *Electroencephalography: Basic principles, clinical applications and related fields*, 3rd edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Özer M and Uzuntarla M** (2008) Effects of the network structure and coupling strength on the noise-induced response delay of a neuronal network. *Physics Letters A*, 372 (25): 4603-4609.
- Özer M, Graham L J, ErKaymaz O and Uzuntarla M** (2007) Impact of synaptic noise and conductance state on spontaneous cortical firing, *Neuroreport*, 18(13):1371-1374.
- Özer M, Uzuntarla M, Perc M and Graham L J** (2009) Spike latency and jitter of neuronal membrane patches with stochastic Hodgkin-Huxley channels. *Journal of Theoretical Biology*, 261: 83-92.
- Pankratova E V, Polovinkin A V and Mosekilde E** (2005a) Resonant activation in a stochastic Hodgkin-Huxley model: interplay between noise and suprathreshold driving effects. *Eur. Phys. J. B*, 45: 391-397.
- Pankratova E V, Polovinkin A V and Spagnolo B** (2005b) Suppression of noise in FitzHugh-Nagumo model driven by a strong periodic signal. *Phys. Lett. A*, 344: 43-50.
- Panzeri S, Petersen R S, Schultz S R, Lebedev M and Diamond M E** (2001) The Role of Spike Timing in the Coding of Stimulus Location in Rat Somatosensory Cortex. *Neuron*, 29, 769-777.
- Perkel D H and Bullock T H** (1968) Neural coding. *Neurosciences Research Program Bulletin*, 6: 221-348.
- Pinault D, Smith Y and Deschenes M** (1997) Dendrodendritic and axoaxonic synapses in the thalamic reticular nucleus of the adult rat. *J. Neurosci.*, 17:3215-3233, 1997.
- Ramoa A S and M Sur** (1996) Short-term synaptic plasticity in the visual cortex during development. *Cerebral Cortex*, 6: 640-646.
- Reich D S, Mechler F and Victor J D** (2001) Temporal coding of contrast in primary visual cortex: when, what, and why? *J. Neurophysiol.*, 85:1039-1050.
- Rosenbaum R, Rubin J and Doiron B** (2012) Short Term Synaptic Depression Imposes a Frequency Dependent Filter on Synaptic Information Transfer. *PLoS Comput Biol.*, 8(6): e1002557.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Rowat P** (2007) Interspike interval statistics in the stochastic Hodgkin-Huxley model: Coexistence of gamma frequency bursts and highly irregular firing. *Neural Comput.*, 19(5):1215–1250.
- Salinas E and Sejnowski T J** (2001) Correlated neuronal activity and the flow of neural information. *Nat Rev Neurosci.*, 2:539–550.
- Schmid G, Goychuk I and Hanggi P** (2004) Effect of channel block on the spiking activity of excitable membranes in a stochastic Hodgkin-Huxley model. *Physical Biology*, 1(1-2): 61-66.
- Sejnowski T J, Koch C and Churchland P S** (1988) Computational neuroscience. *Science*, 241, 4871: 1299-1306.
- Shadlen M N and Newsome W T** (1998) The variable discharge of cortical neurons: implications for connectivity, computation, and information coding. *J Neurosci.*, 18:3870–3896.
- Softky W R and Koch C** (1993) The highly irregular firing of cortical cells is inconsistent with temporal integration of random EPSPs. *J Neurosci.*, 13(1):334–350.
- Song S, Miller K D and Abbott L F** (2000) Competitive hebbian learning through spike-timing dependent synaptic plasticity. *Nat. Neurosci.*, 3:919–926.
- Stevens H F Zador A M** (1998) Input synchrony and the irregular firing of cortical neurons. *Nature Neuroscience*, 1: 210 – 217.
- Stiefel K M, Englitz B and Sejnowski T J** (2013) Origin of intrinsic irregular firing in cortical interneurons. *PNAS*, 110(19): 7886-7891.
- Strasberg A and De Felice L J** (1993) Limitations of Hodgkin-Huxley formalism: effect of single channel kinetics on transmembrane voltage dynamics, *Neural Comput.*; 5(6): 843-855.
- Theunissen F and Miller J P** (1995) Temporal encoding in nervous systems: a rigorous definition. *Journal of Comput. Neurosci.*, 2 (2):149-162.
- Torres J J and Kappen H J** (2013) Emerging phenomena in neural networks with dynamic synapses and their computational implications. *Front. Comput. Neurosci.*, 7:30.
- Tovee M J and Rolls E T** (1995) Information encoding in short firing rate epochs by single neurons in the primate temporal visual cortex. *Vis. Cognit.*, 2(1): 35-58.
- Tsodyks M V and Markram H** (1997) The neural code between neocortical pyramidal neurons depends on neurotransmitter release probability. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 94, 719-723.

## KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Tsodyks M V, Pawelzik K and Markram H** (1998) Neural networks with dynamic synapses. *Neural Comput.*, 10:821–835.
- Tuckwell H C** (1988) Introduction to theoretical neurobiology. Vol. 2, *Cambridge*.
- Uzuntarla M** (2011) İleri Yönlü Biyolojik Sinir Ağlarında Bilgi İletimi, Doktora Tezi, Elektrik-Elektronik Mühendisliği, Sakarya Üniversitesi.
- Uzuntarla M, Özer M and Guo D Q** (2012) Controlling the first-spike latency response of a single neuron via unreliable synaptic transmission. *European Physical Journal B*, 85:282-289.
- Uzuntarla M, Uzun R, Yılmaz E, Özer M and Perc M** (2013) Noise-delayed decay in the response of a scale-free neuronal network. *Chaos, Solutions & Fraction*, 56:202-208.
- Vander A J, Sherman J H and Luciano D S** (1990) *Human physiology (5th ed.)*. New York: McGraw-Hill.
- Wang J H and Kelly P T** (1997) Attenuation of paired-pulse facilitation associated with synaptic potentiation mediated by postsynaptic mechanisms. *J. Neurophysiol.*, 78:2707–16.
- Weiss T F** (1996) *Cellular biophysics*, MIT Press.
- Zador A M and Dobrunz L E** (1997) Dynamic synapses in the cortex. *Neuron*, 19:1–4.
- Zhou W M, Cabral J H M, Mann S and Mackinnon R** (2001) Potassium channel receptor site for the inactivation gate and quaternary amine inhibitors. *Nature*, 411(6838): 657-661.



## **ÖZGEÇMİŞ**

Uğur İLERİ 24.09.1988 yılında Zonguldak'ta doğdu; ilk orta ve lise öğrenimini aynı şehirde tamamladı. 2006 yılında girdiği Çankaya Üniversitesi Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği bölümü lisans programından 2011 yılında mezun oldu. 2011-2012 yılları arasında askerlik hizmetini kısa dönem er olarak tamamladı. 2012 yılı ekim ayında Bülent Ecevit Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği bölümüne Araştırma Görevlisi olarak göreve başladı. 2013 yılı başında Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Elektrik - Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalında yüksek lisansa başladı. Halen Bülent Ecevit Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği bölümünde Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktadır.

## **ADRES BİLGİLERİ**

Adres : Terakki Mah. Hüseyin Ekşi Sok. No:20/F  
67100, Merkez/Zonguldak

Tel : (372) 291 11 00 – 1411

E-posta : ugur.ileri@beun.edu.tr