

# شبیه‌سازی الگوهای شلیک پتانسیل عمل نوروهای هرمی و کنترل مشخصه‌های آنها با استفاده از جریان‌های پتاسیمی گذرا

زهره دانش‌پرور و محمدرضا دلیری

منجر به تأخیر می‌گردد. با کاهش آهسته  $h$ ، جریان پتاسیمی نافعال شده و ولتاژ افزایش می‌یابد و موجب از بین رفتن وضعیت شبه‌پایدار می‌شود و شلیک پتانسیل‌های عمل آغاز می‌گردد [۶] و [۱۴].

در سیستم شنوایی، بسیاری از نوروها الگوهای پاسخی ارائه می‌دهند که به نظر می‌رسد به وسیله فعالیت برخی کانال‌های یونی تنظیم می‌شوند. نوروهای هرمی DCN نیز الگوهای پاسخ گوناگونی را در پاسخ به تحریک شنوایی ارائه می‌دهند. در این مقاله از خصوصیات دینامیکی کانال‌های یونی دو جریان پتاسیمی گذرا با نام‌های  $I_{Kif}$  با متغیر دریچه‌ای نافعالی سریع و  $I_{Kis}$  با متغیر دریچه‌ای نافعالی آهسته برای تفسیر الگوهای پاسخ نوروهای هرمی استفاده شده است. پاسخ مدل به خوبی با الگوهای پاسخ نوروئی تحت شرایط فیزیولوژیک طبیعی درون بدن حیوان و تحت شرایط فیزیولوژیک آزمایشگاهی قابل مقایسه است.

در پاسخ به جریان دی پلاریزه کننده، ممکن است ۳ الگوی پاسخ نوروئی دیده شود: (۱) شلیک پیوسته پتانسیل‌های عمل بدون تأخیر اولیه که به آن الگوی پیوسته گفته می‌شود، (۲) یک تک اسپایک پیش‌تاز در ابتدا و سپس شلیک پیاپی پتانسیل عمل‌ها به دنبال وقفه‌ای طولانی که به آن الگوی وقفه‌ای موقت گفته می‌شود و (۳) شلیک پیاپی پتانسیل عمل‌ها بعد از تأخیری اولیه که الگوی افزایشی را می‌سازد.

بسته به میزان جریان دی پلاریزه کننده و نیز هاپیر پولاریزاسیون قبل از آن ممکن است یکی از این الگوهای پاسخ نوروئی رخ دهد. به علاوه، بررسی مقدار تأخیر اولین اسپایک<sup>۱</sup> (FSL) و میزان اولین بازه بین اسپایکی<sup>۲</sup> (FISI) بر حسب ولتاژ هاپیر پولاریزاسیون و جریان دی پلاریزه کننده، ناپیوستگی‌هایی را نشان می‌دهد که بیانگر تغییر پاسخ نوروئی از یک الگو به الگوی دیگر است. در [۶] گوناگونی الگوهای پاسخ نوروئی، به تفاوت در شدت برخی جریان‌های یونی یعنی جریان پتاسیمی گذرای  $I_d$  و جریان پنجره‌ای سدیمی،  $I_{Na}$  نسبت داده شده است حال آن که در [۱۳] و [۱۵] تنوع الگوها به جریان‌های پتاسیمی گذرای  $I_{Kif}$  و  $I_{Kis}$  نسبت داده شده است. یافته‌های این تحقیق نیز که نسخه ساده‌تری از مدل [۱۵] و مبتنی بر مدل [۱۳] می‌باشد با تأیید آنها به تأثیر جریان  $I_{Kif}$  و  $I_{Kis}$  در شکل‌گیری الگوهای مختلف پاسخ نوروئی تأکید دارد.

این مدل‌سازی در راستای فهم مکانیسم‌های زمینه‌ساز پردازش اطلاعات در ساقه مغز شنوایی صورت گرفته است. با استفاده از این مدل می‌توان اثر اعمال ورودی‌های سیناپسی پیچیده به سلول‌های DCN و نقش محرک‌ها یا بازدارنده‌ها را در DCN بررسی نمود.

چکیده: سلول‌های هرمی هسته حلزونی پشتی (DCN)، دارای الگوهای پاسخ نوروئی با تأخیرهای متفاوتی هستند. این سلول‌ها دارای دو جریان پتاسیمی گذرا به نام‌های  $I_{Kif}$  و  $I_{Kis}$  هستند که به ترتیب دارای دریچه‌های نافعال شونددگی با دینامیک سریع و آهسته می‌باشند. جریان‌های پتاسیمی گذرا یعنی جریان‌های دارای دریچه‌های فعال شونددگی و نافعال شونددگی در تنظیم تأخیر قبل از شلیک پتانسیل‌های عمل تأثیر دارند. این جریان‌ها الگوهای متفاوتی از پاسخ نوروئی مانند شلیک پیوسته بلافاصله بعد از اعمال تحریک یا پاسخ‌گویی با تأخیری طولانی بعد از ایجاد یک تک اسپایک پیش‌تاز یا حتی بدون تک اسپایک آغازین را به نمایش می‌گذارند. در گزارش پیش رو، رفتار پاسخ نوروئی سلول‌های هرمی DCN با استفاده از یک مدل دارای رسانایی<sup>۳</sup> متغیره شبیه‌سازی شده است و در ادامه با استفاده از روش‌های تحلیلی سیستم‌های دینامیکی، مکانیسم‌های زیربنایی پاسخ‌های نوروئی مدل ارائه‌شده توجیه شده است. این مدل نسخه کاهش‌یافته‌ای از یک مدل الکتروفیزیولوژیکی با ۱۰ متغیر حالت می‌باشد.

کلید واژه: پاسخ نوروئی، مدل‌سازی سلولی، هسته حلزونی پشتی (DCN)، تأخیر پاسخ.

## ۱- مقدمه

در مطالعات انجام‌شده بر روی جریان‌های بین سلولی، جریان‌های پتاسیمی گذرا به‌عنوان عوامل تأثیرگذار بر ایجاد پاسخ‌های نوروئی با فرکانس کم و تأخیر طولانی شناخته شده‌اند [۱] تا [۸]. این خانواده از جریان‌ها، گستره وسیعی از خصوصیات دریچه‌های ولتاژی را نشان می‌دهند. انواع مختلف آنها حول ولتاژهای مختلفی فعال یا نافعال می‌شوند. بسیاری از این جریان‌ها به سرعت فعال می‌شوند اما نافعال شدن آنها ممکن است به کندی رخ بدهد [۵]، [۶]، [۹] تا [۱۱].

نافعال شدن آهسته این جریان‌ها می‌تواند زمینه‌ساز تأخیرهای طولانی قبل از آغاز پاسخ به تحریک دی پلاریزه کننده باشد [۱۲] و [۱۳]. در صورت نافعال بودن جریان‌های پتاسیمی مذکور در وضعیت استراحت سلول، با اعمال یک هاپیر پولاریزاسیون قبل از تحریک دی پلاریزه کننده، می‌توان مقدار متغیر دریچه‌ای نافعالی را افزایش داد و جریان را برقرار نمود [۱۳].

تأخیر قبل از شلیک پتانسیل عمل را می‌توان بدین صورت شرح داد که هنگام اعمال جریان دی پلاریزه کننده، اگر متغیر دریچه‌ای نافعالی  $h$  از یک مقدار متوسط آغاز شود، جریان پتاسیمی برقرار می‌شود و اجازه بالارفتن ولتاژ غشا را نمی‌دهد و لذا ولتاژ در حوالی زیر آستانه باقی مانده و

این مقاله در تاریخ ۳۰ شهریور ماه ۱۳۹۰ دریافت و در تاریخ ۴ مرداد ماه ۱۳۹۱ بازنگری شد.

زهره دانش‌پرور، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده مهندسی برق، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران، (email: zdaneshparvar@elec.iust.ac.ir).

محمدرضا دلیری، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده مهندسی برق، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران، (email: daliri@iust.ac.ir).

1. First Spike Latency

2. First Interspike Interval

به ترتیب پتانسیل نرنست نشتی، پتانسیل نرنست پتاسیم و پتانسیل نرنست سدیم هستند.  $m_f$  و  $h_f$  متغیرهای درجه‌ای فعال‌سازی و نفعال‌سازی مربوط به جریان گذرای پتاسیمی سریع یعنی  $I_{Kif}$  می‌باشند و  $m_{Na}$  متغیر درجه‌ای فعال‌سازی جریان سدیمی  $I_{Na}$  است که به دلیل فعال‌شدن بسیار سریع این جریان، با تابع حالت دائمش یعنی  $m_{Na,\infty}$  تقریب زده شده است.  $v$ ،  $m_f$  و  $h_f$  متغیرهای حالت مدل هستند.

دینامیک متغیرهای درجه‌ای  $m_f$  و  $h_f$  به فرم زیر می‌باشد

$$\frac{dm_f}{dt} = \frac{m_{f,\infty} - m_f}{\tau_{mf}(V)}, \quad \frac{dh_f}{dt} = \frac{h_{f,\infty} - h_f}{\tau_{hf}(V)} \quad (2)$$

که در آن وضعیت دائم این متغیرها به این صورت است

$$m_{f,\infty} = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V - \theta_{mf}}{k_{mf}}\right)}, \quad h_{f,\infty} = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V - \theta_{hf}}{k_{hf}}\right)} \quad (3)$$

که  $\theta_{mf}$  و  $\theta_{hf}$  ولتاژی است که در آن  $h_{f,\infty}$  و  $m_{f,\infty}$  به نیمه ماکسیمم مقدار خود می‌رسند و  $k_{mf}$  و  $k_{hf}$  شیب توابع  $h_{f,\infty}$  و  $m_{f,\infty}$  در نقطه دارای ولتاژ  $\theta_{mf}$  و  $\theta_{hf}$  می‌باشند.

مقادیر ثابت استفاده‌شده در این شبیه‌سازی مطابق با آزمایش‌های ولتاژ کلمپ کانولد<sup>۱</sup> و مانیس<sup>۲</sup> [۱۵] به قرار زیر است

$$\begin{aligned} E_{leak} &= -57.7 \text{ mV} & g_{leak} &= 2.8 \text{ nS} \\ E_K &= -81.5 \text{ mV} & g_{Kif} &= 150 \text{ nS} \\ E_{Na} &= 50 \text{ mV} & g_{Na} &= 350 \text{ nS} \\ \theta_{mf} &= -53 \text{ mV} & k_{mf} &= -25.5 \text{ mV} \\ \theta_{hf} &= -89.6 \text{ mV} & k_{hf} &= 6.5 \text{ mV} \end{aligned} \quad (4)$$

معادله حالت دائم متغیر فعال‌سازی جریان  $I_{Na}$  یعنی  $m_{Na,\infty}$  نیز با رابطه زیر مشخص می‌گردد

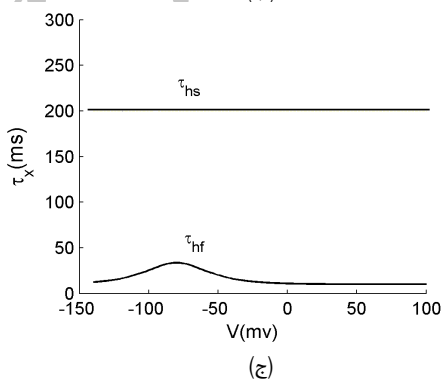
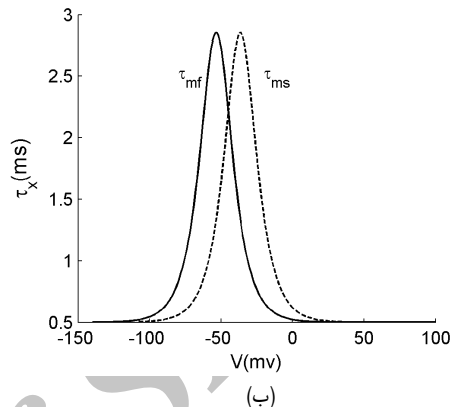
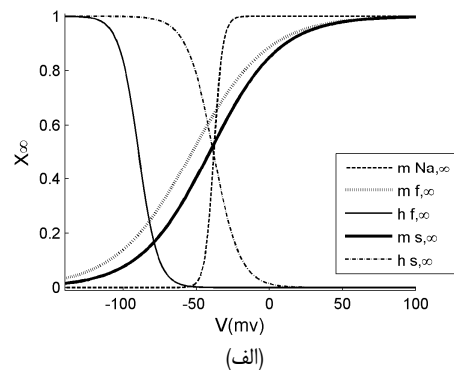
$$m_{Na,\infty} = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V - \theta_{Na}}{k_{Na}}\right)} \quad (5)$$

که در آن  $\theta_{Na} = -38 \text{ mV}$  و  $k_{Na} = -3 \text{ mV}$  می‌باشد.

ظرفیت غشا ۱۲.۵ پیکوفاراد و ثابت زمانی‌های متغیرهای درجه‌ای مشابه مدل KM به صورت زیر است

$$\begin{aligned} \tau_{mf} &= \frac{1}{0.15 \exp\left(\frac{V+57}{10}\right) + 0.3 \exp\left(\frac{V+57}{-10}\right)} + 0.5 \\ \tau_{ms} &= \frac{1}{0.15 \exp\left(\frac{V+40}{10}\right) + 0.3 \exp\left(\frac{V+40}{-10}\right)} + 0.5 \\ \tau_{hf} &= \frac{1}{0.15 \exp\left(\frac{V+87}{20}\right) + 0.3 \exp\left(\frac{V+87}{-20}\right)} + 10 \\ \tau_{hs} &= 200 \end{aligned} \quad (6)$$

در رابطه بالا توابع مربوط به درجه‌های فعال‌سازی و نفعال‌سازی جریان  $I_{Kis}$  یعنی  $\tau_{ms}$  و  $\tau_{hs}$  را نیز آورده‌ایم زیرا در ادامه، این جریان را نیز به مدل پیشنهادی اضافه خواهیم کرد. در شکل ۱ توابع وضعیت دائم کلیه درجه‌های فوق و همچنین ثابت‌های زمانی آنها رسم شده است.



شکل ۱: (الف) توابع حالت ماندگار مربوط به متغیرهای درجه‌ای جریان‌های یونی مدل پیشنهادی، (ب) منحنی‌های ثابت زمانی متغیرهای درجه‌ای فعال‌شوندگی و (ج) منحنی‌های ثابت زمانی متغیرهای درجه‌ای نفعال‌شوندگی.

## ۲- روش انجام تحقیق

### ۲-۱ ایجاد مدل

شبیه‌سازی انجام‌شده، نسخه ساده‌شده مدل ۱۰ متغیری KM [۱۵] است که مبتنی بر یافته‌های ولتاژ کلمپ ارائه شد. در این شبیه‌سازی، برخی ویژگی‌های غیر ضروری به جهت نمایش مکانیسم‌های اصلی پدیدآورنده الگوهای پاسخ نورونی، محدود شده است. این ساده‌سازی به یک مدل همگرایی و شلیک با ۳ متغیر حالت (۱) ولتاژ غشا ( $V$ )، (۲) متغیر درجه‌ای فعال‌شوندگی ( $m_f$ ) و (۳) متغیر درجه‌ای نفعال‌شوندگی ( $h$ ) منجر گردید. معادلات مدل در ادامه آورده شده است

$$C_m \frac{dV}{dt} = I_{app}(t) - g_{leak}(V - E_{leak}) - g_{Kif} m_f^* h_f (V - E_K) - g_{Na} m_{Na,\infty}(V)(V - E_{Na}) \quad (1)$$

که در آن  $C_m$  ظرفیت غشا و  $I_{app}$  جریان تحریک خارجی است.  $g_{leak}$ ،  $g_{Na}$  و  $g_{Kif}$  به ترتیب رسانایی نشتی، رسانایی جریان گذرای پتاسیمی سریع و رسانایی جریان سدیمی می‌باشند.  $E_{leak}$ ،  $E_K$  و  $E_{Na}$  نیز

1. Kanold
2. Manis

همان طور که گفته شد در مدل سلولی KM دو نوع جریان پتاسیمی وجود دارد. برای شروع، تنها با در نظر گرفتن جریان سریع‌تر،  $I_{Kif}$ ، مدل را پیاده‌سازی می‌کنیم و سپس در ادامه اثرات ترکیبی این دو جریان را در مدل بررسی خواهیم نمود.

### ۳- نتایج

#### ۳-۱ الگوهای شلیک پاسخ‌های نورونی

الگوهای پاسخ نورونی به دست آمده از مدل در پاسخ به تحریک دی پلاریزه کننده پس از هایپر پولاریزاسیون غشا، انطباق خوبی با ۳ الگوی مشخصه شلیک پتانسیل عمل سلول‌های هرمی DCN دارد. در شکل‌های ۲-الف تا ۲-ج، ۳ الگوی به دست آمده از پاسخ مدل در اثر جریان‌های دی پلاریزه کننده متفاوت و میزان هایپرپولاریزاسیون قبل از آن نشان داده شده است.

مکانیسم زمینه‌ساز تأخیر قبل از شلیک پتانسیل عمل، فعال شدن سریع جریان پتاسیمی  $I_{Kif}$  و سپس نافع شدن آهسته آن است. این جریان در پتانسیل استراحت (حدود  $-60$  میلی‌ولت) نافع می‌باشد. هنگام هایپر پولاریزاسیون متغیر درجه‌ای نفعالی آن یعنی  $h_f$  مربوط به افزایش  $I_{Kif}$  می‌یابد. بنابراین وقتی جریان پله  $I_0$  اعمال می‌شود،  $I_{Kif}$  به سرعت فعال شده و افزایش ولتاژ غشا را آهسته می‌گرداند و منجر به وقفه طولانی می‌گردد. سپس  $I_{Kif}$  نافع شده و شلیک پیاپی پتانسیل‌های عمل آغاز می‌شود. هرچه هایپر پولاریزاسیون، قوی‌تر یا مدت آن طولانی‌تر باشد،  $I_{Kif}$  بیشتری جهت ایجاد تأخیر بیشتر فراهم می‌شود.

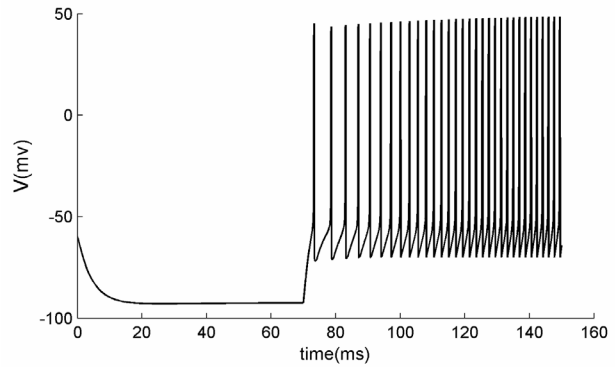
در این مدل، وضعیت reset ولتاژ بدین صورت است که اگر پاسخ در لحظه  $t$  روی منحنی خط خنثی ولتاژ بوده و در آن لحظه، ولتاژ مثبت باشد (یعنی از آستانه گذشته باشد)، ولتاژ غشا به مقدار  $-70$  تغییر داده می‌شود و  $m_f$  که در این ولتاژ مقداری حدود  $0.6$  دارد با همین مقدار تنظیم می‌گردد.

تطابق الگوهای شلیک پتانسیل عمل به دست آمده از شبیه‌سازی با الگوهای واقعی سلول [۱۵] و [۱۶] نشان می‌دهد که فرضیه تأثیر مستقیم جریان‌های پتاسیمی گذرا بر ایجاد الگوهای پاسخ نورونی احتمالاً فرض صحیحی است.

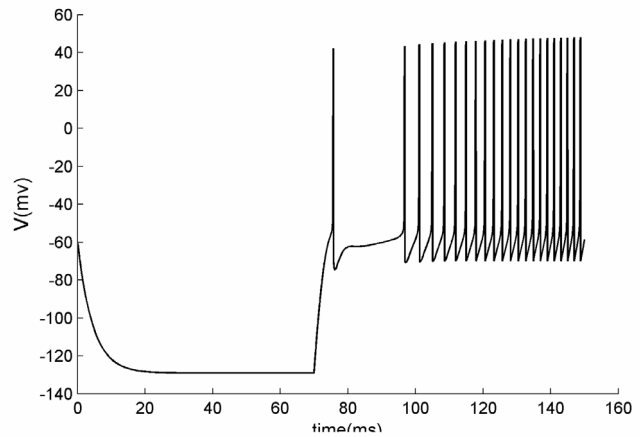
به دست آوردن تأخیر اولین اسپایک FSL و مدت اولین بازه بین اسپایکی FISI از داده‌های شبیه‌سازی نشان داد که این بازه‌های زمانی، به شدت و مدت هایپر پولاریزاسیون قبل از دی پلاریزاسیون وابستگی دارند. در شکل‌های ۳-الف تا ۳-ج بازه‌های زمانی FSL و FISI بر حسب ولتاژ قبل از اعمال تحریک و به‌ازای ۳ جریان دی پلاریزه کننده مختلف نشان داده شده است.

از آنجایی که در هایپر پولاریزاسیون ضعیف، شلیک پتانسیل عمل‌های نورونی پیوسته می‌باشد، لذا همان طور که در شکل ۳-الف دیده می‌شود مقادیر FSL و FISI در هایپر پولاریزاسیون ضعیف، کم و وابستگی این مقادیر به ولتاژ نیز کم است. اما در هایپر پولاریزاسیون قوی‌تر، FSL و FISI به‌طور ناگهانی تغییر می‌کنند که نشانه تغییر الگوی شلیک از پیوسته به الگوی افزایشی می‌باشد.

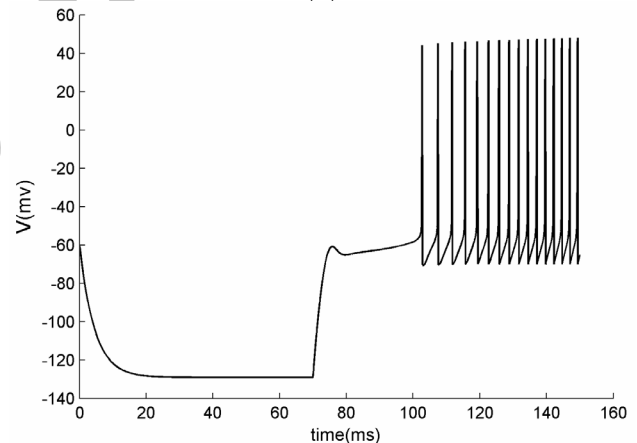
در شکل ۳-ب نیز وقتی هایپر پولاریزاسیون ضعیف است، FSL و FISI تقریباً ثابت هستند که با الگوی شلیک پتانسیل‌های عمل پیوسته مطابقت دارد. در ولتاژ هایپر پولاریزاسیون حدود  $-100$ ، FISI به‌طور ناگهانی، فوق‌العاده افزایش پیدا می‌کند که علت آن تغییر از الگوی



(الف)



(ب)

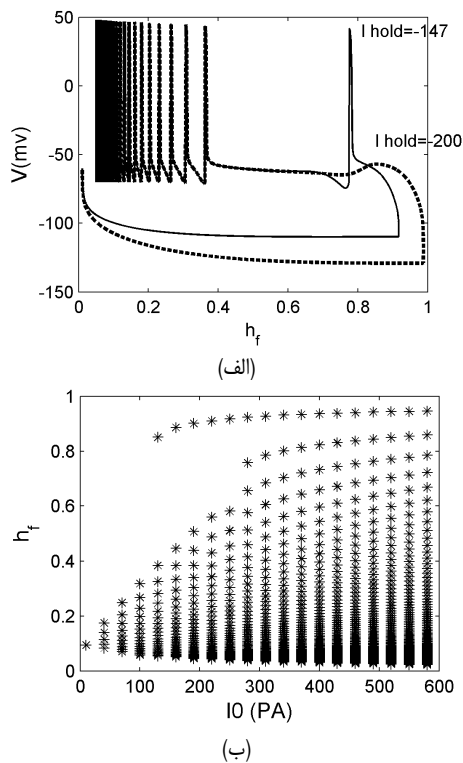


(ج)

شکل ۲: (الف) الگوی شلیک پیوسته پتانسیل‌های عمل که در اثر اعمال جریان دی پلاریزه کننده  $I_0 = 130 \text{ PA}$  و هایپر پولاریزاسیون قبل از آن به میزان  $I_{hold} = -100 \text{ PA}$  ایجاد شد. (ب) الگوی وقفه‌ای موقت که در اثر اعمال جریان دی پلاریزه کننده  $I_0 = 130 \text{ PA}$  و هایپر پولاریزاسیون قبل از آن به میزان  $I_{hold} = -200 \text{ PA}$  ایجاد شد. وجود یک اسپایک پیش‌تاز و ادامه پتانسیل‌های عمل به دنبال وقفه‌ای نسبتاً طولانی مشخصه این الگوی شلیک پتانسیل عمل می‌باشد. (ج) الگوی افزایشی در اثر اعمال جریان هایپر پلاریزه کننده  $I_0 = 100 \text{ PA}$  و هایپر پولاریزاسیون قبل از آن به میزان  $I_{hold} = -200 \text{ PA}$ . در این الگوی فایرینگ، تک اسپایک پیش‌تاز ایجاد نمی‌شود.

#### ۲-۲ شبیه‌سازی نرم‌افزاری

کلیه شبیه‌سازی‌ها با استفاده از نرم‌افزار MATLAB نسخه a ۲۰۰۸ انجام شده است. در پیاده‌سازی مدل، برای حل معادلات دیفرانسیل از متد اولر با گام  $0.1$  استفاده شده است. محور اصلی این شبیه‌سازی‌ها، نمایش تأخیر قبل از شلیک پیاپی پتانسیل عمل‌ها و نیز وجود یا عدم وجود تک اسپایک پیش‌تاز است.



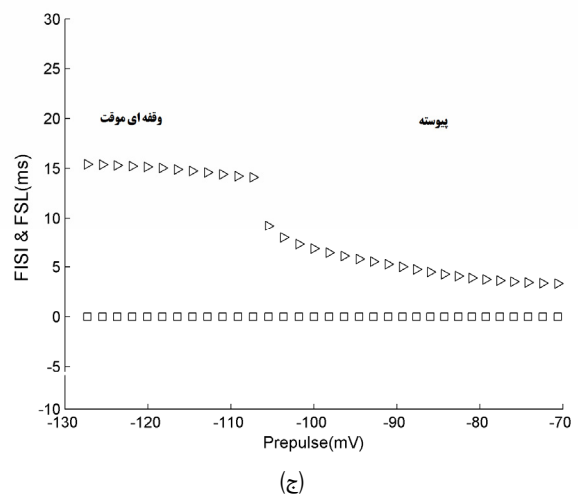
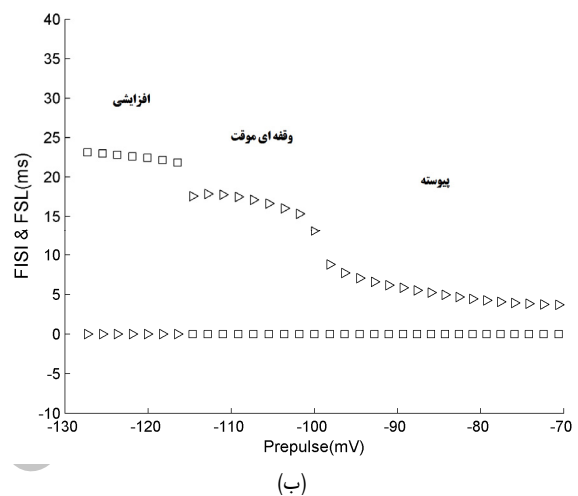
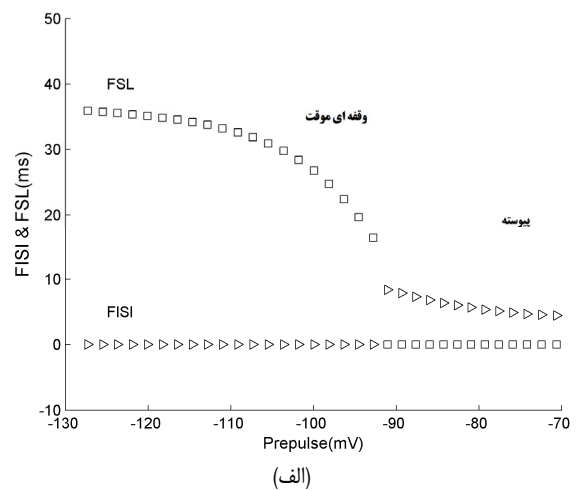
شکل ۴: (الف) پاسخ مدل به دو تحریک با دامنه  $I_0$  برابر و دامنه‌های  $I_{hold}$  متفاوت  $147\text{ PA}$  و  $200\text{ PA}$  - تحریک شامل هایپر پولاریزاسیون کمتر منجر به پاسخی با تک اسپایک پیش‌تاز گردیده در حالی که تحریک دیگر، منجر به پاسخی با تأخیر اولیه و بدون ایجاد تک اسپایک پیش‌تاز شده است. (ب) نمایش تغییرات متغیر  $h_f$  در اثر تغییر جریان دی پلاریزه کننده. به ازای هر جریان  $I_0$ ، متغیر  $h_f$  از یک مقدار اولیه نزدیک به یک شروع می‌شود و به تدریج کاهش می‌یابد. در این شکل، هر \* نشان‌دهنده نمونه‌هایی است که به ازای یک جریان خاص، از  $h_f$  در فواصل  $0.1$  میلی‌ثانیه گرفته شده است. تعداد انبوه \*ها در نزدیکی محور  $I_0$  نشان‌دهنده افزایش تغییرات  $h_f$  در مقادیر کم  $h_f$  می‌باشد.

می‌یابد. دلیل آن از بین رفتن تک اسپایک پیش‌تاز و تغییر از الگوی شلیک وقفه‌ای موقت به الگوی شلیک افزایشی است. به همین ترتیب در شکل ۳-ج با کاهش ولتاژ هایپر پولاریزاسیون به کمتر از  $-110\text{ mV}$ ، FISI فوق‌العاده افزایش می‌یابد که نشان‌دهنده تغییر الگوی شلیک پتانسیل‌های عمل از پیوسته به وقفه‌ای موقت می‌باشد. از آنجایی که در این حالت، جریان دی پلاریزه کننده اعمالی بسیار قوی است، حتی در ولتاژ هایپر پولاریزاسیون بسیار ضعیف نیز تک اسپایک پیش‌تاز ایجاد می‌شود و لذا طبق شکل ۳-ج تنها الگوهای شلیک پتانسیل عمل پیوسته و وقفه‌ای موقت ایجاد می‌شود.

### ۳-۲ تحلیل دینامیکی مکانیسم‌های زمینه‌ساز الگوهای شلیک پاسخ نوروئی

در بین ۳ متغیر حالت  $V$ ،  $m_f$  و  $h_f$ ، متغیر درجه‌ای نافرمانی  $h_f$  دینامیک کندتری دارد. لذا با در نظر گرفتن  $h_f$  به عنوان متغیر کند، تحلیل را با ۲ متغیر حالت  $m_f$  و  $V$  انجام می‌دهیم. می‌توان نشان داد که دینامیک نوروئی ۲ وضعیت مختلف را به نمایش می‌گذارد. یکی وضعیت ماندگاری که با تأخیر یا وقفه در الگوهای شلیک پتانسیل عمل وقفه‌ای موقت و الگوی افزایشی مطابقت دارد و دیگری یک چرخه جذب محدود که با شلیک پیوسته پتانسیل عمل در هنگام دی پلاریزاسیون تطابق دارد.

در شکل ۴-الف دو پاسخ به تحریک جریانی با بخش دی پلاریزه کننده برابر  $I_0 = 120\text{ pA}$  و بخش‌های هایپر پلاریزه کننده متفاوت نشان داده



شکل ۳: (الف) نمایش بازه‌های زمانی FSL و FISI به ازای جریان  $I_0 = 70\text{ pA}$  بر حسب ولتاژ قبل از اعمال تحریک. به علت تغییر الگوی شلیک پتانسیل عمل در ولتاژ هایپر پولاریزاسیون حدود  $90\text{ mV}$  - تغییر ناگهانی در FSL و FISI را خواهیم داشت. (ب) نمایش بازه‌های FSL و FISI به ازای جریان  $I_0 = 120\text{ pA}$  بر حسب ولتاژ قبل از اعمال تحریک. در ولتاژ هایپر پولاریزاسیون حدود  $100\text{ mV}$  و  $115\text{ mV}$  - تغییر ناگهانی در FSL و FISI نشان‌دهنده تغییر در الگوی شلیک پتانسیل عمل می‌باشد. (ج) نمایش بازه‌های زمانی FSL و FISI به ازای جریان  $I_0 = 160\text{ pA}$  بر حسب ولتاژ قبل از اعمال تحریک. در حدود ولتاژ هایپر پولاریزاسیون  $105\text{ mV}$  - تغییر ناگهانی در FSL و FISI نشان‌دهنده تغییر در الگوی شلیک پتانسیل عمل می‌باشد. در کلیه شکل‌ها، FSL با نشانگر مربع و FISI با نشانگر مثلث نشان داده شده است.

شلیک پتانسیل عمل پیوسته به الگوی وقفه‌ای موقت می‌باشد. با کاهش ولتاژ هایپر پولاریزاسیون به کمتر از  $-115\text{ mV}$ ، FISI به حدود  $5$  میلی‌ثانیه کاهش می‌یابد در حالی که به طور هم‌زمان FSL، فوق‌العاده افزایش

وابستگی به  $V_{hold}$  (که تعیین‌کننده میزان اولیه  $h_f$  است)، شلیک پیاپی پتانسیل عمل خواهد داشت. در شکل مذکور، تغییرات زیاد  $h_f$  در این گستره جریانی معرف شلیک پیاپی پتانسیل عمل می‌باشد. زمانی که جریان  $I_0$  بین ۱۵ و ۳۰۰ میکروآمپر باشد، ۲ وضعیت ممکن است پیش آید: یکی وضعیت ماندگار مرتبط با وقفه و دیگری چرخه جذبی است که نشان‌دهنده شلیک پیاپی پتانسیل عمل می‌باشد. وجود یا عدم وجود تک اسپایک پشستاز به ولتاژ  $V_{hold}$  یا به عبارتی به مقدار اولیه  $h_f$  بستگی دارد. اگر هاپیر پولاریزاسیون خیلی شدید باشد، تک اسپایک پشستاز ایجاد نمی‌شود ولی در هاپیر پولاریزاسیون کمتر، تک اسپایک اولیه را خواهیم داشت.

به وسیله این دیاگرام می‌توان علت تغییرات ناگهانی FISI و FSL در شکل‌های ۳ را توجیه نمود. هنگامی که  $h_f$  از محدوده مثلی کم‌تغییر سمت راست آغاز شود، تأخیر یا وقفه را در ابتدای مسیر پاسخ نورون خواهیم داشت و بنابراین FSL و FISI زیاد خواهد بود. اما اگر  $h_f$  از محدوده مثلی سمت چپ شروع شود، شلیک پیوسته پتانسیل عمل خواهیم داشت و لذا FSL و FISI ناچیز خواهد بود و در نتیجه تغییر سریع در مقدار FISI و FSL رخ می‌دهد.

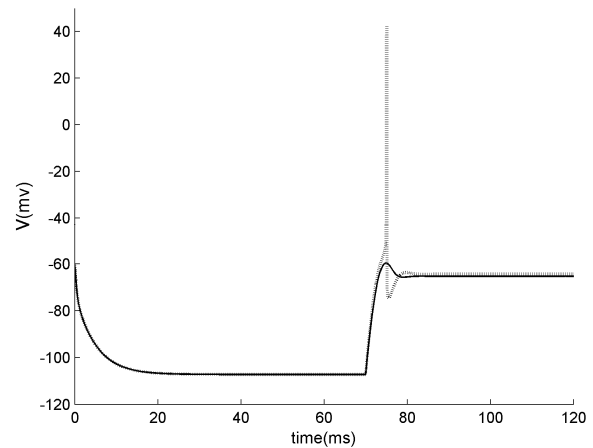
### ۳-۳ استفاده از آنالیز صفحه فاز در تحلیل مدل دینامیکی

در تحلیل صفحه فاز، دو متغیر حالت سیستم دینامیکی بر حسب یکدیگر در یک صفحه رسم می‌شود. برای انجام چنین تحلیلی، از آنجا که  $h_f$  به آهستگی تغییر می‌کند، آن را در حین تشکیل یک اسپایک، ثابت فرض می‌کنیم و تحلیل را با دو متغیر حالت دیگر مدل یعنی  $V$  و  $m_f$  انجام می‌دهیم. در شکل‌های ۵-الف و ۵-ب آغاز اسپایکینگ و خطوط خنثی مربوط به هر متغیر ترسیم شده است. خطوط خنثی، منحنی‌هایی هستند که در طول آنها تغییرات متغیر حالت ثابت است و محل تلاقی این خطوط خنثی، نقاط تعادل سیستم را تشکیل می‌دهد.

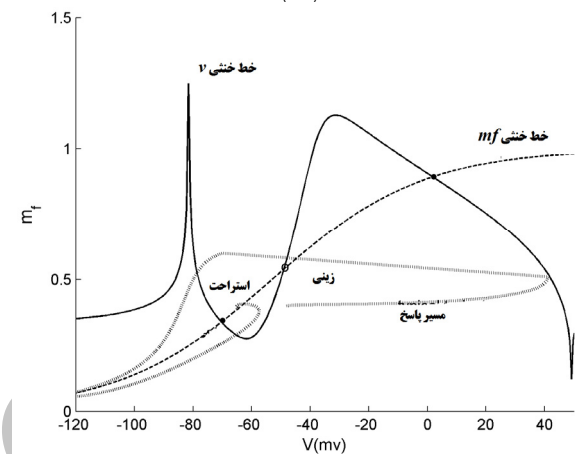
در صفحه فاز  $V - m_f$  خط خنثی  $V$  (خط پیوسته مشکی) در سه نقطه خط خنثی  $m_f$  (منحنی نقطه‌چین) را قطع می‌کند. نقطه تعادل سمت چپی پایدار می‌باشد و با وضعیت ماندگار پتانسیل غشا در حین تأخیر تطابق دارد. نقطه تعادل وسطی یک نقطه زینی است که مرز بین پایداری و ناپایداری را مشخص می‌کند. در واقع این مرز توسط یک منحنی به نام جداکننده<sup>۱</sup> که از نقطه زینی می‌گذرد، مشخص می‌شود. اگر پالس دی پلاریزه کننده به اندازه کافی قوی باشد تا مسیر پاسخ که حلی از معادله ولتاژ با شرایط اولیه دلخواه است را به سمت دیگر این منحنی جداکننده ببرد، منجر به ایجاد یک اسپایک خواهد شد. در غیر این صورت اگرچه پتانسیل غشا به صورت گذرا در اثر پالس افزایش خواهد یافت ولی مسیر حرکت نمی‌تواند از حوزه جذب نقطه پایدار سمت چپ خارج شود و به وضعیت تعادل، همگرا خواهد شد.

در شکل‌های ۶-الف و ۶-ب دینامیک متغیر  $h_f$  هم در نظر گرفته شده است. از آنجایی که با اعمال دی پلاریزاسیون به تدریج متغیر  $h_f$  کاهش می‌یابد، به‌ازای چند مقدار مختلف  $h_f$  خطوط خنثی  $m_f$  و  $V$  ترسیم شده است. کاهش  $h_f$  مطابق شکل، خط خنثی  $V$  را به سمت بالا می‌کشد. خط خنثی  $m_f$  همان  $m_{f,\infty}$  است و تغییر  $h_f$  یا  $I_0$  بر آن اثری ندارد.

در شکل ۶-ب خط خنثی  $V$  به‌ازای مقادیر مختلف  $h_f$  نشان داده شده است. خط خنثی  $V$  به‌ازای  $h_f = 0.8$ ، خط خنثی  $m_f$  را در سه نقطه قطع می‌کند. در صورتی که شرایط اولیه یعنی ولتاژ و  $m_f$  در نقطه



(الف)

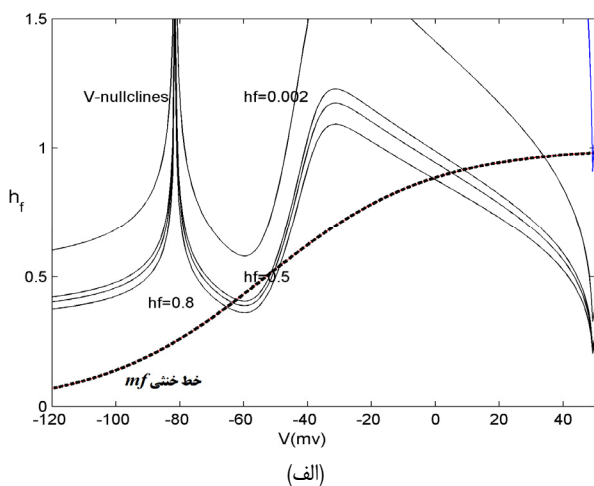


(ب)

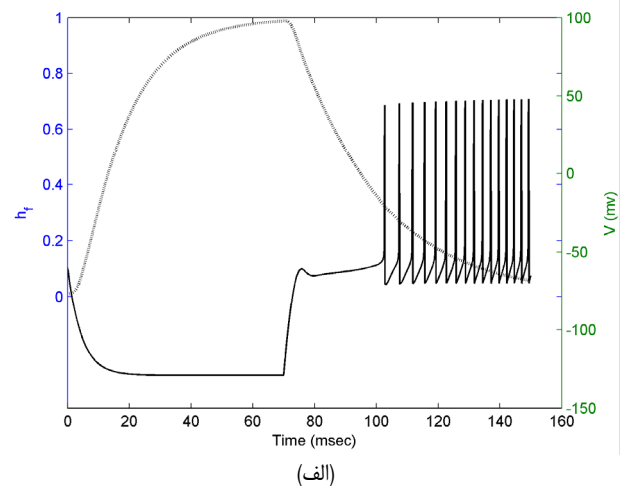
شکل ۵: (الف) پاسخ مدل به دو تحریک پالس با پهنای کم و دامنه‌های دی پلاریزه کننده متفاوت. منحنی خاکستری، پاسخ به پالس تحریک با دامنه زیاد و منحنی سیاه، پاسخ به تحریک ضعیف را نشان می‌دهد. (ب) صفحه فاز متغیرهای  $m_f$  و  $V$  مدل با ثابت در نظر گرفتن  $h_f$ . منحنی خط خنثی  $V$  یا خط پیوسته مشکی، خط خنثی  $m_f$  یا نقطه‌چین و یک حل از معادله ولتاژ با خط خاکستری نشان داده شده است.

شده است. در هاپیر پولاریزاسیون زیادتر، تک اسپایک پشستاز از بین می‌رود زیرا در اثر هاپیر پولاریزاسیون زیادتر،  $h_f$  به ۱ نزدیک شده و لذا جریان  $I_{Kif}$  بیشتری در ابتدای دی پلاریزاسیون فعال می‌شود و اجازه بالارفتن ولتاژ غشا و ایجاد اسپایک را نمی‌دهد. سطح  $I_0$  (جریان دی پلاریزه‌کننده) و  $I_{hold}$  (جریان هاپیر پولاریزه کننده) تعیین‌کننده الگوی پاسخ نورونی هستند. در شکل ۴-ب مقادیر  $h_f$  به‌دست آمده در طول سیکل اجرای مدل نورونی به‌ازای مقادیر مختلف  $I_0$  نشان داده شده است (جهت تغییرات  $h_f$  از سمت راست به چپ می‌باشد، زیرا  $h_f$  از مقداری نزدیک به ۱ شروع می‌شود و با تغییر دامنه تحریک به مثبت، مقدار آن به تدریج کاهش می‌یابد). مقدار شروع  $h_f$  به ولتاژ غشا در هاپیر پولاریزاسیون و  $V_{hold}$  بستگی دارد ( $V_{hold}$  منفی‌تر به منزله  $h_f$  بزرگ‌تر و نزدیک‌تر به ۱ است).

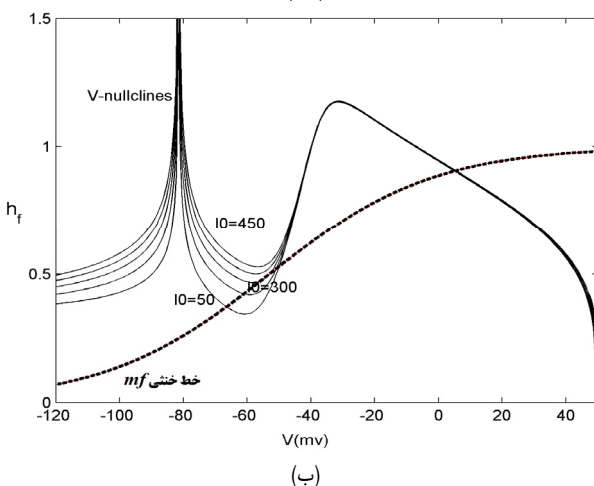
مطابق شکل ۴-ب در بخش ابتدایی مسیر  $h_f$  (خطوط افقی از راست به چپ) تغییرات  $h_f$  به‌ازای یک جریان  $I_0$  به خصوص، کم است و لذا وضعیت ماندگار پاسخ مرتبط با وضعیت وقفه یا تأخیر طولانی را داریم. در ادامه با خارج شدن  $h_f$  از محدوده مربوط به وضعیت ماندگار، شلیک پیوسته پتانسیل عمل شروع می‌شود و تغییرات سریع می‌گردد. مطابق شکل، به‌ازای جریان  $I_0$  کوچک‌تر از ۲۰ میکروآمپر،  $h_f$  تغییرات چندانی ندارد زیرا با چنین جریان دی پلاریزه کننده‌ای ولتاژ غشا به سختی تغییر می‌کند. اگر جریان  $I_0$  به بیش از ۳۰۰ میکروآمپر برسد، نورون، بدون



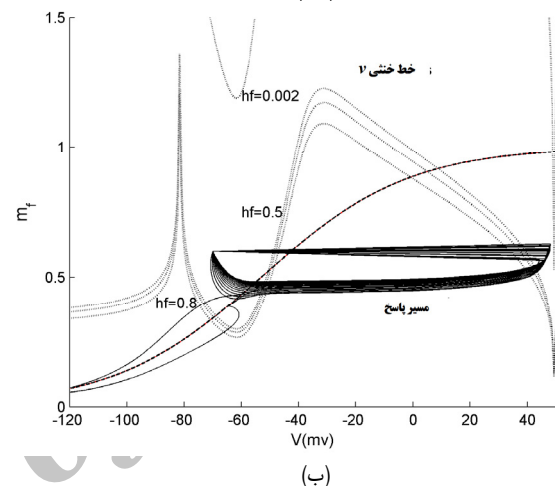
(الف)



(ب)



(ب)



(ب)

شکل ۶: (الف) اثر افزایش  $h_f$  بر خط خنثی ولتاژ که به صورت بالا کشیدن منحنی خط خنثی ظاهر می‌شود. خطوط پیوسته مشکی، خطوط خنثی ولتاژ را به‌ازای چندین  $h_f$  و خط نقطه‌چین، خط خنثی متغیر  $m_f$  را نمایش می‌دهد. (ب) اثر افزایش  $I_0$  بر خط خنثی ولتاژ که به صورت بالا کشیدن منحنی خط خنثی ظاهر می‌شود. خطوط پیوسته، خطوط خنثی ولتاژ را به‌ازای چندین  $h_f$  و خط نقطه‌چین، خط خنثی متغیر  $m_f$  را نمایش می‌دهد.

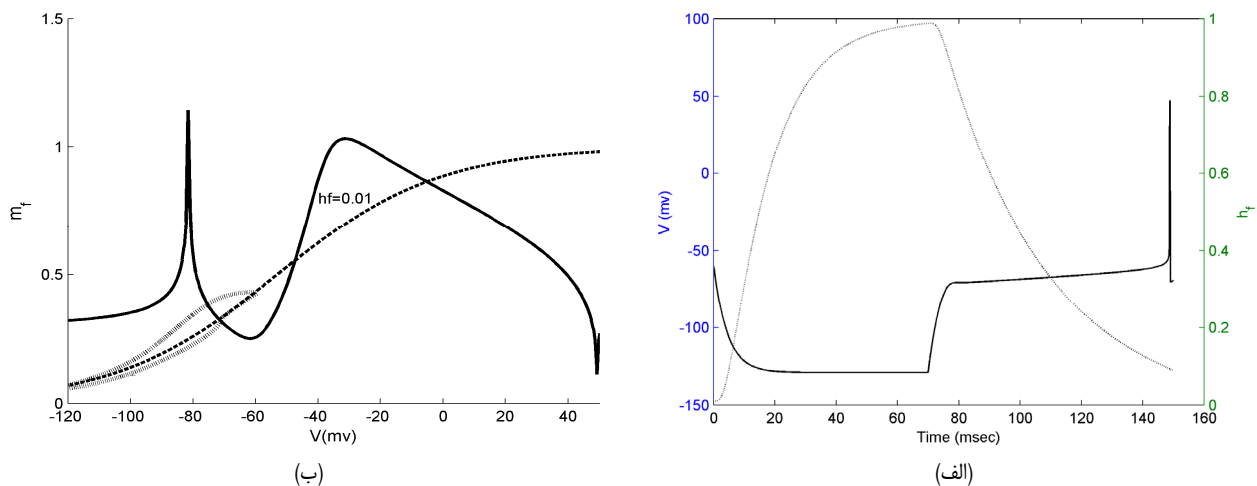
بنابراین با هر شرایط اولیه‌ای مسیر حرکت  $v$  در صفحه فاز بدین صورت است که به سرعت به سمت راست پیش می‌رود، در نتیجه یک بالازدگی ایجاد می‌کند و به وضعیت استراحت برمی‌گردد و این چرخه مجدداً تکرار می‌شود (شکل ۹-ب). وضعیت سوم،  $(10 \leq I_0 < 290)$  معمولاً در این وضعیت خط خنثی  $v$  قطع می‌کند و فاصله معینی بین نقطه پایدار سمت چپ و نقطه زینی میانی می‌باشد. در این صورت دو وضعیت ممکن است پیش آید: ممکن است شرایط اولیه و وضعیت reset، هر دو در حوزه جذب نقطه پایدار قرار گیرند که در این صورت مسیر حرکت با شروع از شرایط اولیه به نقطه پایدار جذب می‌شود و تا زمانی که تعادل این نقطه از بین نرفته همانجا می‌ماند و بالا کشیده شدن خط خنثی  $v$  و از بین رفتن تعادل این نقطه، وقفه تمام می‌شود و شلیک پتانسیل‌های عمل پیایی شروع خواهد شد لذا الگوی افزایشی را خواهیم داشت (شکل ۱۰-الف و ۱۰-ب). ممکن است وضعیت reset در حوزه جذب نقطه تعادل ولی شرایط اولیه، خارج از این حوزه باشد. در این حالت مسیر حرکت با شروع از شرایط اولیه به سرعت به سمت راست می‌رود و یک بالازدگی اسپایک ایجاد می‌شود. سپس به وضعیت reset باز می‌گردد و چون وضعیت reset در حوزه جذب نقطه پایدار سمت چپ قرار دارد، به این نقطه همگرا می‌شود و در آنجا می‌ماند تا وضعیت تعادل از بین برود. در این حالت الگوی وقفه‌ای موقت را

شکل ۶: (الف) نمایشی از الگوی افزایشی. تغییرات ولتاژ در زمان با خط مشکی و تغییرات  $h_f$  در زمان با خط خاکستری نمایش داده شده است. (ب) نمایش صفحه فاز متغیرهای  $v$  و  $m_f$  به‌ازای چند  $h_f$  مختلف. منحنی‌های خاکستری، خطوط خنثی ولتاژ را به‌ازای چندین  $h_f$  و خط نقطه‌چین، خط خنثی متغیر  $m_f$  را نمایش می‌دهد. همچنین یک حل موردی از معادله ولتاژ با خط مشکی پیوسته نشان داده شده است.

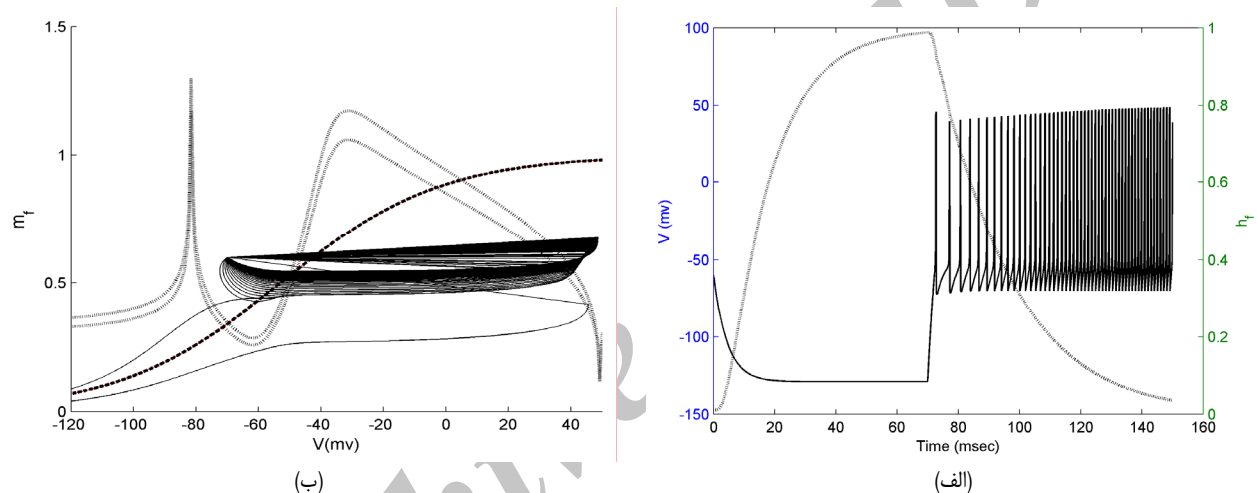
شروع، متعلق به حوزه جذب نقطه پایدار سمت چپ باشد، مسیر حرکت به این نقطه همگرا می‌شود و لذا اسپایک پیش‌تاز نداریم. با کاهش  $h_f$  خط خنثی  $v$  بالاتر می‌رود و در  $h_f = 0.12$  خط خنثی  $v$  بر خط خنثی  $m_f$  مماس می‌شود. در این حالت تعادل پایدار از بین می‌رود (دوشاخگی گره-زینی پیش می‌آید)، بنابراین  $v$  به سرعت زیاد شده و بالازدگی ایجاد می‌شود و شلیک پشت سر هم پتانسیل عمل خواهیم داشت (شکل‌های ۶-الف و ۶-ب).

تنها زمانی که وضعیت متغیرهای حالت  $v$  و  $m_f$  خارج از حوزه جذب نقطه پایدار سمت چپ باشد، یک اسپایک پیش‌تاز به‌وجود خواهد آمد. همانند اثر کاهش  $h_f$  که منحنی خط خنثی  $v$  را به سمت بالا می‌کشد، افزایش  $I_0$  نیز اثر مشابهی دارد (شکل‌های ۷-الف و ۷-ب). به‌طور کلی بسته به این که میزان جریان تحریک  $I_0$  چه قدر باشد سه وضعیت پیش می‌آید: وضعیت اول، وقتی تحریک ضعیف است  $(0 \leq I_0 \leq 10)$ ، (شکل‌های ۸-الف و ۸-ب) در این حالت خط خنثی  $v$  خیلی بالا نمی‌رود و در نتیجه سه نقطه تعادل داریم و با هر شرایط اولیه در حوزه جذب نقطه پایدار سمت چپ، مسیر حرکت  $v$  به نقطه تعادل پایدار می‌رسد. وضعیت دوم، وقتی تحریک شدید است  $(I_0 > 290)$  منحنی خط خنثی  $v$  به دلیل جریان دی پلاریزه کننده قوی به سرعت بالا کشیده می‌شود و خط خنثی  $m_f$  را قطع نمی‌کند و لذا شلیک پیایی پتانسیل عمل خواهیم داشت.

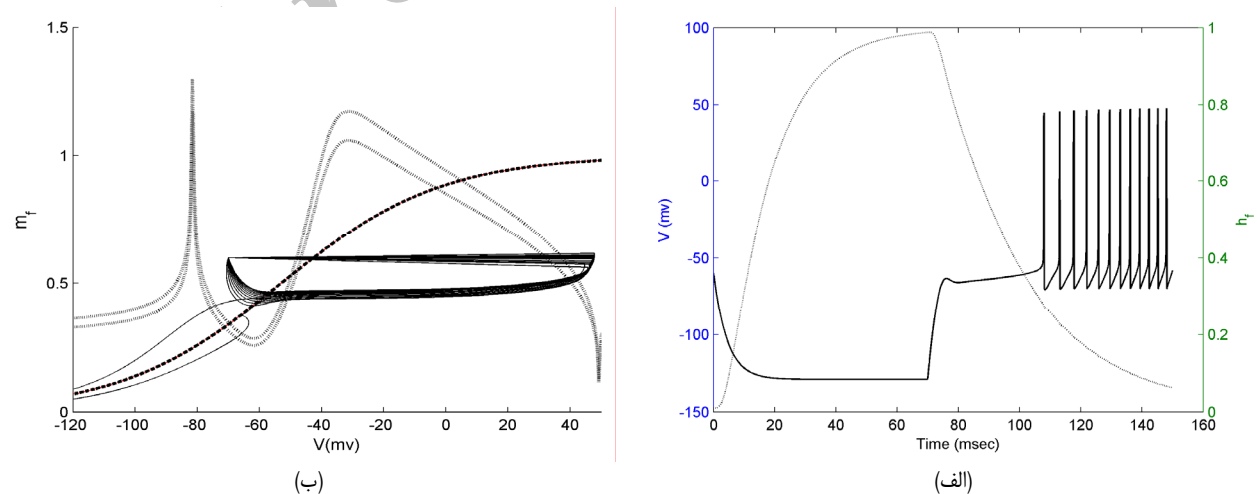




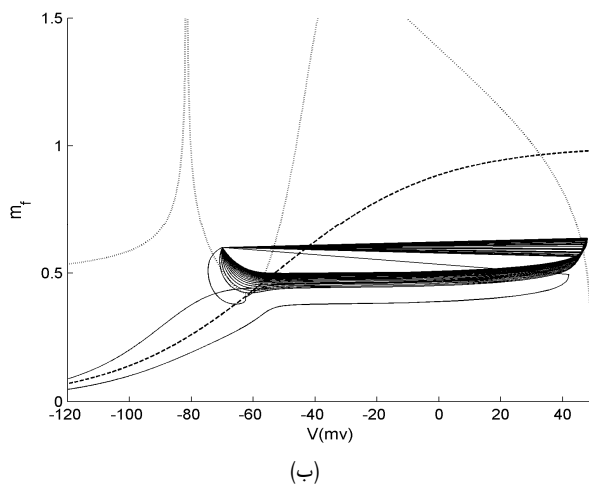
شکل ۸: (الف) نمایش ولتاژ خروجی مدل (خط مشکی) و مقدار  $h_f$  (خط خاکستری) بر حسب زمان به‌ازای تحریک جریان دی پلاریزه کننده ضعیف. در این حالت، وقفه طولانی داریم و با هر شرایط اولیه، مقدار ولتاژ خروجی به مقدار ماندگار در وقفه می‌رسد. (ب) تحلیل صفحه فاز در حالتی که تحریک ضعیف است. در این حالت، خط خنثی  $v$  خیلی بالا نمی‌رود و در نتیجه ۳ نقطه تعادل داریم و با هر شرایط اولیه در حوزه جذب نقطه پایدار سمت چپ، مسیر حرکت  $v$  به نقطه تعادل پایدار می‌رسد که نتیجه آن ماندن در وضعیت وقفه می‌باشد. منحنی مشکی، خط خنثی ولتاژ و منحنی نقطه‌چین، خط خنثی متغیر  $m_f$  را نمایش می‌دهد. همچنین یک حل موردی از معادله ولتاژ با رنگ خاکستری نشان داده شده است.



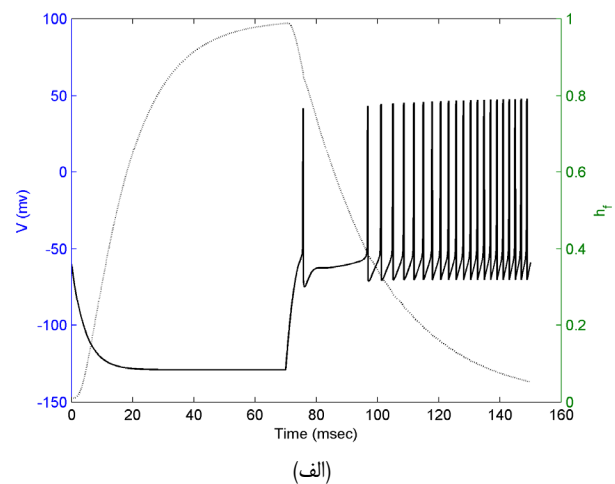
شکل ۹: (الف) نمایش ولتاژ خروجی مدل (خط مشکی) و مقدار  $h_f$  (خط خاکستری) بر حسب زمان به‌ازای جریان تحریک شدید. در این حالت، شلیک پیوسته پتانسیل عمل را داریم. (ب) تحلیل صفحه فاز متغیرهای  $v$  و  $m_f$  به‌ازای جریان دی پلاریزه کننده قوی. در این حالت، منحنی خط خنثی  $v$  به سرعت بالا کشیده می‌شود و خط خنثی  $m_f$  را قطع نمی‌کند، لذا شلیک پیوسته پتانسیل عمل خواهیم داشت. منحنی‌های خاکستری، خطوط خنثی ولتاژ را به‌ازای چندین  $h_f$  و منحنی نقطه‌چین، خط خنثی متغیر  $m_f$  را نمایش می‌دهد. همچنین یک حل موردی از معادله ولتاژ با خط مشکی پیوسته نشان داده شده است.



شکل ۱۰: (الف) نمایش ولتاژ خروجی مدل (خط مشکی) و مقدار  $h_f$  (خط خاکستری) بر حسب زمان به‌ازای جریان دی پلاریزه کننده متوسط و پیش‌هایر پولاریزاسیون قوی. (ب) تحلیل در صفحه فاز به‌ازای جریان دی پلاریزه کننده متوسط و پیش‌هایر پولاریزاسیون قوی. در این حالت، شرایط اولیه و وضعیت reset هر دو در حوزه جذب نقطه پایدار قرار می‌گیرند، به همین دلیل مسیر حرکت ولتاژ با شروع از شرایط اولیه به نقطه پایدار جذب می‌شود و تا زمانی که تعادل این نقطه از بین نرفته همان جا می‌ماند. با بالا کشیده شدن خط خنثی  $v$  و از بین رفتن تعادل این نقطه، وقفه تمام می‌شود و شلیک پیاپی پتانسیل عمل شروع خواهد شد و لذا الگوی افزایشی را خواهیم داشت. منحنی‌های خاکستری، خطوط خنثی ولتاژ را به‌ازای چندین  $h_f$  و منحنی نقطه‌چین، خط خنثی متغیر  $m_f$  را نمایش می‌دهد. یک حل موردی از معادله ولتاژ با خط مشکی پیوسته نشان داده شده است.

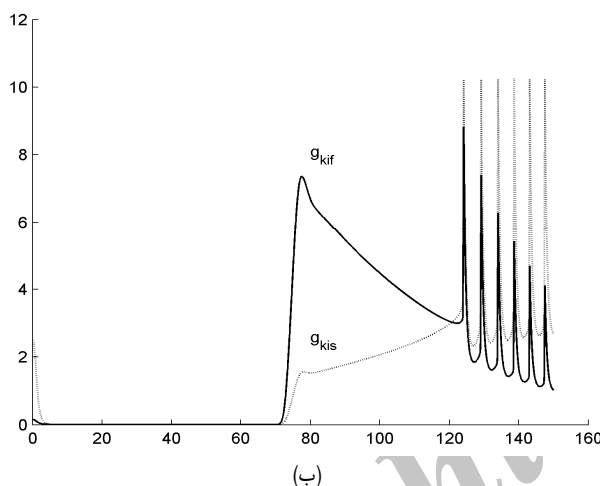


(ب)

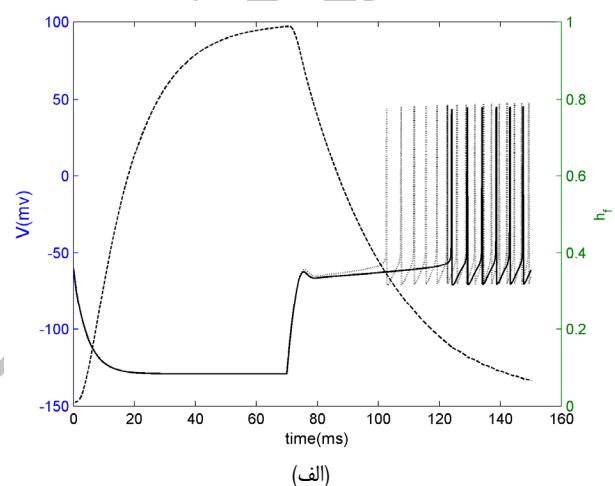


(الف)

شکل ۱۱: (الف) نمایش ولتاژ خروجی مدل (خط مشکی) و مقدار  $h_f$  (خط خاکستری) بر حسب زمان به‌ازای جریان دی پلاریزه کننده متوسط و پیش‌هایبر پولاتریاسیون ضعیف. (ب) تحلیل در صفحه فاز به‌ازای جریان دی پلاریزه کننده متوسط و پیش‌هایبر پولاتریاسیون ضعیف. در این حالت وضعیت reset در حوزه جذب نقطه تعادل ولی شرایط اولیه، خارج از این حوزه می‌باشد و لذا مسیر حرکت با شروع از شرایط اولیه به سمت راست می‌رود و یک بالازدگی اسپایک ایجاد می‌شود. سپس به وضعیت reset باز می‌گردد و چون وضعیت reset در حوزه جذب نقطه پایدار سمت چپ قرار دارد، به این نقطه همگرا می‌شود و در آنجا می‌ماند تا وضعیت تعادل از بین برود. در این حالت الگوی وقفه‌ای موقت را خواهیم داشت. منحنی خاکستری، خط خنثی ولتاژ و منحنی نقطه‌چین، خط خنثی متغیر  $m_f$  را نمایش می‌دهد. همچنین یک حل موردی از معادله ولتاژ با خط مشکی پیوسته نشان داده شده است.



(ب)



(الف)

شکل ۱۲: (الف) نمایش مقدار  $h_f$  بر حسب زمان (منحنی نقطه‌چین) و پاسخ خروجی مدل یک بار با در نظر گرفتن جریان  $I_{Kis}$  (منحنی مشکی) و یک بار بدون آن (منحنی خاکستری). به‌کارگیری  $I_{Kis}$  به همراه  $I_{Kif}$  ایجاد پاسخ‌هایی با تأخیر زیادتر را نتیجه می‌دهد. (ب) نمایش رسانایی جریان‌های آهسته و سریع پتانسیمی گذرا یعنی  $g_{Kis}$  و  $g_{Kif}$  بر حسب زمان به‌ازای یک تحریک نوعی. مطابق شکل،  $g_{Kif}$  کاهش در حالی که  $g_{Kis}$  افزایش می‌یابد. افزایش آهسته  $g_{Kis}$  تأخیر قبل از شلیک پتانسیل‌های عمل را طولانی می‌کند.

خواهیم داشت (شکل ۱۱-الف و ۱۱-ب).

### ۳-۴ ترکیب دو جریان پتانسیمی گذرا

تاکنون تنها دینامیک جریان پتانسیمی  $I_{Kif}$  را در مدل در نظر گرفته‌ایم، بدون این که اثرات جریان پتانسیمی دیگر موجود در سلول‌های هرمی DCN یعنی  $I_{Kis}$  را در مدل وارد کنیم. این جریان در مقایسه با  $I_{Kif}$ ، دینامیک فعال‌شوندگی مشابهی دارد اما متغیرهای درجه‌ای نفعالی آن بسیار کندتر بوده و رسانایی جریان  $I_{Kis}$  حدود ۲۰٪ رسانایی  $I_{Kif}$  است. با وجود رسانایی کم، این جریان می‌تواند بر تأخیر در پاسخ اثرگذار باشد. وقتی  $g_{Kif}$  نفعالی شده است،  $g_{Kis}$  اگرچه مقدار کمی دارد ولی هنوز فعال است و در نتیجه هنگام تأخیر، این رسانایی‌ها قابل مقایسه هستند. در این هنگام  $g_{Kis}$  نفعالی نمی‌شود و بنابراین افزایش آهسته این جریان، مطابق شکل ۱۲-الف تأخیر را افزایش می‌دهد. ترکیب این دو جریان، ایجاد پاسخ‌هایی با گستره تأخیری زیاد و امکان کنترل این تأخیر را می‌دهد.

به‌منظور تعیین اثرات ترکیب این جریان‌ها از متغیر  $\rho$  که بیان‌کننده

نسبتی از این دو جریان می‌باشد استفاده می‌کنیم

$$I_{Ki} = I_{Kif} + I_{Kis}$$

$$I_{Ki} = g_{Kif} m_f^* h_f (V - E_K) + g_{Kis} m_s^* h_s (V - E_K)$$

$$I_{Ki} = (g_{Kif} m_f^* h_f + g_{Kis} m_s^* h_s) (V - E_K)$$

$$I_{Ki} = G_{Ki} (V - E_K) ((1 - \rho) m_f^* h_f + \rho m_s^* h_s) \quad (V)$$

$$G_{Ki} = g_{Kif} + g_{Kis}$$

$$\rho = \frac{g_{Kis}}{G_{Ki}}$$

اگر  $\rho$  نزدیک ۱ باشد،  $g_{Kis}$  زیاد است و اگر  $\rho$  نزدیک صفر باشد،  $g_{Kif}$  زیاد است. این که کدام یک از این جریان‌ها بر تأخیر تأثیرگذار باشد، بستگی به  $\rho$  دارد. با افزایش  $\rho$ ، تأخیر قبل از شلیک پتانسیل‌های عمل طولانی می‌شود. وقتی  $\rho$  به یک مقدار بحرانی می‌رسد، FSL بی‌نهایت می‌شود. در این شبیه‌سازی مقدار  $\rho$  بحرانی، ۰٫۲۷ می‌باشد و به‌ازای  $\rho$  های بیش از آن، شلیک پیاپی نخواهیم داشت. مقدار بحرانی  $\rho$  از طریق سعی و خطا به‌دست آمده است.

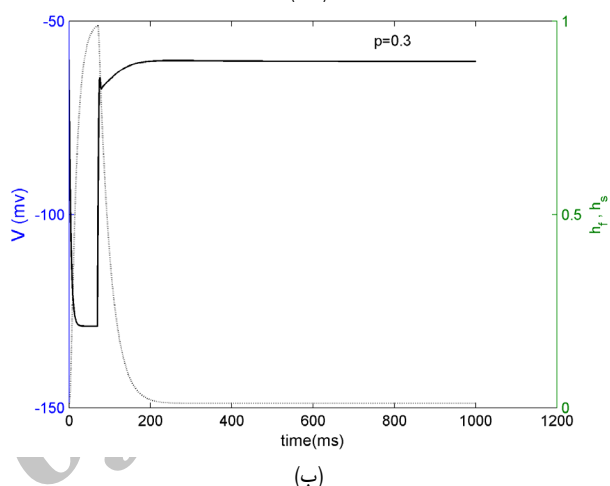
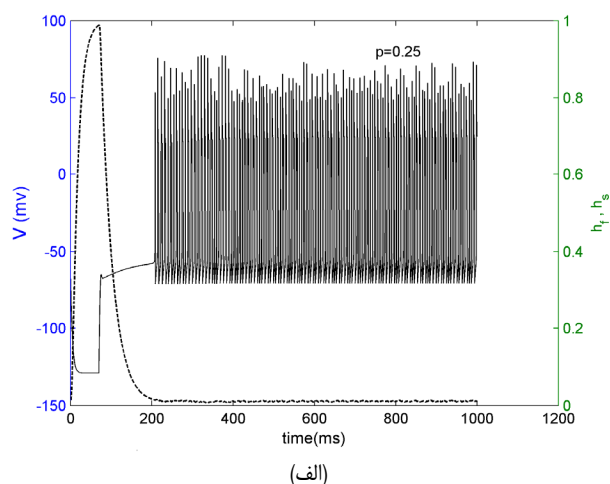


پاسخ‌هایی مشابه ولی با تأخیرهای طولانی‌تر به دست آوردیم. تطابق الگوهای شلیک پتانسیل‌های عمل به دست آمده از شبیه‌سازی، با الگوهای واقعی پاسخ نورونی [۱۵] و [۱۶] نشان می‌دهد که فرض تأثیر مستقیم جریان‌های پتاسیمی گذرا بر ایجاد الگوهای شلیک پتانسیل عمل و تأخیر قبل از شلیک، احتمالاً فرض صحیحی است. همچنین به کارگیری ترکیبی جریان‌های آهسته و سریع پتاسیمی گذرا در مدل، به ما امکان کنترل دقیق‌تر مشخصه‌های پاسخ را می‌دهد.

مدل ارائه‌شده در این تحقیق، نقش ۲ نوع کانال (نافعال‌سازی سریع و آهسته جریان پتاسیمی گذرا) را در الگوهای پاسخ نورونی سلول‌های هرمی DCN تفسیر می‌نماید. این مدل می‌تواند در راستای فهم مکانیسم‌های زمینه‌ساز پردازش سیگنال در ساقه مغز شنوایی برای ملاحظه نقش ورودی‌های محرک یا بازدارنده به این کلاس از سلول‌های DCN به کار رود و با استناد به آن در خصوص اعمال ورودی‌های سیناپسی پیچیده فرضیاتی ارائه و تست شود.

## مراجع

- [1] J. A. Connor and C. Stence, "Prediction of repetitive firing behaviour from voltage clamp data on an isolated neurone soma," *J. of Physiology*, vol. 213, no. 1, pp. 31-53, Feb. 1971.
- [2] J. A. Connor, D. Walter, and R. McKown, "Neural repetitive firing, modifications of the Hodgkin-Huxley axon suggested by experimental results from crustacean axons," *Biophysical J.*, vol. 18, no. 1, pp. 81-102, Apr. 1977.
- [3] J. H. Byrne, "Quantitative aspects of ionic conductance mechanisms contributing to firing pattern of motor cells mediating inking behavior in *Aplysia California*," *J. of Neurophysiology*, vol. 43, no. 3, pp. 651-668, 1980.
- [4] J. H. Byrne, "Analysis of ionic conductance mechanisms in motor cells mediating inking behavior in *Aplysia California*," *J. of Neurophysiology*, vol. 43, no. 3, pp. 630-650, 1980.
- [5] M. E. Rush and J. Rinzel, "The potassium A- current, low firing rates, and rebound excitation in Hodgkin-Huxley models," *Bull. Math. Biology*, vol. 57, no. 3, pp. 899-929, Nov. 1995.
- [6] D. Golomb *et al.*, "Mechanisms of firing patterns in fast-spiking cortical interneurons," *PLoS Comput. Biol.*, vol. 3, no. 8, pp. 1498-1512, 2007.
- [7] X. J. Cao and D. Oertel, "The magnitudes of hyperpolarization-activated and low-voltage-activated potassium currents co-vary in neurons of the ventral cochlear nucleus," *J. of Neurophysiology*, vol. 106, no. 2, pp. 630-640, May 2011.
- [8] R. M. Leao *et al.*, "Diverse levels of an inwardly rectifying potassium conductance generate heterogeneous neuronal behavior in a population of dorsal cochlear nucleus pyramidal neurons," *J. of Neurophysiology*, vol. 107, no. 11, pp. 3008-3019, Jun. 2012.
- [9] B. Rudy, "Diversity and ubiquity of K channels," *Neuroscience*, vol. 25, no. 3, pp. 729-749, Jun. 1988.
- [10] B. Rudy *et al.*, "Voltage gated potassium channels: structure and function of Kv1 to Kv9 subfamilies," *Encyclopedia of Neuroscience*, vol. 10, no. ???, pp. 397-425, ???, 2009.
- [11] P. Deng *et al.*, "Up-regulation of A-type potassium currents protects neurons against cerebral ischemia," *J. of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, vol. 31, no. 9, pp. 1823-1835, Sep. 2011.
- [12] J. Rothman and P. B. Manis, "The roles potassium currents play in regulating the electrical activity of ventral cochlear nucleus neurons," *J. of Neurophysiology*, vol. 89, no. 6, pp. 3097-3113, Jun. 2003.
- [13] X. Meng, Q. Lu, and J. Rinzel, "Control of firing patterns by two transient potassium currents: leading spike, latency, and bistability," *J. Comput. Neurosc.*, vol. 31, no. 1, pp. 117-136, Aug. 2010.
- [14] J. F. Storm, "Temporal integration by a slowly inactivating K<sup>+</sup> current in hippocampal neurons," *Nature*, vol. 336, pp. 379-381, 24 Nov. 1988.
- [15] P. O. Kanold and P. B. Manis, "A physiologically based model of discharge pattern regulation by transient K<sup>+</sup> currents in cochlear nucleus pyramidal cells," *J. of Neurophysiology*, vol. 85, no. 2, pp. 523-538, Feb. 2001.
- [16] W. S. Rhode, P. H. Smith, and D. Oertel, "Physiological response properties of cells labeled intracellularly with horseradish peroxidase in cat dorsal cochlear nucleus," *J. of Comparative Neurology*, vol. 213, no. 14, pp. 426-447, 1 Feb. 1983.



شکل ۱۳: (الف) نمایش پاسخ مدل با در نظر گرفتن جریان‌های پتاسیمی  $I_{Kif}$  و  $I_{Kis}$  به ازای  $p=0.25$ . پارامتر  $p$  به طور مشخصی بر تأخیر قبل از شلیک پتانسیل عمل تأثیر می‌گذارد و با افزایش  $p$  تأخیر زیاد می‌شود. (ب) نمایش پاسخ مدل با در نظر گرفتن جریان‌های پتاسیمی  $I_{Kif}$  و  $I_{Kis}$  به ازای  $p=0.3$ . با افزایش  $p$  به بیش از یک مقدار بحرانی (در این مثال  $p=0.27$ ) تأخیر بی‌نهایت می‌شود و شلیک پتانسیل عمل‌های پیاپی نخواهیم داشت.

## ۴- جمع‌بندی و نتیجه‌گیری

در این شبیه‌سازی ابتدا رفتار پاسخ نورونی سلول‌های هرمی DCN با ارائه یک مدل دارای رسانایی ۳ متغیری شامل متغیرهای حالت ولتاژ، دریچه فعال‌شوندگی و دریچه نافع‌الی جریان سریع پتاسیمی گذرا  $I_{Kif}$  بررسی گردید. پاسخ‌های به دست آمده از این مدل به خوبی با الگوهای شلیک پتانسیل عمل نورون‌های DCN قابل مقایسه است.

پاسخ مدل، بسته به میزان جریان تحریک دی پلاریزه کننده و نیز هاپیر پولاریزاسیون قبل از آن می‌تواند یکی از این وضعیت‌ها باشد: (۱) در صورتی که پیش‌هایپیر پولاریزاسیون، کم و تحریک دی پلاریزه، زیاد باشد پاسخی پیوسته بدون تأخیر اولیه خواهیم داشت که به آن الگوی پیوسته گفته می‌شود. (۲) در صورتی که پیش‌هایپیر پولاریزاسیون، زیاد و تحریک دی پلاریزه نیز زیاد باشد، یک تک اسپایک پیش‌تاز در ابتدا خواهیم داشت و سپس شلیک پیاپی پتانسیل‌های عمل به دنبال وقفه‌ای طولانی آغاز خواهد شد که به آن الگوی وقفه‌ای موقت گفته می‌شود. (۳) در صورتی که پیش‌هایپیر پولاریزاسیون، زیاد و تحریک دی پلاریزه، کم باشد با تأخیری نسبتاً طولانی، شلیک پیاپی پتانسیل‌های عمل آغاز می‌شود که به آن الگوی افزایشی گفته می‌شود.

در بررسی بعدی، دو متغیر دریچه‌ای جریان آهسته پتاسیمی گذرا،  $I_{Kis}$  نیز در مدل گنجانده شد و این بار مدل را با ۵ متغیر حالت اجرا نمودیم و

محمدرضا دلیری در سال ۱۳۷۸ مدرک کارشناسی مهندسی برق- الکترونیک خود را از دانشگاه شهید باهنر کرمان و در سال ۱۳۸۰ مدرک کارشناسی ارشد مهندسی پرتوپزشکی خود را از دانشگاه صنعتی امیرکبیر دریافت نمود. در سال ۲۰۰۷ موفق به اخذ مدرک دکترای علوم اعصاب شناختی از مرکز مطالعات پیشرفته ایتالیا (SISSA/ISAS) گردید. پس از یک دوره کوتاه مدت پسادکترای در این مرکز، از سال ۲۰۰۷ تا ۲۰۰۹ بعنوان محقق پسادکترای در آزمایشگاه علوم اعصاب شناختی در مرکز تحقیقات نخستینان آلمان (German Primate Center) در شهر گوتینگن آلمان مشغول بود. از سال ۱۳۸۸ ایشان بعنوان عضو هیأت علمی در گروه مهندسی پزشکی دانشکده مهندسی برق دانشگاه علم و صنعت ایران مشغول به فعالیت می‌باشد. زمینه‌های علمی مورد علاقه دکتر دلیری، علوم اعصاب شناختی و محاسباتی، بینایی در انسان و ماشین و شناسایی آماری الگو می‌باشد.

زهرا دانش‌پرور در سال ۱۳۷۹ مدرک کارشناسی مهندسی برق خود را در گرایش کنترل از دانشگاه صنعتی امیرکبیر ایران به پایان رساند و از سال ۱۳۷۹ الی ۱۳۸۱ به عنوان مسئول مونیتورینگ سیستم های اتوماسیون OMRON مشغول و پس از آن از سال ۱۳۸۱ الی ۱۳۸۹ در شرکت ایران خودرو به عنوان کارشناس کنترل کننده‌های الکترونیکی خودرو به کار مشغول بود. نامبرده در سال ۱۳۸۸ به دوره کارشناسی ارشد بیوالکترونیک در دانشگاه علم و صنعت ایران وارد گردید. زمینه‌های تحقیقاتی مورد علاقه ایشان عبارتند از: شبکه‌های عصبی، علوم اعصاب محاسباتی، شبکه‌های کامپیوتری و اتوماسیون.

Archive of SID