

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΦΥΣΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΣΤΕΡΕΑΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

Προέλευση των κρίσιμων διακυμάνσεων στο δυναμικό μεμβράνης των νευρώνων.

Πούλος Παναγιώτης

Διπλωματική εργασία ειδίκευσης στην επιστήμη των υλικών

Τριμελής επιτροπή:
Φώτιος Διάκονος, Αναπληρωτής καθηγητής (Κύριος επιβλέπων)
Ιωάννης Λελίδης, Επίκουρος Καθηγητής
Ευστράτιος Κοσμίδης, Επίκουρος Καθηγητής

ΑΘΗΝΑ 2018

Στην εποχή μας έχει γίνει σημαντική η εξέλιξη της έρευνας στο πεδίο της υπολογιστικής νευροεπιστήμης, αλλά και της σύζευξης αυτής με τεχνολογικές εφαρμογές σε διάφορα πεδία, από εκείνο της ιατρικής μέχρι εκείνο της τεχνητής νοημοσύνης. Στην παρούσα εργασία παρουσιάζουμε το μοντέλο Hodgkin και Huxley, το οποίο έχει ενσωματώσει πληροφορία για τα κανάλια ιόντων της μεμβράνης και αποδίδει με μεγάλη ακρίβεια το Δυναμικό Ενεργείας. Προσφέρει τη δυνατότητά να αναπαράγουμε τον θόρυβο του δυναμικού μεμβράνης,V_m, και μάλιστα με τρόπο που οι τιμές του V_m να παρουσιάζουν κρίσιμη συμπεριφορά. Όμως, ο θόρυβος που παράγεται μέσα από αυτό το μοντέλο παρουσιάζει κρίσιμους εκθέτες που τελικά είναι σε ασυμφωνία με αντίστοιχα πειραματικά δεδομένα. Έτσι, αφού δείξουμε αυτή την αδυναμία του μοντέλου, προχωράμε στην παρουσίαση μοντέλου ενός νευρώνα που δέχεται διεγερτικές και ανασταλτικές συνάψεις λόγω της συμμετοχής του σε δίκτυο από νευρώνες, κάθε ένας από τους οποίους διαρρέεται από το ίδιο εξωτερικό ρεύμα. Στα πλαίσια αυτού του μοντέλου αναπαράγεται το Δ.Ε. για τον νευρώνα, αναπαράγεται ο θόρυβος, εμφανίζεται κρίσιμη συμπεριφορά και οι κρίσιμοι εκθέτες είναι σε συμφωνία με τα πειραματικά δεδομένα. Παράλληλα το μοντέλο ενσωματώνει παράμετρο που μπορούμε να ταυτίσουμε με πειραματικό μέγεθος, όπως το ρεύμα I_s, που χρησιμοποιείται ως εξωτερικό ερέθισμα σε πειράματα.

Περιεχόμενα

1 Εισαγωγή **1**
1.1 Γενικά. 1
1.2 Νευρώνες και δίκτυα. Μια παρουσίαση του φυσικού περιβάλλοντος του προβλήματος. . . 2
1.3 Μεμβράνη και δίαυλοι ιόντων. 4

2 Μοντέλο Hodgkin-Huxley **6**
2.1 Εισαγωγή στο μοντέλο και βασικές εξισώσεις. 6
2.2 Η δυναμική του μοντέλου. 9

3 Εισαγωγή θορύβου στο μοντέλο HH, εμφάνιση κρίσιμης συμπεριφοράς και η αναντιστοιχία με το πείραμα. **13**
3.1 Εισαγωγή θορύβου. 13
3.2 Ανάλυση της χρονοσειράς του δυναμικού μεμβράνης $V_m(t)$. Κρισιμότητα και ο κρίσιμος εκθέτης p_2. 15
3.3 Αναντιστοιχία με τα πειραματικά δεδομένα. 17

4 Πρόταση για ένα Νέο μοντέλο. **19**
4.1 Παραδοχές του μοντέλου. 19
4.2 Αποτελέσματα του μοντέλου. 21

Α΄ Κρίσιμη συμπεριφορά. **24**
Α΄.1 Κρίσιμα συστήματα που επηρεάζονται από τη θερμοκρασία. 24
Α΄.2 Κρίσιμη απεικόνηση. 25
Α΄.3 Η διαλειπτότητα των διακυμάνσεων της παραμέτρου τάξης. 25

Β΄ Η μέθοδος MCF και εύρεση του εκθέτη p_2. **27**

Γ΄ Κώδικες **28**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ **39**

1

Εισαγωγη

1.1 Γενικά.

Στις μέρες μας είναι σε εξέλιξη μια μεγάλη προσπάθεια να ενοποιήσουμε γνώση που αφορά τον ανθρώπινο εγκέφαλο και τη συνείδηση σε συνδυασμό με την μεταφορά αυτής της κατανόησης των λειτουργιών του νευρικού συστήματος σε μηχανικά, ηλεκτρονικά συστήματα. Ένα παράδειγμα είναι η δημιουργία interface που συνδέεται με περιοχή του εγκεφάλου από τη μία και με μηχανικό μέλος από την άλλη, μέσω του οποίου μπορεί κανείς να μάθει να κινεί το τεχνητό μέλος[1]. Ένα δεύτερο εντυπωσιακό παράδειγμα είναι η ικανότητα προσθήκης τεχνητής μνήμης σε περιοχή του εγκεφάλου ώστε να εξαλειφθούν συμπτώματα όπως της νόσου Αλτσχάιμερ. Άλλα παραδείγματα είναι η ανάτυξη νευρωνικών κυττάρων από κύτταρα του δέρματος ή η ανάπτυξη τεχνιτών νευρώνων [2] και η προσπάθεια χρήσης δικτύου από αυτούς για υπολογιστικούς σκοπούς. [1]

Σε αυτά τα πλαίσια είναι σημαντική η κατανόηση της λειτουργίας των νευρώνων και των δικτύων τους. Οι νευρώνες συνδέονται μεταξύ τους μέσω της μετάδοσης ηλεκτρικού σήματος που ονομάζουμε Δυναμικό Ενεργείας,Δ.Ε., (Action Potential, A.P., ή spike). Οι νευρώνες δεν συνδέονται πάντα φυσικά μεταξύ τους, αλλά συνδέονται μέσα από την ανταλλαγή αυτών των δυναμικών ενεργείας στις συνάψεις. Τα δυναμικά αυτά όχι μόνο δίνουν συνοχή στον νευρικό ιστό, αλλά σε αρκετές περιπτώσεις η συχνότητα με την οποία δημιουργούνται και διαδίδονται έχει να κάνει με την κωδικοποίηση νοημάτων frequency coding.

Στο πλαίσιο της δικής μας εργασίας ασχοληθήκαμε με τον θόρυβο μεταξύ των Δ.Ε., δηλαδή με μεταβολές του δυναμικού μεμβράνης της τάξης $5mV$,έναντι $120mV$ που είναι το Δ.Ε. Αυτό έγινε με σκοπό την αναζήτηση ενός μοντέλου που να περιγράφει τον θόρυβο (να τον αναπαράγει όσο γίνεται πιο πιστά) και, πιθανά, να βοηθάει να ιχνηλατήσουμε πληροφορία που κρύβεται εντός του.

Η εργασία χωρίζεται σε δύο μέρη.

Στο **πρώτο** παράγονται χρονοσειρές για το Δυναμικό Μεμβράνης, με βάση το μοντέλο Hodgkin-Huxley και χρήση μεθόδου Euler. Οι χρονοσειρές αυτές λαμβάνονται για διαφορετικές τιμές του ρεύματος, που έχει το ρόλο εξωτερικού ερεθίσματος. Αναλύουμε τις χρονοσειρές με βάσει τη μέθοδο MCF (Method of Critical Fluctuations). και δείχνουμε ότι παρουσιάζεται κρισιμότητα, δηλαδή οι τιμές του δυναμικού μεμβράνης δείχνουν ότι το σύστημα είναι σε κρίσιμη κατάσταση. Ο κρίσιμος εκθέτης, όμως, δεν παρακολουθεί το εξωτερικό ερέθισμα (ρεύμα). Αυτό έρχεται σε αντίθεση με πειραματικά δεδομένα, πράγμα που σημαίνει ότι είναι ανάγκη η αναζήτηση ενός άλλου μοντέλου για την αναπαραγωγή του Δυναμικού Μεμβράνης.

Στο **δεύτερο μέρος** περιγράφουμε ένα μοντέλο δικτύου νευρώνων. Παράγουμε με το νέο μοντέλο χρονοσειρές για το Δυναμικό Μεμβράνης και δείχνουμε ότι υπάρχει εντός του μοντέλου παράμετρος η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να περιγράψει την εξάρτηση των κρίσιμων εκθετών από το ρεύμα.

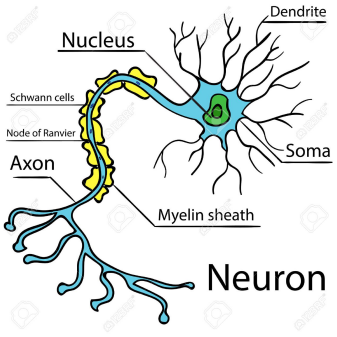
[1]Brain machine interface (BMI). Πρόκειται για συσκευή που μεταφράζει την νευρωνική πληροφορία σε εντολές ικανές να ελέγξουν εξωτερικό λογισμικό ή συσκευές όπως έναν υπολογιστή ή ένα ρομποτικό χέρι. Χρησιμοποιούνται από άτομα με αισθητηριακές ή κινητικές αναπηρίες (από την ιστοσελίδα nature.com > brain machine interface).

1.2 Νευρώνες και δίκτυα. Μια παρουσίαση του φυσικού περιβάλλοντος του προβλήματος.

Το νευρικό σύστημα, κεντρικό (CNS) και περιφερικό (PNS), συντίθενται από νευρικούς ιστούς. Οι δομικοί λίθοι του νευρικού ιστού είναι τα νευρικά κύτταρα, ή αλλιώς νευρώνες, και τα νευρόγλια. Τα πρώτα συμμετέχουν στη διάδοση του Δυναμικού Ενεργείας (Δ.Ε.) ενώ τα τελευταία έχουν επικουρική λειτουργία στη ζωή των νευρώνων.

Οι νευρώνες [6] είναι ικανοί να δέχονται και να διαδίδουν νευρικές ηλεκτρικές ώσεις (Δ.Ε.) μέσω της κυτταρικής μεμβράνης προς το επόμενο κύτταρο. [4]

Αποτελούνται από το μεγαλύτερο κεντρικό μέρος, το σώμα, από διακλαδιζόμενες αποφυάδες, τους δενδρίτες, και από μια λεπτή ίνα, το νευράξονα, που μπορεί να είναι μέχρι και δεκάδες χιλιάδες φορές μεγαλύτερη σε μήκος από τη διάμετρο του σώματος.



Σχήμα 1.1

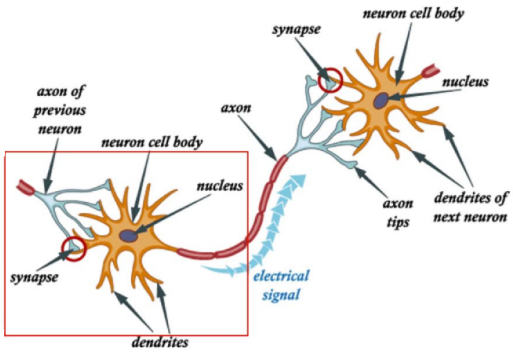
Οι δενδρίτες λαμβάνουν το ηλεκτροχημικό δυναμικό από τα προσυναπτικά κύτταρα και έτσι μεταβάλεται το Δυναμικό Μεμβράνης. Μέχρι την αρχή του νευράξονα έχουν ολοκληρωθεί μεταβολές δυναμικού από συνεισφορές χιλιάδων συνάψεων. Αυτή η μεταβολή μεταφέρεται σε όλο το μήκος του νευράξονα μέχρι την τελική απόληξή του. Εκεί μέσω διακλαδώσεων του άξονα μεταδίδεται σε δενδρίτες επόμενων νευρώνων.

Υπάρχει ένα κενό μεταξύ των νευρώνων, που συμμετέχουν σε χημικές συνάψεις, δηλαδή, δεν συνδέονται όλοι οι νευρώνες με φυσικό τρόπο μεταξύ τους, αλλά εκείνο που τους συνέχει είναι, εν πολλοίς, η μετάδοση του Δ.Ε. Στις χημικές συναψεις, η επικοινωνία μεταξύ δύο νευρώνων γίνεται με νευροδιαβιβαστές που απελευθερώνονται στη σύναψη και από το προσυναπτικό κύτταρο και προσδένονται στο μετασυναπτικό κύτταρο.

Ο αριθμός των συνάψεων που αντιστοιχεί σε ένα νευρώνα είναι της τάξης δεκάδων χιλιάδων. [2]

Υπάρχουν πολλά είδη νευρώνων. Η κατηγοριοποίηση μπορεί να γίνει με βάση τη λειτουργία τους ή με βάση τη δομή τους. [8, σελ. 288]

Με βάση τη λειτουργία τους μορούν να χωριστούν σε: (α) Αισθητηρακούς νευρώνες, που λαμβάνουν ερεθίσματα από το περιβάλλον και μεταφέρουν τις πληροφορίες στο κεντρικό νευρικό σύστημα. (β) Ενδιάμεσους ή συνδετικούς νευρώνες, οι οποίοι βρίσκονται στο εσωτερικό του νευρικού συστήματος, δέχονται τα σήματα από τους αισθητηριακούς και τα μεταδίδουν στους κινητικούς. (γ) Κινητικούς νευρώνες, που μεταφέρουν τα σήματα στα δραστικά κύτταρα.



Σχήμα 1.2

Με βάση τη δομή τους οι κύριες κατηγορίες είναι: (α) Μονόπολοι ή καλύτερα Ψευδομονόπολοι νευρώνες. Έχουν μία αποφυάδα που είναι πολύ κοντή και χωρίζεται σε δύο κλάδους από τους οποίους ο ένας από τους δύο θα λειτουργήσει ως δενδρίτης. (τους βρίσκουμε στα Νωτιαία Γάγγλια) (β) Δίπολοι νευρώνες. Διαθέτουν σώμα από το οποίο εκφύονται ένας άξονας και ένας δενδρίτης από αντίθετους πόλους. (τους βρίσκουμε στα δίπολα κύτταρα του αμφιβληστροειδούς) (γ) Πολύπολοι νευρώνες με έναν μόνο άξονα και πολλούς δενδρίτες. (οι περισσότεροι νευρώνες) Μια ειδική κατηγορία αυτών των νευρώνων είναι οι πυραμοειδές νευρώνες.

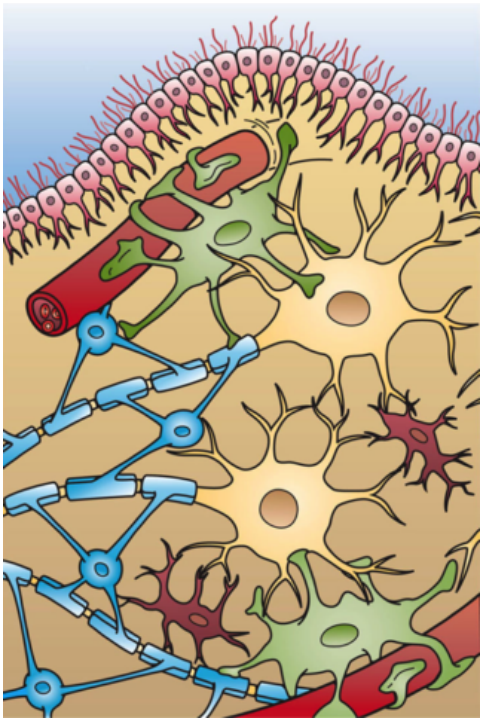
[2] Κάτι τέτοιο σημαίνει βέβαια πως το μικρότερο ρεαλιστικό μοντέλο για ένα δίκτυο νευρώνων θα έπρεπε να είναι αυτής της τάξης μεγέθους.

Τα νευρογλοιακά κύτταρα [5] είναι μη νευρικά κύτταρα (δεν μεταδίδουν Δ.Ε.) που υπηρετούν κρίσιμες υποστηρικτικές λειτουργίες μέσα στο νευρικό ιστό, όπως διατήρηση της ομοιόστασης, παροχή στήριξης και προστασίας στους νευρώνες του εγκεφάλου. Μερικά από αυτά είναι τα:

- Μικρογλοιακά κύτταρα, κύτταρα μακροφάγων που αποτελούν το πρωταρχικό ανοσοποιητικό σύστημα για το ΚΝΣ.
- Αστροκύτταρα, είναι ο πιο άφθονος κυτταρικός τύπος στον εγκέφαλο.
- Ολιγοδενδροκύτταρα, είναι κύτταρα του ΚΝΣ με πολύ λίγες διεργασίες. Σχηματίζουν θήκες μυελίνης στον άξονα ενός νευρώνα, οι οποίες λειτουργούν ως λιπιδική μόνωση, που αυξάνει την ταχύτητα με την οποία το Δ.Ε. διαδίδεται επάνω στον άξονα.
- Τα κύτταρα Schwann, είναι το ισοδύναμο των ολιγοδενδροκυττάρων για το ΠΝΣ και βοηθούν στη συντήρηση των νευραξόνων και το σχηματισμό μυελίνης.

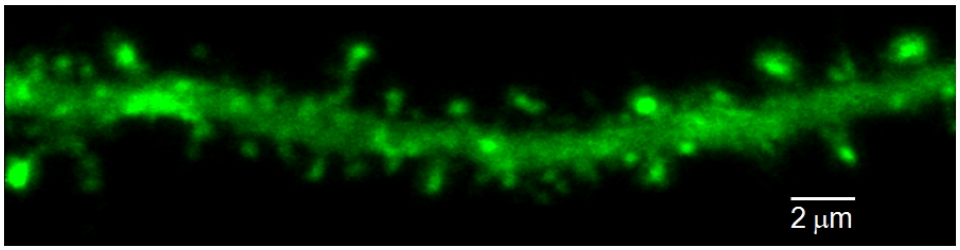
Κωδικοποιημένα, τα νευρογλοιακά κύτταρα μπορούν:

1. να περιβάλλουν τους νευρώνες και να τους κρατούν στη θέση τους,
2. να απομακρύνουν άχρηστες ουσίες και να παρέχουν θρεπτικές ουσίες και οξυγόνο,
3. να εξουδετερώνουν παθογόνα και να απομακρύνουν νεκρούς νευρώνες ή συνάψεις,
4. να μονώνουν το νευρώνα, επιταχύνοντας τη μεταφορά των ώσεων και να τον απομονώνουν από άλλους.



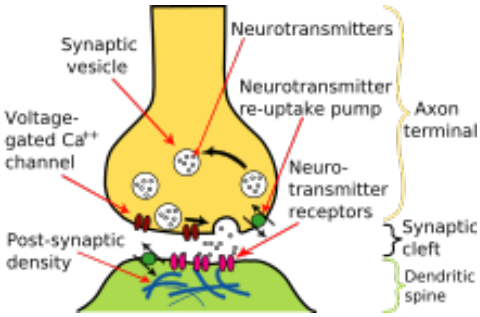
Σχήμα 1.3: Οι τέσσερις διαφορετικοί τύποι των νευρογλοιακών κυττάρων του ΚΝΣ. Τα αστροκύτταρα φαίνονται με πράσινο χρώμα, τα μικρογλοιακά κύτταρα με σκούρο κόκκινο και τα ολιγοδενδροκύτταρα με γαλάζιο.

Οι συνάψεις [10] είναι οι περιοχές όπου γίνεται η συνδέση-επικοινωνία μεταξύ των νευρώνων, δηλαδή η διάδοση του Δ.Ε. Στο σχήμα 1.4 φαίνονται μικρές προεξοχές που σχηματίζονται στους δεντρίτες. Επάνω σε αυτές τις άκανθες φιλοξενούνται οι απαραίτητοι μηχανισμοί που εξυπηρετούν τη σύναψη (σχήμα 1.5). Σημαντικότεροι από αυτούς είναι οι δίαυλοι των ιόντων (ion channels). Οι δύο μεγάλες κατηγορίες είναι οι χημειοελεγχόμενοι δίαυλοι (ligand gated ion channels) και οι τασεοελεγχόμενοι δίαυλοι (voltage gated ion channels). Μια τέτοια διάκριση υπάρχει και για τις συνάψεις: Διακρίνονται και αυτές σε χημικές και ηλεκτρικές. Οι πρώτες μπορούν να ενισχύσουν το σήμα ενώ οι δεύτερες έχουν το χαρακτηριστικό της ταχείας διαβίβασης του σήματος.



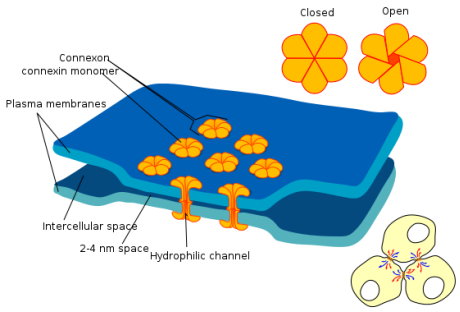
Σχήμα 1.4

Στις **χημικές συνάψεις** [11, 12] η απόσταση μεταξύ προσυναπτικής και μετασυναπτικής κυτταρικής μεμβράνης είναι $20 - 40nm$, άρα δεν υπάρχει κυτταροπλασματική συνέχεια. Οι υπερμικροσκοπικές δομές που εξυπηρετούν τη διαβίβαση είναι τα προσυναπτικά κυστίδια και οι μετασυναπτικοί υποδοχείς, ενώ ο παράγοντας της διαβίβασης είναι ο χημικός διαβιβαστής. Τα κυστίδια περιέχουν περί τα χίλια μόρια νευροδιαβιβαστή έκαστο. Οι νευροδιαβιβαστές προκαλούν το άνοιγμα ή το κλείσιμο διαύλων ιόντων. Λαμβάνοντας υπόψη ότι ένας μετασυναπτικός δίαυλος χρειάζεται, π.χ. στην περίπτωση της ακετυλοχολίνης, δύο μόρια νευροδιαβιβαστή και ότι έχουμε προσυναπτικά πολλά κυστίδια με χίλια μόρια νευροδιαβιβαστή το καθένα τότε προκύπτει ότι ενεργοποιούνται μετασυναπτικά χιλιάδες δίαυλοι. Μία μικρή απόληξη μπορεί να εκπολώσει ένα μεγάλο μετασυναπτικό κύτταρο. Έτσι οι χημικές συνάψεις πετυχαίνουν ενίσχυση του σήματος. Η φορά της διαβίβασης είναι μονόδρομη και η συναπτική καθυστέρηση είναι σημαντική σε σχέση με τις ηλεκτρικές συνάψεις: τουλάχιστον $0.3ms$, ενώ συνήθως είναι $1 - 5ms$ ή μεγαλύτερη. Κάποιοι από τους νευροδιαβιβαστές ελέγχουν άμεσα τους διάυλους, π.χ. η ακετυλοχολίνη στη νευρομυική σύναψη, και κάποιοι έμμεσα όπως η νοραδρεναλίνη ή η σεροτονίνη στο φλοιό των εγκεφαλικών ημισφαιρίων. Στην πρώτη περίπτωση έχουμε ταχείες συναπτικές δράσεις (ms) σε νευρικά κυκλώματα από τα οποία εξαρτάται άμεσα η συμπεριφορά. Στη δεύτερη περίπτωση έχουμε βραδείες συναπτικές δράσεις (sec ή min) που μεταβάλλουν τη διεγερσιμότητα των νευρώνων.



Σχήμα 1.5

Στις **ηλεκτρικές συνάψεις** [13] η απόσταση προ- και μετασυναπτικού κυττάρου είναι $3.5nm$ και υπάρχει κυτταροπλασματική συνέχεια. Οι υπερμικροσκοπικές δομές που εξυπηρετούν τη διαβίβαση είναι οι δίαυλοι χασματοσυνδέσεων και το μέσον της διαβίβασης το ιοντικό ρεύμα. Κάθε δίαυλος αποτελείται από δύο ημιδίαυλους και αυτοί με τη σειρά τους από έξι πρωτεΐνες, τις κονεξίνες, που είναι συνδεεμένες σε εξαγωνικό σχηματισμό και ανοίγουν όπως το διάφραγμα φωτογραφικής μηχανής. Η διάμετρος του πόρου των διαύλων είναι σχετικά μεγάλη ($1.5nm$) οπότε η αγωγιμότητά τους είναι μεγάλη. Έτσι, οι δίαυλοι δεν είναι επιλεκτικοί, αφήνουν να περνούν ακόμα και οργανικά μόρια μεσαίου μεγέθους. Στις ηλεκτρικές συνάψεις η καθυστέρηση είναι σχεδόν μηδενική και η φορά της διαβίβασης συνήθως αμφίδρομη. Δεδομένης της ακαριαίας διαβίβασης σήματος, υπάρχει η δυματότητα δημιουργίας δικτύων στα οποία παρατηρείται συγχρονισμένη εκπόλωση σε όλα τα κύτταρα: πολλά συζευγμένα κύτταρα δρουν ως ένα κύτταρο. Σε αυτά είναι δύσκολο να προκληθεί Δυναμικό Ενεργείας αφού εμφανίζουν υψηλό κατώφλι. Όταν όμως συμβεί αυτό η εκπόλωση γίνεται με εκρηκτικό τρόπο. Τέλος, απαιτείται ρεύμα από μεγάλο προς ίδιου ή μικρότερου μεγέθους κύτταρο.



Σχήμα 1.6

1.3 Μεμβράνη και δίαυλοι ιόντων.

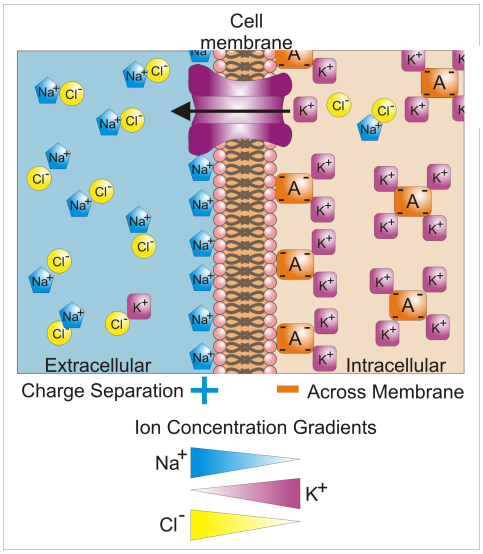
Η μεμβράνη του κυττάρου [14,15] είναι μια διλιπιδική μεμβράνη που ενσωματώνει πολλά μεγαλομόρια (πρωτεΐνες). Το πάχος της είναι $7 - 8nm$. Προστατεύει το κύτταρο από το περιβάλλον του, ελέγχοντας την είσοδο και έξοδο ουσιών από αυτό. Στα πλαίσια αυτά οι πρωτεΐνες λειτουργούν επιλογείς στη διαβίβαση αυτών των ουσιών. Και, σε ότι θα μας απασχολήσει παρακάτω, συμμετέχουν στην αγωγιμότητα ιόντων και τη διάδοση σημάτων.

Ηλεκτρικά η μεμβράνη λειτουργεί ως αντιστάτης και ως πυκνωτής. Σχεδόν όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα διατηρούν αρνητικό δυναμικό στο εσωτερικό σε σχέση με το εξωτερικό τους. Η διαφορά δυναμικού στις δυο πλευρές της μεμβράνης , για τους νευρώνες, είναι μεταξύ 65 και $85mV$, δηλαδή τάξης του 1/10 του $Volt$. Το δυναμικό μεμβράνης παίζει ένα διττό ρόλο: Αφενός λειτουργεί ως ηλεκτρική

πηγή που προσφέρει ενέργεια σε διάφορες ενεργειακές μηχανές της μεμβράνης. Αφετέρου σε ηλεκτρικά διεγειρόμενα κύτταρα χρησιμεύει για τη διάδοση των ηλεκτρικών σημάτων.

Τα σήματα διαδίδονται μέσα από το άνοιγμα και κλείσιμο των διαύλων ιόντων της μεμβράνης. Οι δίαυλοι συχνά είναι διαπερατοί μόνο από συγκεκριμένο είδος ιόντων και πολλές φορές προς μόνο μία κατεύθυνση. Στη διαδικασία παίρνουν μέρος και άλλου είδους δίαυλοι όπως οι αντλίες ιόντων. Αυτές χρησιμοποιούν μόρια ATP για να μεταφέρουν ιόντα αντίθετα με τη βάθμιση της συγκέντρωσης.

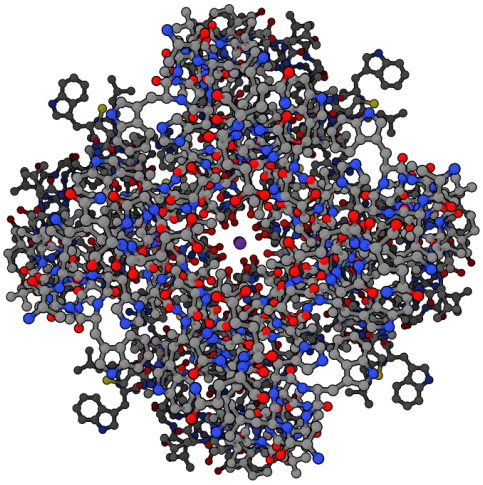
Οι δίαυλοι ιόντων είναι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες που επιτρέπουν τη διαβίβαση συγκεκριμένων τύπων ιόντων όπως Na, K, Ca, Cl. Μπορούμε να τους βρούμε πάνω στον άξονα του κυττάρου ή στις συνάψεις. Αποτελούνται από τέσσερις πρωτεΐνες κάποιες από τις οποίες είναι ευαίσθητες στη μεταβολή του δυναμικού. Με την αύξηση ή τη μείωση της συγκέντρωσης κάποιου ιόντος μέσα ή έξω από τη μεμβράνη, και άρα τη μεταβολή του δυναμικού μεμβράνης, έχουμε άνοιγμα ή κλείσιμο συγκεκριμένων πυλών αυτών των διαύλων.



Σχήμα 1.7

Δίαυλοι Να. Οι δίαυλοι ιόντων Na έχουνν υψηλή επιλεκτικότητα ιόντων Na. Υπάρχουν διάφορα είδη, κοινό χαρακτηριστικό των οποίων είναι ότι απορροφούν ένα ιόν Na σε μια κοιλότητα συγκεκριμένου μεγέθους μέσα σε ένα μεγαλύτερο μόριο. Αποτελούνται από 4 υποομάδες (a-subunits) από τις οποίες η $S4$ είναι ευαίσθητη στην τάση. Οι περιοχές (υποομάδες) $S5 - S6$ αποτελούν το πιο στενό μέρος του πόρου και παίζουν το ρόλο τη επιλεκτικότητας του ιόντος. Και οι περιοχές III-Γ′ λειτουργούν ως πύλη απενεργοποίησης (inactivation gate). Προκειται για μηχανισμό που κλείνει τον πόρο μετά την απότομη εισροή ιόντων νατριου. Τελικά για τον πόρο Na μιλάμε για δύο πύλες, την πύλη ενεργοποίησης (activation gate)και την πύλη απενεργοποίησης (inactivation gate). Η πρώτη είναι υπεύθυνη για την απότομη διαβίβαση ιόντων Na στην άλλη πλευρά της μεμβράνης και η δεύτερη είναι ένας έταιρος μηχανισμός, που προκαλεί την από τομη παύση ταυτής της διαδικασίας. Κάλθε τέτοιος πόρος θεωρείται από το μοντέλο Hodgkin-Huxley που θα συναντήσουμε παρακάτω, αλλά και από τη σύγχρονη αντίληψη, ότι είται άγει είτε δεν άγει ρεύμα ιόντων Na. Έτσι μια επιφάνεια της μεμβράνης θεωρείται ότι άγει κατά ένα ποσοστό, που είναι το ποσοστό των ανοιχτών αυτών πόρων, στα πλαίσια ενός Μαρκοβιανού σχήματος.

Δίαυλοι Κ. Είναι από τους πλέον διαδεδομένους τύπους διαύλων ιόντων και βρίσκεται σε στα περισσότερα είδη ιόντων και πρακτικά σε όλους τους ζωντανούς οργανισμούς. Άγει τα ιόντα Κ με επιλεκτικό τρόπο, ώστε να καθορίσει ή να επανακαθορίσει το δυναμικό της μεμβράνης, μετά την αποπόλωση που δημιουργείται μέσω των πυλών του Na. Στα διεγειρόμενα κύτταρα όπως τους νευρώνες η ροή των ιόντων Κ, που γίνεται με υστέρηση σε σχέση με την αντίθετης φοράς ροή των ιόντων Na, καθορίζει τη μορφή του Δυναμικού Ενεργειας. Οι ρυθμοί, που ανοίγουν και κλείνουν οι πύλες ενεργοποίησης και απενεργοποίησης του Na (activation και inactivation gates) και οι ρυθμοί ενεργοποίησης του Κ θα είναι οι κεντρικές έννοιες στο μοντέλο Hodgkin-Huxley, που θα αναλύσουμε διεξοδικα στο επόμενο κεφάλαιο. Οι δίαυλοι Κ δεν είναι ενός αλλά τεσσάρων τύπων.



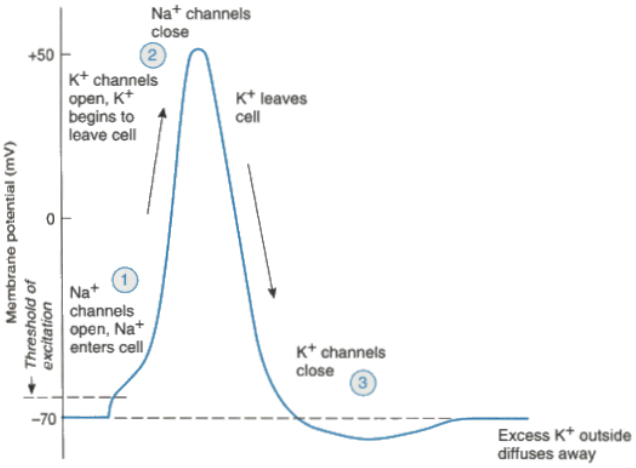
Σχήμα 1.8

2

Μοντελο **Hodgkin-Huxley**

2.1 Εισαγωγή στο μοντέλο και βασικές εξισώσεις.

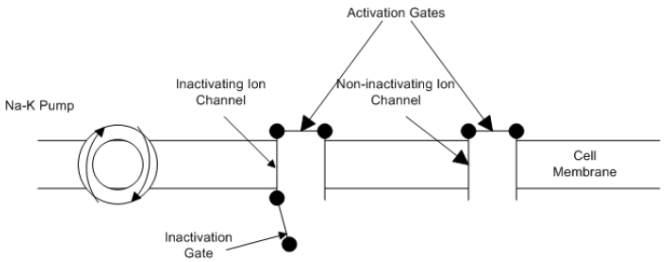
Το μοντέλο Hodgkin-Huxley προτάθηκε το 1952 βασιζόμενο στη φυσιολογία του γιγαντιαίου άξονα του καλαμαριού. [16–18] Η επιτυχία του το καθιστά όχι απλά μοντέλο αλλά σχήμα μοντέλων, αφού χρησιμοποιήθηκε για να περιγράψει πολλούς άλλους άξονες και νευρώνες και ενσωματώνει λεπτομέρειες που ανακύπτουν στην πορεία της έρευνας. Η επιτυχία του έγκειται στο ότι καταφέρνει να αναπαράξει το Δυναμικό Ενεργείας (Action Potential), σχήμα 2.1



Σχήμα 2.1

Στην κατάσταση ηρεμίας στο εξωτερικό της μεμβράνης υπάρχει περίσσεια ιόντων Na^+ και στο εσωτερικό περίσεια K^+, με συγκεντρώσεις τέτοιες ώστε, εν τέλει, να έχουμε αρνητικό δυναμικό μεμβράνης V_m, η μεμβράνη, δηλαδή, να είναι πολωμένη. Το να πάει το δυναμικό της μεμβράνης προς θετικές τιμές λέγεται αποπόλωση και, όπως φαίνεται κάτω αριστερά στο σχήμα 2.1, αυτό γίνεται απότομα όταν ξεπεραστεί ένας φραγμός δυναμικού. Μετά τη μέγιστη τιμή του δυναμικού μεμβράνης, αρχίζει η μεμβράνη να επαναπολώνεται και ύστερα υπερπολώνεται, πριν ξαναπάρει την τιμή του δυναμικού ηρεμίας ($-70mV$).

Οι Hodgkin και Huxley ανακάλυψαν την ύπαρξη δύο διακριτών τασεοελεγχόμενων καναλιών, του νατρίου και του καλίου (σχήμα 2.2). Σήμερα είναι αποδεκτή η θεωρία των διαύλων, δηλαδή καναλιών από προτεΐνες που διαπερνούν τη διλιπιδική μεμβράνη του κυττάρου. Ένας δίαυλος άγει ολικά ή δεν άγει τίποτα (all or nothing principle) ανάλογα με το αν οι πύλες του είναι ανοιχτές ή όχι, με αγωγιμότητα πόρου g_p. Η συνολική αγωγιμότητα της μεμβράνης είναι το άθροισμα των αγωμιμοτήτων των διαύλων που είναι ανοιχτοί. **Τα κανάλια όπως του** Na, έχουν δύο πύλες, την πύλη ενεργοποίησης και την πύλη απενεργοποίησης, και ονομάζονται μεταβατικά (transient channels). Μπορεί να βρίσκονται σε μία από τρεις καταστάσεις: α) ανενεργή, με την πύλη ενεργοποίησης κλειστή και την πύλη απενεργοποίησης ανοιχτή β) ενεργή, με τις δύο πύλες ανοιχτές και γ) απενεργοποιημένη, με την πύλη απενεργοποίησης κλειστή. **Κανάλια όπως εκείνα του** K, που θα μας απασχολήσουν



Σχήμα 2.2

εδώ, έχουν μόνο μία πύλη και ονομάζονται διαρκούς ενεργοποίησης (persistent).

Οι πόροι ανοίγουν και κλείνουν ανεξάρτητα ο ένας από τον άλλο ακολουθώντας μια κατανομή Boltzmann, αλλά εξαρτώνται από το δυναμικό μεμβράνης V_m. Έτσι παίρνουμε μια **κινητική θεωρία** όπου, συμβολίζοντας με π_o το ποσοστό των ανοιχτών πυλών, και με π_c το ποσοστό των κλειστών πυλών θα ιχσύει:

$$\pi_o + \pi_c = 1. \tag{2.1}$$

Οι Hodgkin και Huxley θεώρησαν ότι η διαδικασία μεταβολής αυτών των πιθανοτήττων είναι πρώτης τάξης ώς προς χρόνο.

$$\frac{d\pi_0}{dt} = \alpha(1 - \pi_0) - \beta\pi_0. \tag{2.2}$$

Τα α και β είναι οι σταθερές της ταχύτητας (rate constants) με μονάδα $1/sec$. Είναι συναρτήσεις μόνο της τάσης και όχι του χρόνου. Εκφράζουν το ρυθμό με τον οποίο ανοίγει μια κλειστή πύλη και το ρυθμό με τον οποίο κλείνει μια ανοιχτή πύλη. Η λύση της 2.2 δίνει:

$$\pi_0(t) = \pi(0)e^{-(\alpha+\beta)t} + \frac{\alpha}{\alpha+\beta}(1 - e^{-(\alpha+\beta)t}). \tag{2.3}$$

Όπου το $\tau = (\alpha + \beta)^{-1}$ ονομάζεται σταθερά χρόνου της διαδικασίας σε σταθερό δυναμικό και το $\alpha/(\alpha + \beta) = \tau\alpha$ είναι η πιθανότητα σταθερής κατάστασης σε σταθερό δυναμικό.

Οι ρυθμοί μεταβολής α και β . Σημαντικό βήμα στην προσπάθεια των Hodgkin και Huxley ήταν ότι κατάφεραν να εκφράσουν τις σταθερές α και β, για κάθε τιμη του δυναμικού μεμβράνης, V_m, δηλαδή τους ρυθμούς μεταβολής της πιθανότητας μια πύλη να είναι ανοιχτή (π_o) και της πιθανότητας να είναι κλειστή ($\pi_c = 1 - \pi_o$).

Αν με n συμβολίσουμε το ποσοστό των ανοιχτών πυλών του K, τότε έχουμε ότι:

$$\alpha_n = \frac{0.01(10 - u)}{e^(1 - 0.1u) - 1}, \qquad \beta_n = 0.125e^{-u/80}, \tag{2.4}$$

όπου $u = V_m - V_r$, V_r το δυναμικό ηρεμίας του συστήματος. Οι αντίστοιχοι συμβολισμοί για τις σταθερές ρυθμού θα είναι α_n και β_n, ενώ με τ_n και n_∞ συμβολίζουμε τη σταθερά χρόνου και την πιθανότητα στη κατάσταση ηρεμίας για την πύλη του Καλίου. Οι σταθερές των εξισώσεων 2.4 βρέθηκαν εμπειρικά και εξαρτώνται από τον τύπο νευρώνα που μελετάται.

Το επόμενο βήμα είναι η έκφραση της αγωγιμότητας σε σχέση με τα ποσοστό n :

$$G_K = g_K \cdot n^4, \tag{2.5}$$

όπου g_K είναι η μέγιστη αγωγιμότητα του Καλίου. Ο εκθέτης του n δεν είναι απαραίτητο να είναι τέσσερα (μπορεί να είναι και τρία) και αυτό σημαίνει ότι δεν υπάρχει μόνο ένα είδος καναλιού Καλίου.

Οι αντίστοιχες εξισώσεις για την πύλη ενεργοποίησης (activation gate) του Na είναι:

$$\alpha_m = \frac{0.1(25 - u)}{e^{(2.5-0.1u)} - 1}, \qquad \beta_m = 4e^{-u/18}, \tag{2.6}$$

ενώ για τις πύλες απενεργοποίησης (inactivation gate) του Να είναι:

$$\alpha_h = 0.07e^{-u/20}, \qquad \beta_h = \frac{1}{e^{(3-0.1u)} + 1}. \tag{2.7}$$

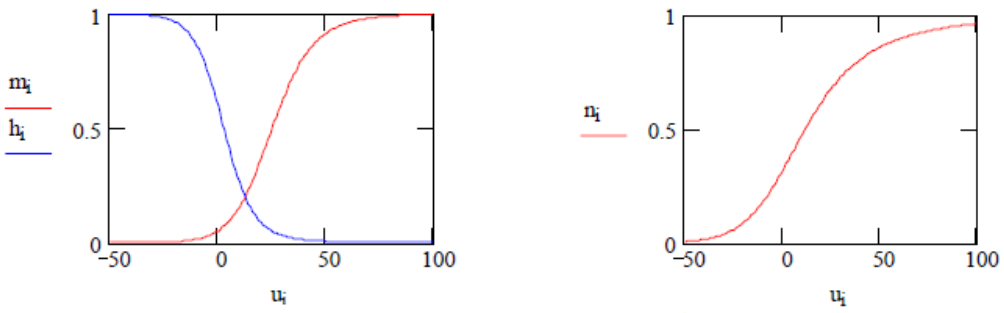
Η αγωγιμότητα των καναλιών Na δίνεται συναρτήσει και των δύο ποσοστών m και h:

$$G_{Na} = g_{Na}m^3 \cdot h, \tag{2.8}$$

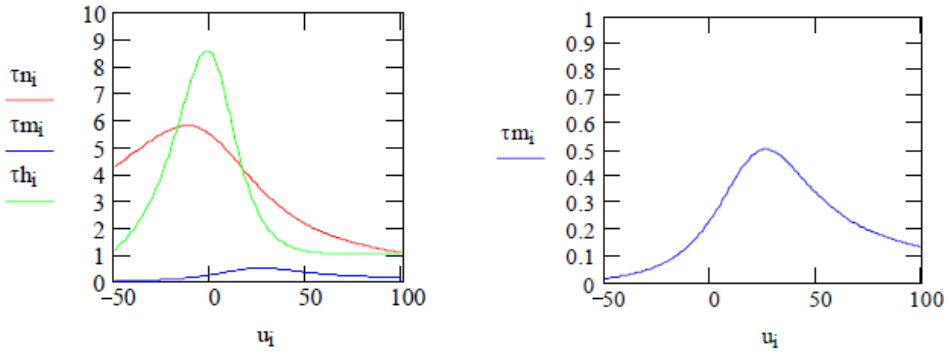
Η τελευταία εξίσωση μπορεί να γενικευτεί για ποικίλων τύπων κανάλια:

$$G_x = g_x m^p \cdot h^q, \tag{2.9}$$

όπου το p μπορεί να είναι ακέραιος μεγαλύτερος του 1 και το q να είναι 0 ή 1.



Σχήμα 2.3: Πιθανότητες σταθερής κατάστασης έναντι του δυναμικού μεμβράνης, u, μετρημένου από την κατάσσταση ηρεμίας. Αριστερά οι πιθανότητες για τις πύλες του Να και δεξιά για την πύλη του Κ.



Σχήμα 2.4: Σταθερές χρόνου για τις πύλες ενεργοποίησης (μπλε) και απενεργοποίησης (πράσινη) του Να και την πύλη του Κ (κόκκινη). Στο δεξί διάγραμμα φαίνεται σε μεγέθυνση η σταθερά χρόνου της πύλης ενεργοποίησης του Να.

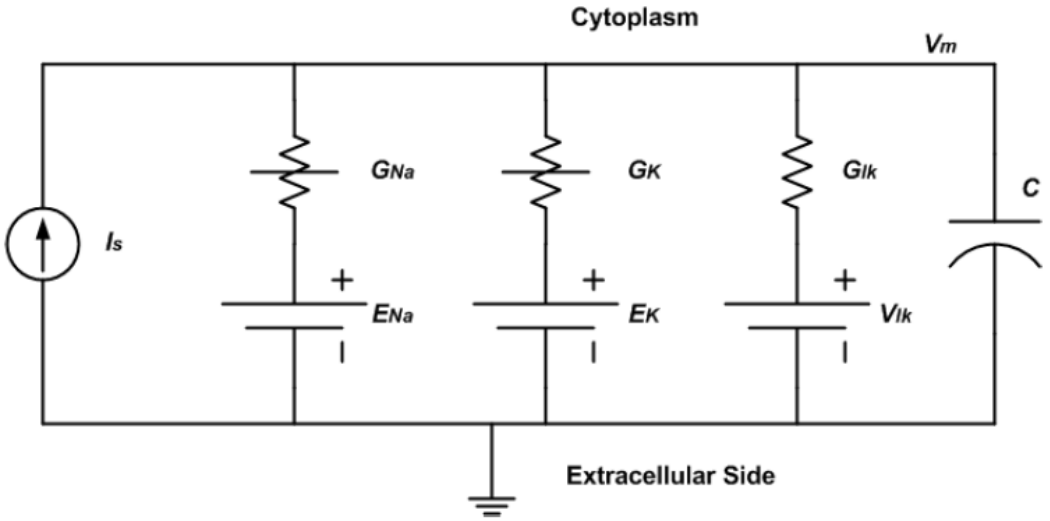
Όπως φαίνεται στο σχήμα 2.3, για $u = 0$, δηλαδή $V_m = V_r$, το ποσοστό m_i, των ανοικτών πυλών ενεργοποίησης του Να, είναι μικρό, μικρότερο από 10%, ενώ το h_i, των ανοικτών πυλών απενεργοποίησης του Να, είναι κοντά στο 70%. Στον αντίποδα περίπου 25% των πυλών του Κ είναι ανοιχτές. Αυτό σημαίνει ότι, στην κατάσταση ηρεμίας, η αγωγιμότητα του καλίου είναι μεγαλύτερη από αυτή του Να. Με την αύξηση του δυναμικού έχουμε μια απότομη αύξηση του ποσοστού m_i των ανοικτών πυλών ενεργοποίησης του Να και ταυτόχρονα κλείνουν οι πύλες απενεργοποίησης. Οι πύλες του Κ όπως φαίνεται στο δεξί διάγραμμα του σχήματος 2.3 ανοίγουν και αυτές αλλά με λιγότερο γρήγορη απόκριση στο δυναμικό.

Η σημασία των σταθερών χρόνου φαίνεται στο σχήμα 2.4. Σε αυτό γίνεται φανερό ότι στην κατάσταση ηρεμίας, $u = 0$, οι σταθερές για τις πύλες του Κ και απενεργοποίησης του Να είναι πολύ μεγαλύτερες από εκείνη για τις πύλες ενεργοποίησης του Να. Αυτό σημαίνει ότι οι πύλες του Να θα ανοίξουν απότομα σε σχέση με τις άλλες δύο, που θα αποκριθούν με καθυστέρηση κάποιων ms. Μικρό, λοιπόν εξωτερικό ερέθισμα, π.χ. μια μικρή μεταβολή της συγκέντρωσης Να που προκαλείται από ένα συναπτικό δυναμικό, οδηγεί στην περαιτέρω μεταβολή της συγκέντρωσης Να κ.ο.κ. με αποτέλεσμα την δημιουργία Δυναμικού Ενεργείας στην μεμβράνη του κυττάρου. Η κορυφή του Δ.Ε. καθορίζεται από το

κλείσιμο των πυλών απενεργοποίησης του Να, παρά από το άνοιγμα των πυλών του K, όπως υποδεικνύει το γεγονός ότι το τ_h πέφτει πιο χαμηλά από το τ_n, μετά την τιμή $u = 15mV$ (αριστερά στο σχήμα 2.4).

2.2 Η δυναμική του μοντέλου.

Οι Hodgkin και Huxley, προσομοιώνοντας τα πειραμετικά δεδομένα με καμπύλες, κατάφεραν να βρουν τις μέγιστες αγωγιμότητες ανά μονάδα επιφάνειας: $g_{Na} = 120mS/cm^2$, $g_K = 36mS/cm^2$, $G_{lk} = 0.3mS/cm^2$ (το τελευταίο είναι ανεξάρτητο από το V_m). Βρήκαν τη χωρητικότητα της μεμβράνης, ανά μοναδα επιφάνειας, $C = 1.0\mu F/cm^2$, αλλά και τις ηλεκτρεγερτικές δυνάμεις, ή αλλιώς δυναμικά Nernst[1]: $E_{Na} = 55mV$, $E_K = -72mV$ και $V_{lk} = -49.387mV$.



Σχήμα 2.5

Εφαρμόζοντας τον κανόνα Kirchhoff στο κύκλωμα του σχήματος 2.5, το οποίο αναπαριστά την ηλεκτρική λειτουργία της μεμβράνης, και ξαναγράφοντας τις εξισώσεις 2.2 για την κάθε πύλη ξεχωριστά, προκύπτει ένα σύστημα τεσσάρων εξισώσεων:

$$C\frac{dV_m}{dt} = -G_{Na}(V_m - E_{Na}) - G_K(V_m - E_K) - G_{lk}(V_m - E_{lk}) + I_s, \tag{2.10}$$

[1]Το χημικό δυναμικό ορίζεται ως $\mu_i = {\mu_i}^0(\rho, T) + RTlnC_i$ για το ιόν i. Ο πρώτος όρος είναι ενέργειεα χημικών αντιδράσεων και ο δεύτερος ενέργεια λόγω των διαφορών συγκέντρωσης των ιόντων. Εάν υπάρχει και διαφορά δυναμικού στο χώρο όπου υπάρχουν τα ιόντα θα πρέπει ινα γράψουμε:

$$\mu_i = {\mu_i}^0(\rho, T) + RTlnC_i + z_iFV,$$

όπου F είναι η σταθερά Faraday και V το ηλεκτρικό δυναμικό. Για σταθερή θερμοκρασία και πίεση, μέσα και έξω από τη μεμβράνη, προκύπτει τελικά:

$$\Delta\mu_i = z_iF \cdot V_m + RTln({C_i}^{in}/{C_i}^{out}),$$

όπου $V_m = V_{in} - V_{out}$. Έτσι η κινούσα δύναμη για τη ροή ιόντων δίνεται από τον τελευταίο τύπο. Στην ισορροπία, δηλαδή όταν το χημικό δυναμικό αντισταθμίζεται από το ηλεκτρικό δυναμικό:

$$V_m = 0,$$

το δυναμικό μεμβράνης ονομάζεται δυναμικό ισορροπίας ή αλλιώς δυναμικό Nernst:

$$E_i = \frac{RT}{Z_iF}ln({C_i}^{in}/{C_i}^{out}).$$

$$\frac{dn}{dt} = -(\alpha_n + \beta_n)n + \alpha_n, \tag{2.11}$$

$$\frac{dm}{dt} = -(\alpha_m + \beta_m)m + \alpha_m, \tag{2.12}$$

$$\frac{dh}{dt} = -(\alpha_h + \beta_h)h + \alpha_h, \tag{2.13}$$

Για μεν τον κανόνα Kirchhoff:

$$V_m(t+\Delta t) = V_m(t) - \left[\frac{\Delta t}{\tau_{Na}} \quad \frac{\Delta t}{\tau_{Na}} \quad \frac{\Delta t}{\tau_{Na}}\right] \begin{bmatrix} V_m(t) - E_{Na} \\ V_m(t) - E_{Na} \\ V_m(t) - E_{Na} \end{bmatrix} + \frac{\Delta t}{C} I_s(t), \tag{2.14}$$

όπου

$$\tau_c = \frac{C}{G_{Na} + G_K + G_{lk}}, \qquad \tau_{Na} = \frac{C}{G_{Na}}, \qquad \tau_K = \frac{C}{G_K}, \qquad \tau_{lk} = \frac{C}{G_{lk}}, \tag{2.15}$$

και για τις εξισώσεις Master:

$$\begin{bmatrix} n(t+\Delta t) \\ m(t+\Delta t) \\ h(t+\Delta t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} (1-\Delta t/\tau_n) & 0 & 0 \\ 0 & (1-\Delta t/\tau_m) & 0 \\ 0 & 0 & (1-\Delta t/\tau_h) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} n(t) \\ m(t) \\ h(t) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} (\Delta t/\tau_n)n_\infty \\ (\Delta t/\tau_m)m_\infty \\ (\Delta t/\tau_h)h_\infty \end{bmatrix}, \tag{2.16}$$

όπου :

$$\tau_x = \frac{1}{\alpha_x + \beta_x}, \qquad x_\infty = \frac{\alpha_x}{\alpha_x + \beta_x} = \tau_x \alpha_x. \tag{2.17}$$

Ο αλγόριθμος αναπαραγωγής του Δ.Ε. με βαση το μοντέλο HH και χρήση μεθόδου Euler, τελικά έχει ως εξής[2]:

- Εισαγωγή των τιμών των παραμέτρων και των αρχικών τιμών των μεγεθών:
  1. Δίνουμε τις τιμές $g_{x_{max}}$ για τις τρεις μέγιστες αγωγιμότητες.
  2. Δίνουμε τις τιμές E_x για τις ηλεκτρεγερτικές δυνάμεις στους τρεις διαύλους (Na, K, leakage)..
  3. Δίνουμε την τιμή του ρεύματος τη χρονική στιγμή μηδέν, $I_s(t=0)$.
  4. Δίνουμε την αρχική τιμή του δυναμικού $V_m(t=0)$.
  5. Και, τέλος, δίνουμε τις αρχικές τιμές των πιθανοτήτων οι πύλες να είναι ανοιχτές $n(t=0), m(t=0), h(t=0)$.
- Υπολογισμός των τιμών των μεγεθών για κάθε χρονική στιγμή, **με βήμα** $\delta t = 0.002 sec$:
  1. ορίζουμε την τιμή για το εξωτερικό ερέθισμα κάθε χρονική στιγμή, $I_s(t)$.
  2. Υπολογίζουμε τις έξι σταθερές ρυθμού για την τρέχουσα τιμή δυναμικού, α_x, β_x, δηλαδή τις α_n, β_n, α_m, β_m, α_h, β_h, από τις εξισώσεις 2.4, 2.6, 2.7 αντίστοιχα.
  3. Από τα α_x, β_x υπολογίζουμε τα τ_x και x_∞, με βάση τις εξισώσεις 2.17.
  4. Έτσι υπολογίζουμε τις Νέες πιθανότητες γα τις τρεις πύλες, $n(t+\delta t)$, $m(t+\delta t)$, $h(t+\delta t)$ και από αυτές
  5. υπολογίζουμε τις Νέες αγωγιμότητες,G_{Na}, G_K, για την επόμενη δηλαδή χρονική στιγμή, από τις εξισώσεις 2.8 και 2.5.
  6. Υπολογίζουμε τις Νέες τιμές για τα τ_{Na} και τ_K από τις εξισώσεις 2.15.
  7. Υπολογίζουμε τη νέα τιμή του δυναμικού μεμβράνης $V_m(t+\delta t)$

[2]Για λεπτομέρειες στους αλγορίθμους δες ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α′

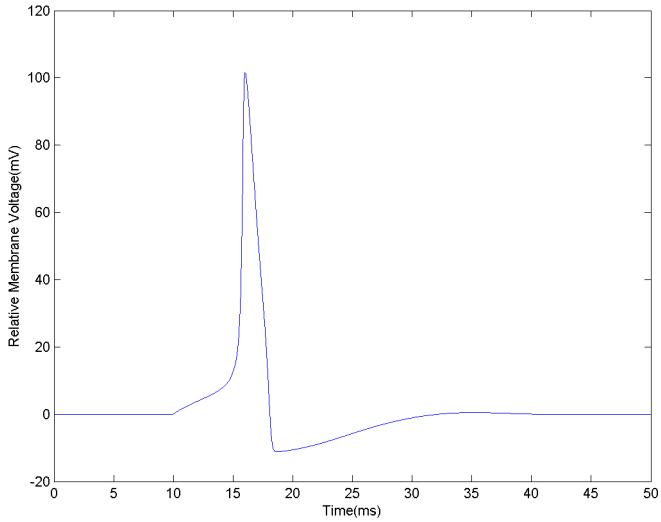
8. Επαναλαμβάνουμε τα βήματα από 2. έως 7.

9. Και τέλος σώζουμε τα δεδομένα και παρουσιάζουμε τα γραφήματα.

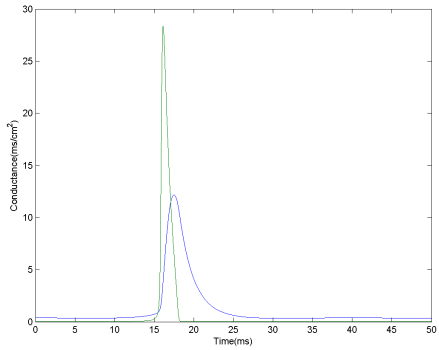
Αποτελέσματα του αλγόριθμου για έναν παλμό (Δ.Ε.)

Στα παρακάτω γραφήματα βλέπουμε τα αποτελέσματα του αλγορίθμου για δημιουργία ενός παλμού.

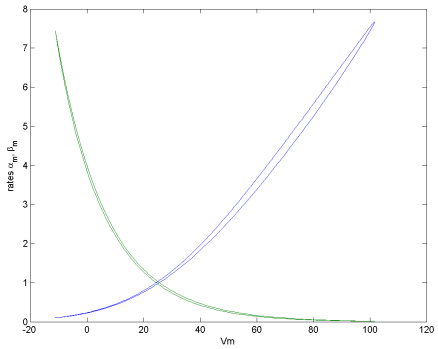
Στο σχήμα 2.6 βλέπουμε ότι ο παλμός έχει συγκεκριμένα ποιοτικά χαρακτηριστικά: τη δημιουργία κατωφλίου δυναμικού, την φάση αποπόλωσης και την φάση επαναπόλωσης και υπερπόλωσης, μέχρι να ξαναφτάσει στην σταθερή κατάσταση: $V_m = V_r$. Η τόσο λεπτομερής μορφή του Δ.Ε. καθοριζεται από τον τρόπο που μεταβάλλονται οι τιμές των α_x, β, όπως εξηγήσαμε στο τέλος της ενότητας 2.1 και την επίδρασή τους στα m, n, h και στις αγωγιμότητες (σχήμα 2.7.).



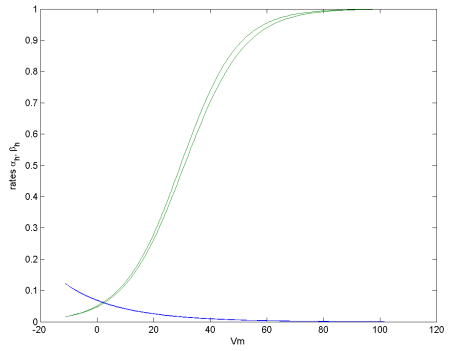
Σχήμα 2.6: Παλμός δυναμικού ή Δυναμικό Ενεργείας ή Action Potential-spike. με βάσει το μοντέλο HH και μέθοδο ολοκλήρωσης Euler. Δημιουργείται ένας μόνο παλμός καθώς βάλαμε εξωτερικό ερέθισμα μόνο για ένα μικρό χρόνικό διάστημα. Διακρίνονται, από αριστερά προς τα δεξιά του παλμού, η αρχική σταθερή κατάσταση, το ανεβασμα στην τιμη κατωφλίου, η φάση αποπόλωσης, έως ότου φτάσει το δυναμικό στην κορυφή του, η φάση επαναπόλωσης, η φάση υπερπόλωσης και η επάνοδος στην σταθερή κατάσταση.



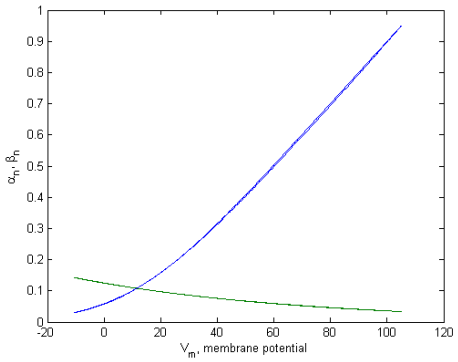
Σχήμα 2.7: Οι αγωγιμότητες του Na και του K κατά τη διάρκεια του παλμού δυναμικού. Φαίνεται στο σχήμα ότι η αγωγιμότητα του Na μεταβάλεται πιο γρήγορα από αυτή του K αλλά και ότι του K είναι μεγαλύτερη στη σταθερή κατάσταση.



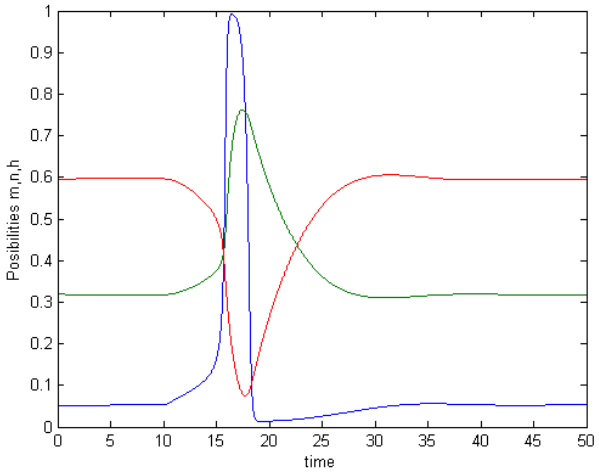
Σχήμα 2.8: Οι ρυθμοί μεταβολής του ποσοστού των ανοιχτών πυλών ενεργοποίησης (activation gates) του Na, α_m και των κλειστών πυλών, β_m . Η υστέρηση που υπάρχει οφείλεται στην απόκλιση λόγω της μεθόδου Euler.



Σχήμα 2.9: Οι ρυθμοί μεταβολής του ποσοστού των ανοιχτών πυλών απενεργοποίησης (inactivation gates) του Na, α_h και των κλειστών πυλών, β_h. Η υστέρηση που παρατηρείται οοφείλεται στη μέθοδο Euler.



Σχήμα 2.10: Οι ρυθμοί μεταβολής του ποσοστού των ανοιχτών πυλών ενεργοποίησης (activation gates) του K, α_n και των κλειστών πυλών, β_n. Η υστέρηση κα εδώ οοφείλεται στη μέθοδο Euler.



Σχήμα 2.11: Τα ποσοστά των ανοιχτών πυλών ενεργοποίησης (activation gates) του Na, των ανοιχτών πυλών (inactivation gates) του Na και των πυλών ενεργοποίησης του K, ως προς το χρόνο. Παρατηρούμε ότι (α) το ποσοστό m των πυλών Na-act έχει την μορφή του Δ.Ε. και (β) ότι τα άλλα δύο ποσοστά έχουν συμπληρωματική σχέση μεταξύ τους: όταν αυξάνεται το ένα μειώνεται το άλλο.

3

Εισαγωγη θορυβου στο μοντελο HH, εμφανιση κρισιμης συμπεριφορας και η αναντιστοιχια με το πειραμα.

3.1 Εισαγωγή θορύβου.

Η εισαγωγή θορύβου στο μοντέλο έγινε με προσθετικό τρόπο: Στην εξίσωση 2.10 προστέθηκαν τυχαίοι αριθμοί κανονικής κατανομής, με μέση τιμή μηδέν και κατάλληλης διασποράς, οπότε η 2.10 έγινε:

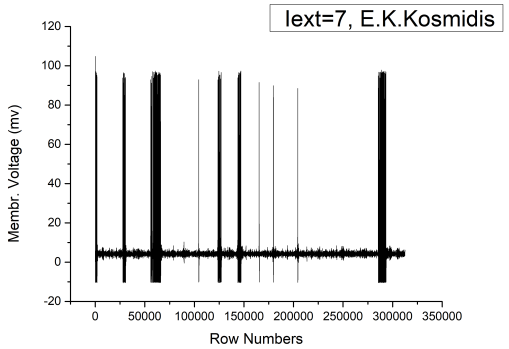
$$C\frac{dV_m}{dt} = -G_{Na}(V_m - E_{Na}) - G_K(V_m - E_K) - G_{lk}(V_m - E_{lk}) + I_s + 0.5\sqrt{dt}\cdot r, \qquad (3.1)$$

όπου dt είναι το βήμα της διαδικασίας με $dt = 0.002$ και r είναι ο τυχαίος αριθμός από την κανονική κατανομή, μέσης τιμής μηδέν και διασποράς ίσης με μονάδα[1] . Το γινόμενο $0.5\sqrt{dt}$ λειτουργεί εδώ ως η διασπορά της κανονικής κατανομής[2].

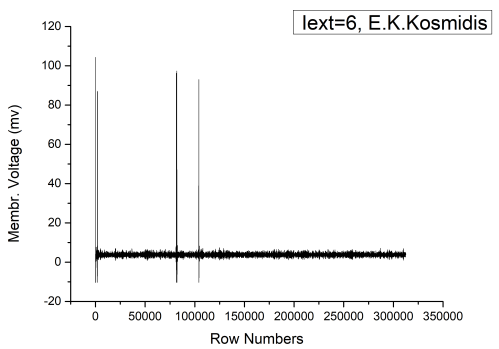
Μία από τις επιτυχίες του μοντέλου HH είναι ότι αναπαράγει τη λειτουργία του κατωφλίου και άρα τη διδικασία “ όλα ή τίποτα” (all or none). Έτσι, προσθέτοντας θόρυβο, δηλαδή τυχαίες τιμές δυναμικού, τότε, όταν το V_m ξεπεράσει το κατώφλι V_{thr}, έχουμε παραγωγή Δ.Ε.

Στα παρακάτω διαγράμματα βλέπουμε ότι, για τα 3120.000 βήματα ολοκλήρωσης που ορίσαμε, έχουμε αναπαραγωγή του [19] ενός νευρώνα:

- Παράγονται spikes (σημαίνει ότι το δυναμικό έχει ξεπεράσει το κατώφλι).
- Παράγεται θόρυβος ανάμεσά στα spikes όταν υπάρχουν ή σκέτος θόρυβος όταν δεν υπάρχουν.



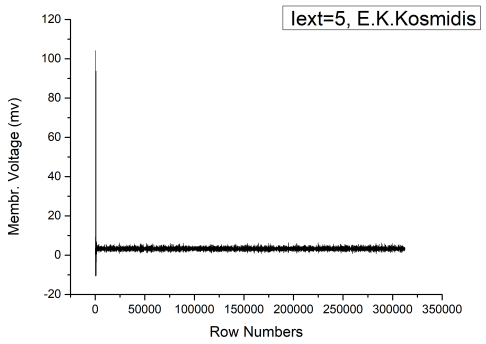
Σχήμα 3.1: Δυναμικό μεμβράνης με προσθήκη γκαουσιανού θορύβου για ρεύμα $I_s = 7\mu A/cm^2$



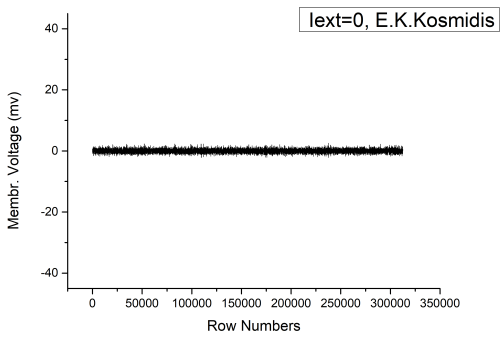
Σχήμα 3.2: Δυναμικό μεμβράνης με προσθήκη γκαουσιανού θορύβου για ρεύμα $I_s = 6\mu A/cm^2$

[1]Πρόκειται για την συνάρτηση randn της Matlab. Για αυτήν και άλλες λεπτομέρειες βλέπε ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ′

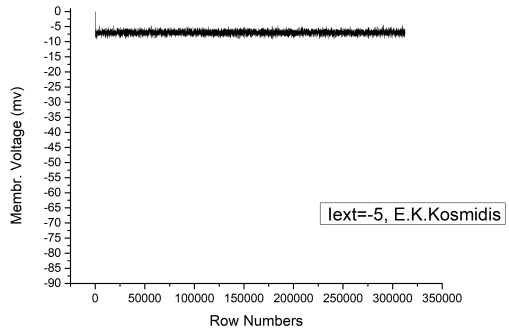
[2]Ο θόρυβος είναι μια διαδικασία Wiener και στηρίζεται σε μηχανισμό διάχυσης, για την οποία ισχύει ο νόμος του Fick και όπου το μέγεθος l είναι ανάλογο του $e^{-(l-l_0)/2{\sigma_l}^2}$. Σε μια τέτοια περίπτωση δείχνεται ότι $\sigma^2 \propto \Delta t$.



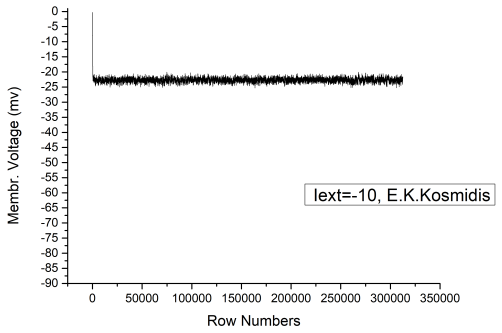
Σχήμα 3.3: Δυναμικό μεμβράνης με προσθήκη γκαουσιανού θορύβου για ρεύμα $I_s = 5\mu A/cm^2$



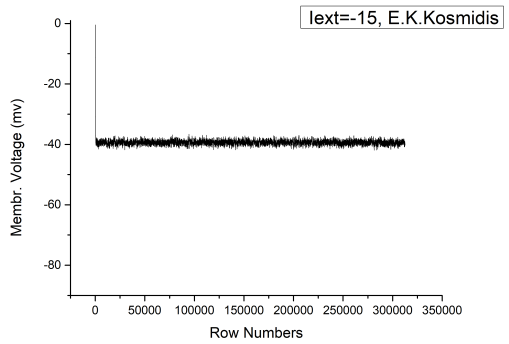
Σχήμα 3.4: Δυναμικό μεμβράνης με προσθήκη γκαουσιανού θορύβου για ρεύμα $I_s = 0\mu A/cm^2$



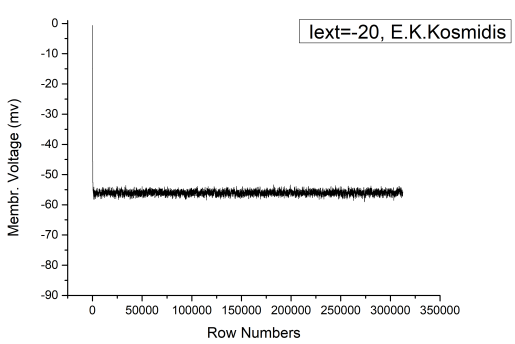
Σχήμα 3.5: Δυναμικό μεμβράνης με προσθήκη γκαουσιανού θορύβου για ρεύμα $I_s = -5\mu A/cm^2$



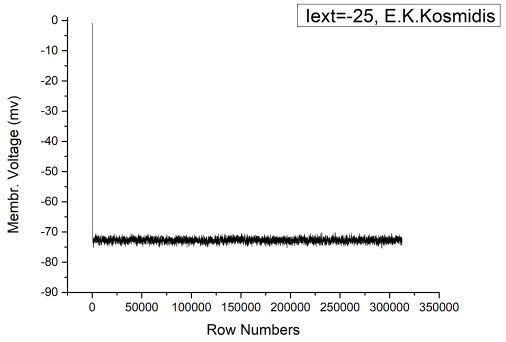
Σχήμα 3.6: Δυναμικό μεμβράνης με προσθήκη γκαουσιανού θορύβου για ρεύμα $I_s = -10\mu A/cm^2$



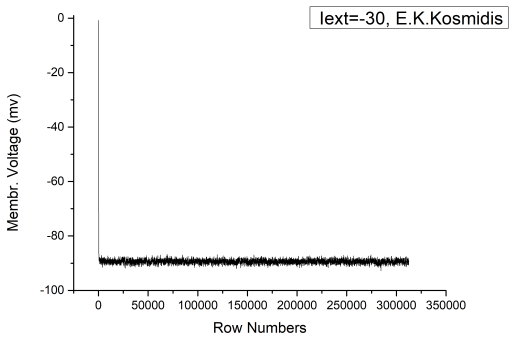
Σχήμα 3.7: Δυναμικό μεμβράνης με προσθήκη γκαουσιανού θορύβου για ρεύμα $I_s = -15\mu A/cm^2$



Σχήμα 3.8: Δυναμικό μεμβράνης με προσθήκη γκαουσιανού θορύβου για ρεύμα $I_s = -20\mu A/cm^2$



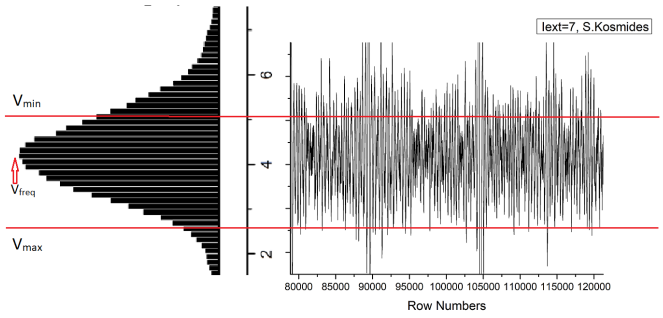
Σχήμα 3.9: Δυναμικό μεμβράνης με προσθήκη γκαουσιανού θορύβου για ρεύμα $I_s = -25\mu A/cm^2$



Σχήμα 3.10: Δυναμικό μεμβράνης με προσθήκη γκαουσιανού θορύβου για ρεύμα $I_s = -30\mu A/cm^2$

Οι χρονοσειρές που βλέπουμε είναι για διάφορες τιμές ρεύματος (εξωτερικό ερέθισμα) I_s =7, 6, 5, 0, -5, -10, -15, -20, -25, -30 $\mu A/cm^2$. Αρχικά βλέπουμε ότι με τη μείωση του ρεύματος μειώνεται ο αριθμός των spikes, ενώ κάτω από την τιμή $I_s = 0$ δεν υπάρχουν πλέον Δ.Ε. αλλά μειώνεται η μέση τιμή του δυναμικού V_{mean}. Τα χαρακτηριστικά, όμως, του θορύβου για κάθε τιμή του I_s και άρα για κάθε τιμή V_{mean}, διατηρούνται, όπως θα δούμε μέσα από την ανάλυση που θα κάνουμε παρακάτω.

3.2 Ανάλυση της χρονοσειράς του δυναμικού μεμβράνης $V_m(t)$. Κρισιμότητα και ο κρίσιμος εκθέτης p_2.



Σχήμα 3.11: Zoom in σε μια περιοχή της χρονοσειράς $V_m(t)$, για $I_s = 7\mu A/cm^2$ και το ιστόγραμμα που της αντιστοιχεί. Για την περιοχή $[V_{min}, V_{max}]$, βρίσκουμε τους χρόνους συνεχούς παραμονής του V_m (τα Laminar Lengths). Φτιάχνουμε ένα ιστόγραμμα από αυτούς (σχήμα 3.12) και κάνουμε προσομοίωση με κατάλληλη καμπύλη που μας δίνει το p_2.

Σε αυτή τη φαση της εργασίας παραγάγαμε, για κάθε ρεύμα, δέκα χρονοσειρές των 312.000 σημείων η κάθε μια και σε αυτές κάναμε την παρακάτω ανάλυση[3].

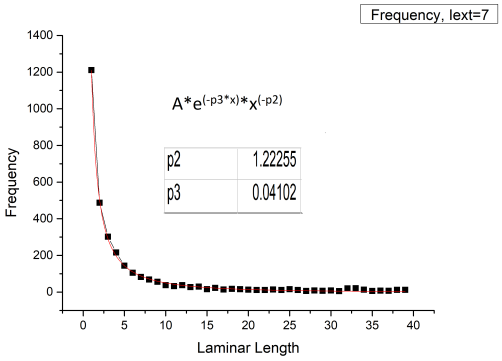
- φτιάχνουμε ένα ιστόγραμμα των τιμών του δυναμικού μεμβράνης $V_m(t)$.
- Εντοπίζουμε την πιο συχνή τιμή V_{freq} και, εμπειρικά, κατάλληλη περιοχή γύρω από αυτήν $[V_{min}, V_{max}]$ (σχήμα 3.11).
- Φτιάχνουμε ένα πίνακα στήλη, F_0, με τους αριθμούς των διαδοχικών χρονικών στιγμών κατά τις οποίες η τιμή του δυναμικού είναι εντός του παραπάνω διαστήματος, δηλαδή $V_m \in [V_{min}, V_{max}]$. Στο εξής θα αναφερόμαστε σε αυτούς τους αριθμούς ως τα laminar lengths.

[3]Διεξοδικότερα η διαδικασία παρουσιάζεται στο ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β′.

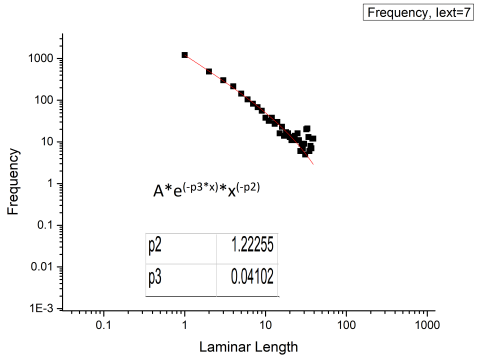
- Κάνουμε το ιστόγραμμα $Frequency(L) = F(L)$ των τιμών του πίνακα F_0 και, τέλος,
- προσομοιώνουμε το ιστόγραμμα $Frequency(L) = F(L)$ με μία καμπύλη της μορφής:

$$A \cdot e^{-p_3 \cdot L} \cdot L^{-p_2}, \tag{3.2}$$

όπου το L αντιστοιχεί στο χρόνο συνεχούς παραμονής εντός του επιλεγμένου διαστήματος $[V_{min}, V_{max}]$ (laminar length). Στα σχήματα 3.12 και 3.13 φαίνεται η προσομοίωση του $F(L)$ σε κανονική κλίμακα και σε κλίμακα $log - log$.



Σχήμα 3.12: Κατανομή συχνότητας των χρόνων συνεχούς παραμονής της τιμής V_m εντός της περιοχής $[V_{min}, V_{max}]$, για ρεύμα $I_s = 7\mu A/cm^2$, σε κανονική κλίμακα.



Σχήμα 3.13: Κατανομή συχνότητας των χρόνων συνεχούς παραμονής της τιμής V_m εντός της περιοχής $[V_{min}, V_{max}]$, για ρεύμα $I_s = 7\mu A/cm^2$, σε λογαριθμική κλίμακα .

Η χρονοσειρά του V_m παρουσιάζει κρισιμότητα[4].

Το σύστημά μας, εδώ η μεμβράνη όσον αφορά την τιμή του δυναμικού, βρίσκεται σε κρίσιμη κατάσταση όταν η συχνότητα $F(L)$ προσομοιώνεται από μια καμπύλη που ακολουθεί νόμο δύναμης (power law), δηλαδή όταν το p_3 της έκφρασης 3.2 τείνει στο μηδέν και το p_2 είναι ανάμεσα στη μονάδα και το δύο:

$$p_3 \to 0, \qquad 1 < p_2 < 2 \tag{3.3}$$

Στην περίπτωση αυτή, ο εκθετικός όρος εκλείπει (γίνεται μονάδα) και επικρατεί ο όρος L^{-p_2}.

$$A \cdot e^{-p_3 \cdot L} \cdot L^{-p_2} \xrightarrow{p_3 \to 0} A \cdot L^{-p_2}. \tag{3.4}$$

Όταν τα Laminar length ακολουθούν νόμο δύναμης, οι συσχετίσεις είναι μεγάλης εμβέλειας και μιλάμε για κρίσιμη συπεριφορά.

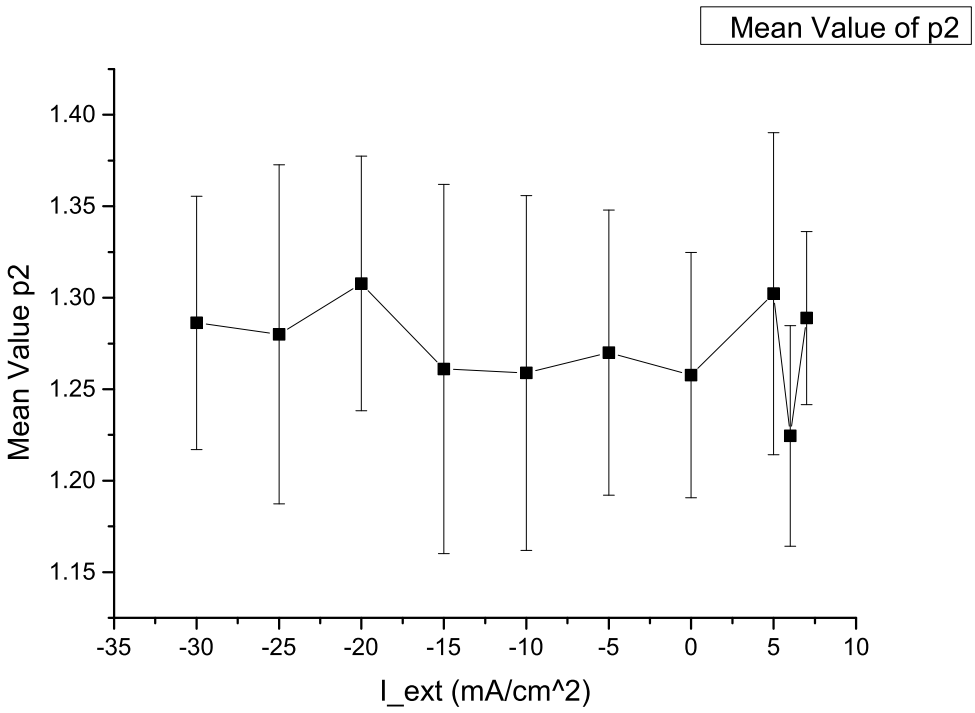
Στον αντίποδα, δηλαδή όταν $p_3 >> 1$ και $p_2 \to 0$, επικρατεί η εκθετική συμπεριφορά:

$$A \cdot e^{-p_3 \cdot L} \cdot L^{-p_2} \xrightarrow{p_2 \to 0} A \cdot e^{-p_3 \cdot L}, \tag{3.5}$$

έχουμε μικρής εμβέλειας συσχετίσεις και η συμπεριφορά του συστήματος είναι χαώδης, εντελώς τυχαία.

Στην παρούσα εργασία, αφού εξασφαλίσαμε ότι τα αποτελέσματά μας συμβαδίζαν με εκείνα άλλων εργασιών [19] πάρθηκαν 9 χρονοσειρές για κάθε τιμή του εξωτερικού ερεθίσματος I_s =7, 6, 5, 0, -5, -10, -15, -20, -25, -30 $\mu A/cm^2$. Για κάθε μία από αυτές τις χρονοσειρές, τις οποίες ελέγξαμε να είναι ασυσχέτιστες μεταξύ τους, και για κάθε τιμή I_s, βρήκαμε περιοχή γύρω από το V_{freq}, για την οποία ικανοποιούνται οι συνθήκες 3.3, δηλαδή **το σύστημα βρίσκεται σε κρίσιμη κατάσταση**. Έτσι βρήκαμε μια μέση τιμή για το p_2 για κάθε I_s, όπως φαίνεται στο σχήμα.

[4]Για τη θεωρία γύρω από την κρισιμότητα και τον εκθέτη p_2 βλέπε Παράρτημα Α′.



Σχήμα 3.14: Μέση τιμή του κρίσιμου εκθέτη p_2 μετά από τη σχετική ανάλυση, για $p_3 \to 0$, για 9 διάφορετικές χρονοσειρές $V_m(t)$ και για διάφορες τιμές ρεύματος $I_s(\mu A/cm^2)$. Οι τιμές του p_2 είναι κοντά στην τιμή 1.30 και αυτό σημαίνει ότι το σύστημα εκδηλώνει κρίσιμη συμπεριφορά.

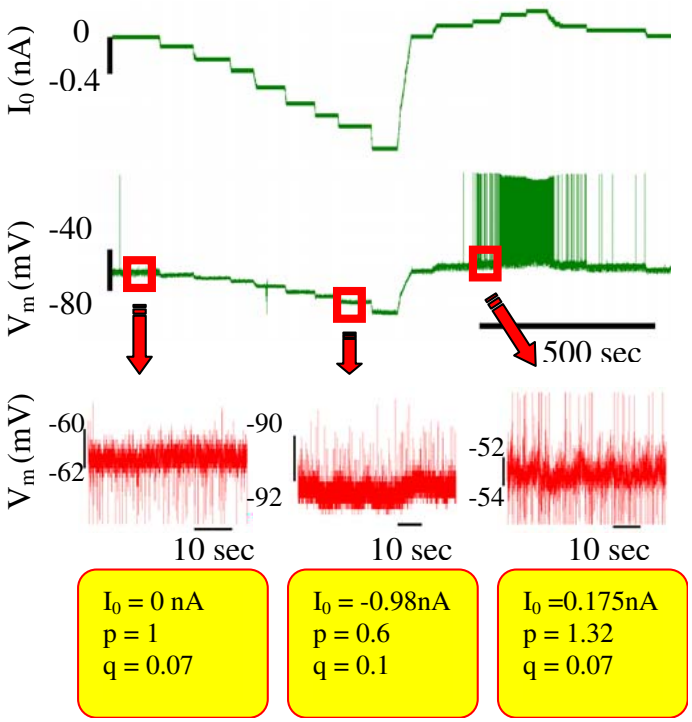
3.3 Αναντιστοιχία με τα πειραματικά δεδομένα.

Στις προηγούμενες ενότητες είδαμε ότι το μοντέλο HH μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αποδώσει:
-τον παλμό (Δ.Ε.) του δυναμικού, V_m,
-το θόρυβο του V_m
-και την κρισιμότητα, που είναι αναγκαίο να διέπει ένα βιολογικό σύστημα.

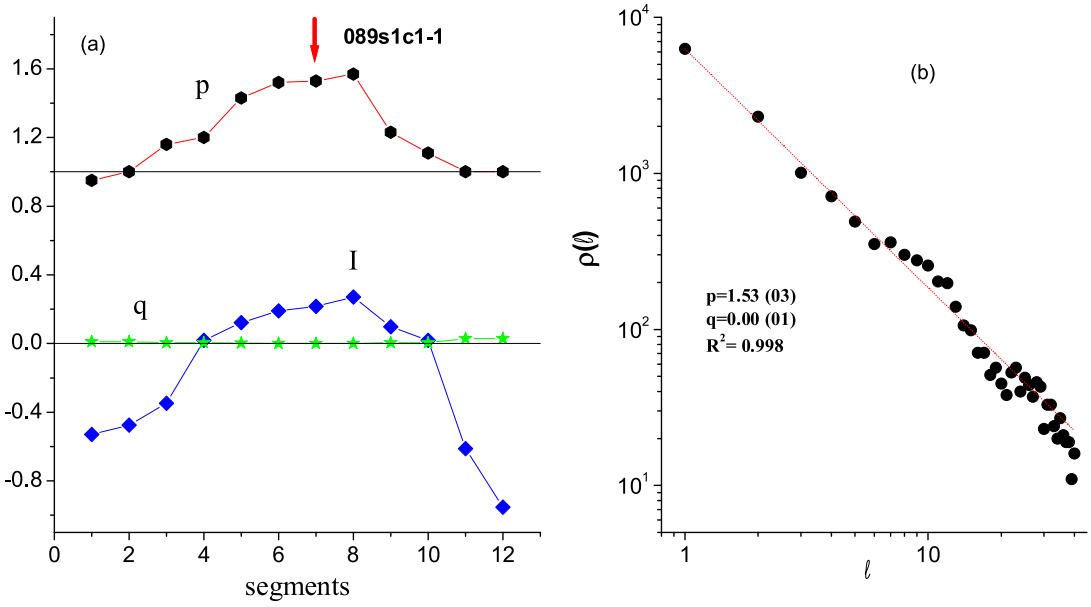
Στο σχήμα 3.15, όπου αναπαρίστανται πειραματικά δεδομένα [19], βλέπουμε τιμές του δυναμικού για διαφορετικές τιμές του εξωτερικού ρεύματοσ-ερεθίσματος I_0 (αλλού το έχουμε συμβολίσει με I_s). Όπως γίνεται φανερό, για διαφορετικές τιμές του ρεύματος μεταβάλλεται αντίστοιχα και η μέση τιμή του δυναμικού μεμβράνης. Και αυτό το χαρακτηριστικό αναπαράγεται από το μοντέλο HH, όπως προκύπτει με απλή σύγκριση των σχημάτων 3.1 έως 3.10 με το σχήμα 3.15.

Όμως, κάνοντας την ανάλυση της προηγούμενης παραγράφου, π.χ. στις τρεις μεγεθυμένες περιοχές του σχήματος, βλέπουμε ότι οι κρίσιμοι εκθέτες $p \equiv p_2$ και $q \equiv p_3$ δεν είναι ίδιοι για όλες τις τιμές του ρεύματος. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα που πήραμε με βάση το μοντέλο HH και που αποτυπώνονται στο σχήμα 3.14.

Πιο διεξοδικά το γεγονός αυτό, ότι ο κρίσιμος εκθέτης $p_2 \equiv p$ μεταβάλλεται με το εξωτερικό ερέθισμα, φαίνεται στο αριστερό κομμάτι του σχήματος 3.16. Εκεί βλέπουμε ότι, για $q \equiv p_3 \to 0$ (με πράσινο στο σχήμα), οι τιμές του ρεύματος (μπλέ) και εκείνες του p_2 (μαύρο) μεταβάλλονται παράλλλα. Υπάρχει λοιπόν κάποια σχέση που συνδέει τα δυο αυτά μεγέθη η οποία δεν μπορεί να φανεί μέσα από το μοντέλο HH.



Σχήμα 3.15: Η κλιμακωτή μεταβολή του εξωτερικού ερεθίσματος (ρεύμα I_0) επιφέρει αντίστοιχη μεταβολή στη μέση τιμή του δυναμικού μεμβράνης V_m. Το γεγονός αυτό μπορεί να αποδοθεί με χρήση του μοντέλου HH (βλέπε σχήματα 3.1 έως 3.10). Όμως, για διαφορετικες τιμες του ρεύματος έχουμε διαφορετικές τιμές του κρίσιμου εκθέτη $p \equiv p_2$, αντίθετα από τα αποτελέσματα που πήραμε με βάση το μοντέλο HH.



Σχήμα 3.16: Αριστερά: Ο κρίσιμος εκθέτης p_2 (εδώ υποδηλώνεται με το γράμμα p), ακολουθεί τη μεταβολή του ρεύματος I. Δεξιά: Το Laminar Length, l, ακολουθεί νόμο δύναμης, δηλαδή στην έκφραση 3.2: $A \cdot e^{-p_3 \cdot L} \cdot L^{-p_2}$, ικανοποιούνται οι συνθήκες 3.3: $p_3 \to 0 \qquad 1 < p_2 < 2$.

4

Πρόταση για ένα Νέο μοντέλο.

Μέχρι εδώ έχουμε δει ότι το μοντέλο HH, ενώ αποδίδει καλά τον ένα παλμό δυναμικού στον νευρώνα και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αποδώσει το θόρυβο μεταξύ των παλμών και, μάλιστα, με τρόπο που να υπάρχει κρισιμότητα στο V_m, έρχεται σε αντίθεση με τα πειραματικά δεδομένα, όσον αφορά τους κρίσιμους εκθέτες p_2: Στα πειραματικά δεδομένα βλέπουμε ότι ο εκθέτης p_2 είναι συνάρτηση του εξωτερικού ερεθίσματος I_s, ενώ κάτι τέτοιο δεν προκύπτει από τις χρονοσειρές $V_m(t)$ που παίρνουμε με το μοντέλο HH.

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζουμε ένα Νέο μοντέλο μοντέλου ενός νευρώνα που δέχεται διεγερτικές και ανασταλτικές συνάψεις λόγω της συμμετοχής του σε δίκτυο από νευρώνες, κάθε ένας από τους οποίους διαρρέεται από το ίδιο εξωτερικό ρεύμα. Στα παρακάτω θα αναφερόμαστε σε αυτό ως το Νέο μοντέλο. Το Νέο μοντέλο επιχειρεί:

- να αναπαράγει το Δ.Ε. του ενός νευρώνα
- να αναπαράγει το θόρυβο
- οι τιμές του V_m να εμφανίζουν κρίσιμη συμπεριφορά
- να ενσωματώνει παράμετρο που να μπορούμε να ταυτίσουμε με το εξωτερικό ερέθισμα I_s
- Η παράμετρος αυτή, άρα και το I_s, να μεταβάλεται με το p_2.

4.1 Παραδοχές του μοντέλου.

Οι βασικές παραδοχές που κάνουμε για το Νέο μοντέλο [1] είναι:

- Θεωρούμε ένα σύνολο από n το πλήθος νευρώνες. Δεν μας ενδιαφέρει η διάταξή τους στο χώρο αλλά μας ενδιαφέρει η συνδεσιμότητά τους.
- Οι νευρώνες μπορεί να είναι συνδεδεμένοι μεταξύ τους ή όχι. Συνδεδεμένοι είναι δύο νευρώνες όταν ο ένας μεταβάλει το δυναμικό στον άλλον κατά ποσότητα ίση με το δυναμικό μεμβράνης του[2]. Αυτό εκφράζεται μέσα από τη σχέση:

$$T(i,j) = T(j,i) = \begin{cases} 1, & \text{εάν ο } i \text{ συνδέεται με τον } j. \\ 0, & \text{εάν δεν συνδέονται.} \end{cases} \tag{4.1}$$

  Επίσης θέτουμε $T(i,i)$=0, δηλαδή θεωρούμε μηδενική αληλεπίδραση ενός νευρώνα με τον εαυτό του.

[1] οι λεπτομέρειες όσων αναφέρουμε εδώ βρίσκονται στον κώδικα που χρησιμοποιήσαμε, Παράρτημα Γ′ : “ Κώδικας Fortran για τη χρονοσειρά V_m, με μοντέλο δικτύου νευρώνων”.

[2] Αυτό είναι μια απλούστευση σε σχέση με αυτό που γνωρίζουμε ότι συμβαίνει στους νευρώνες αλλά και σε σχέση με άλλα μοντέλα που λαμβάνουν υπόψη ποσοστό μετάδωσης του V_m.

- **Για να ορίσουμε μια αρχική κατάσταση του συστήματος:** Θεωρούμε ότι υπάρχουν κατά 80% διεγερτικές συνάψεις και 20% ανασταλτικές (Αν και η έρευνα δεν συμφωνεί πάντα, αυτής της τάξης τα ποσοστά γίνονται γενικώς αποδεκτά). Δηλαδή, 80% των νευρώνων προκαλούν σε κάθε έναν από τους υπόλοιπους θετική διαφορά δυναμικού και 20% των νευρώνων προκαλούν αρνητική διαφορά δυναμικού.
  Έτσι:

  - Εάν με $x(i)$ συμβολίσουμε το δυναμικό του i νευρώνα, τότε αυτός θα δρα, με πιθανότητα 4/5, διεγερτικά. Άρα το συναπτικό δυναμικό θα είναι: $x_\delta(i) > 0$ και με πιθανότητα 1/5 ανασταλτικά. Άρα το συναπτικό δυναμικό θα είναι: $x_\alpha(i) < 0$
  - Η τιμή των διεγερτικών δυναμικών ορίζεται να είναι μια κανονική κατανομή γύρω από κεντρική τιμή $x_{0\delta}$ και με διασπορά σ_δ, δηλαδή

    $$x_\delta(i) = x_{0\delta} + \xi \cdot \sigma_\delta \tag{4.2}$$

    Αντίστοιχα για τα ανασταλτικά δυναμικά έχουμε κεντρική τιμή $x_{0\alpha}$ και διασπορά σ_α:

    $$x_\alpha(i) = x_{0\alpha} + \xi \cdot \sigma_\alpha \tag{4.3}$$

- Το δυναμικό κάθε νευρώνα είναι το άθροισμα των συναπτικών δυναμικών λόγω των νευρώνων που συνδέονται με αυτόν:

$$F(k) = \sum_{j=1}^{n} T(k,j) \cdot x(j) \tag{4.4}$$

- Παράλληλα, τα σχετικά πλάτη των συναπτικών δυναμικών είναι τέτοια ώστε να υπάρχει ισορροπία, δηλαδή το συνολικό δυναμικό πάνω σε ένα νευρώνα, $F(k)$, να είναι της τάξης των mV. Ισχύει

$$x_{0\alpha} = -4x_{0\delta} \qquad \text{και} \qquad \sigma_\alpha = -4\sigma_\delta. \tag{4.5}$$

  Αυτό δηλώνει ότι η κεντρική τιμή για τα ανασταλτικά δυναμικά είναι τετραπλάσια από εκείνα για τα διεγερτικά (και όμοια οι διασπορές της κατανομής). Έτσι, η συνολική δράση πάνω σε έναν νευρώνα από τους υπόλοιπους θα είναι πεπερασμένη, δηλαδή, της τάξης των mV, αν επιλέξουμε κατάλληλες τιμές για τα $x_{0\delta}$, $x_{0\alpha}$.

- **Για την μεταβολή της κατάστασης του συστήματος** ορίζουμε:

  - **Για διεγερτική σύναψη,** $x(k) \equiv x_\delta(k) > 0$ ορίζουμε την ποσότητα

    $$P_k = \frac{1}{1 + e^{\beta F(k)}} \tag{4.6}$$

    και παίρνουμε έναν τυχαίο αριθμό $r_k \in [0,1]$ από ομοιόμορφη κατανομή.
    * εάν $P_k > r_k$ τότε $x(k) \longmapsto x(k) + \xi_k \sigma_\delta$
    * εάν $P_k < r_k$ τότε $x(k) \longmapsto x_{0\alpha} + \xi_k \sigma_\alpha$
      Η ποσότητα P_k παίζει το ρόλο πιθανότητας μετάβασης από την κατάσταση διεγερτικής σύναψης στην κατάσταση ανασταλτικής σύναψης. Οι αριθμοί ξ_k επιλέγονται τυχαία από μια κανονική κατανομή. Έτσι, οι παραπάνω εκφράσεις σημαίνουν ότι αν η ποσότητα P_k είναι μεγαλύτερη από ένα τυχαό αριθμό r_k τότε ο νευρώνας θα συνεχίσει να δρα διεγερτικά, επάνω στον νευρώνα k, με μια μικρή μεταβολή της τιμής του, ενώ αν είναι μικρότερη από το r_k, τότε ο νευρώνας θα δρα ανασταλτικά επάνω στο νευρώνα k.
  - **Για ανασταλτική σύναψη,** $x(k) \equiv x_\alpha(k) < 0$ ορίζουμε την ποσότητα

    $$P_k = \frac{1}{1 + e^{-\beta F(k)}} \tag{4.7}$$

    και ξανά παίρνουμε έναν τυχαίο αριθμό $r_k \in [0,1]$ από ομοιόμορφη κατανομή.

* εάν $P_k > r_k$ τότε $x(k) \longmapsto x_{0\delta} + \xi_k \sigma_\delta$
* εάν $P_k < r_k$ τότε $x(k) \longmapsto x(k) + \xi_k \sigma_\alpha$
  Η ποσότητα P_k, εδώ παίζει το ρόλο πιθανότητας μετάβασης από την κατάσταση αναστολτικής σύναψης στην κατάσταση διεγερτικής σύναψης. Αν η ποσότητα P_k είναι μεγαλύτερη από ένα τυχαό αριθμό r_k τότε ο νευρώνας θα δρα διεγερτικά, ενώ αν είναι μικρότερη από το r_k, τότε ο νευρώνας θα συνεχίσει να δρα ανασταλτικά, με μια μικρή μεταβολή της τιμής του.

Με τον τρόπο αυτό έχουμε δημιουργήσει ένα κριτήριο, ώστε, σε κάθε βήμα ενός αλγορίθμου ("χρονικό βήμα"), να μπορούμε να γνωρίζουμε την νέα κατάσταση των συναπτικών δυναμικών του δικτύου. Με τον τρόπο αυτό έχουμε την χρονοσειρά των δυναμικών μεμβράνης V_m, για κάθε νευρώνα του δικτύου. Αυτά ταυτίζονται με το $F(k)$ προκειμένου για τον νευρώνα k.
Η παράμετρος β θα επιδιώξουμε να παίξει ένα σημαντικό ρόλο. Μπορεί να ειδωθεί ως το αντίστροφο της θερμοκρασιας και παράλληλα στοχεύουμε να συνδεθεί με το εξωτερικό ρεύμα που διαρρέει έναν νευρώνα του δικτύου και χρησιμοποιείται στα πειράματα. Βέβαια, στα πλαίσια της παρούσας εργασίας και για λόγους υπολογιστικής απλότητας, το β είναι παντού το ίδιο και αυτό θα σήμαινε ότι σε κάθε νευρώνα υπάρχει κάποιο εξωτερικό ρεύμα και, μάλιστα, της ίδιας τιμής, πράγμα το οποίο δεν μπορεί να επιτευχθεί πειραματικά.

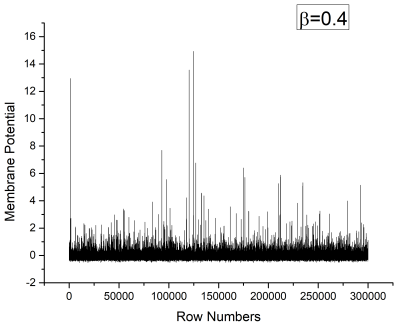
4.2 Αποτελέσματα του μοντέλου.

Οι χρονοσειρές που προκύπτουν από το Νέο μοντέλο, ενδεικτικά για διάφορες τιμές της παραμέτρου β, έχουν τη μορφή που φαίνεται στα σχήματα 4.1, 4.2 και 4.3. Από αυτά βλέπουμε ότι το μοντέλο καταφέρνει, σε πρώτη ανάγνωση, να αναπαράξει κατανομή του σήματος που αποδίδει το δυναμικό V_m μεμβράνης νευρικού κυττάρου. Επίσης, καταφέρνει και αποδίδει την τυχαία συμπεριφορά του θορύβου.

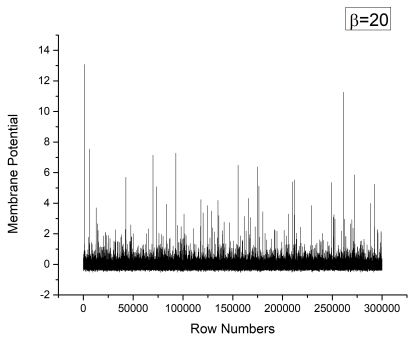
Στα παραπάνω σχήματα βλέπουμε ότι η μέση τιμή του δυναμικού είναι σταθερά κοντά στο μηδέν, ανεξάρτητα από την τιμή του I_s, πράγμα που έρχεται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα του HH, αλλά και των πειραμάτων (βλέπε τα σχήματα 3.1 έως 3.10 και το σχήμα 3.15). Αυτό όμως δεν απαιτεί παρά να συμπληρώσουμε προσθετικά τον τύπο του δυναμικού 4.4, με ένα δυναμικό ισορροπίας, που να σχετίζεται με το εξωτερικό ερέθισμα (ρεύμα), το οποίο εδώ το έχουμε βρει με προσομοίωση των τιμών $V_{mean}(I_s)$, σχήμα 4.4. Έχουμε βρει, δηλαδή, την μέση τιμή του δυναμικού, V_m, για κάθε τιμή του ρεύματος, I_s, και έχουμε βρει μια αναλυτική καμπύλη, $V_{mean}(I_s)$, που εκφράζει τη σχέση μεταξύ τους. Με τη βοήθεια αυτής της καμπύλης, προσθετικά, αλλάζουμε τη μέση τιμή και στο μοντέλο δικτύου:

$$F(k) = \sum_{j=1}^{n} T(k,j) \cdot x(j) + Vmean(I_s), \tag{4.8}$$

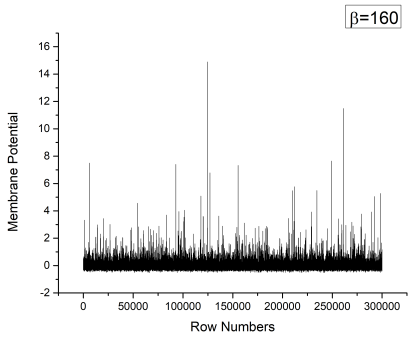
οπότε η κατανομή μετατοπίζεται, όπως φαινεται στο σχήμα 4.5.



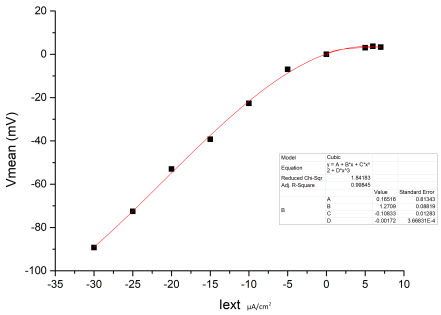
Σχήμα 4.1: Χρονοσειρά του δυναμικού μεμβράνης V_m, με βάση το μοντέλο δικτύου νευρώνων για $\beta = 0.4$ και αριθμό νευρώνων $n = 20$.



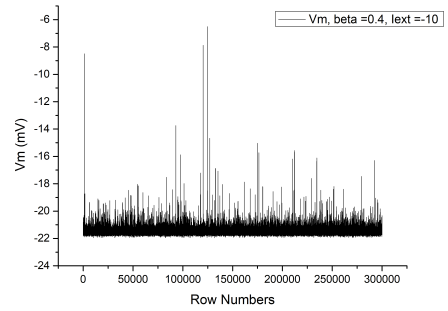
Σχήμα 4.2: Χρονοσειρά του δυναμικού μεμβράνης V_m, με βάση το μοντέλο δικτύου νευρώνων για $\beta = 20$ και αριθμό νευρώνων $n = 20$.



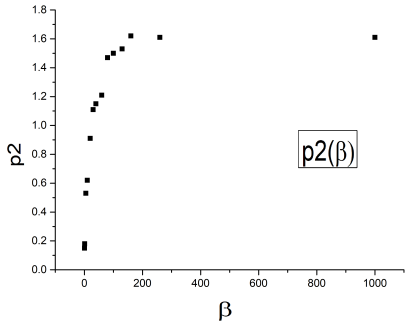
Σχήμα 4.3: Χρονοσειρά του δυναμικού μεμβράνης V_m, με βάση το μοντέλο δικτύου νευρώνων για $\beta = 120$ και αριθμό νευρώνων $n = 20$.



Σχήμα 4.4: Με τη βοήθεια μιας χρονοσειράς του V_m, με διάφορες τιμές του I_s, βρίσκουμε τη σχέση που συνδέει τη μέση τιμή V_{mean} του δυναμικού μεμβράνης, με το εξωτερικό ρεύμα I_s, βρίσκουμε, δηλαδή, μια αναλυτική καμπύλη $V_{mean}(I_s)$. Με αυτήν διορθώνουμε τις μέσες τιμές που προκύπτουν από το μοντέλο δικτύου.



Σχήμα 4.5: Χρονοσειρά του δυναμικού μεμβράνης V_m, διορθωμένη με βάση την καμπύλη $V_{mean}(I_s)$ του σχήματος 4.4 και χρήση του τύπου 4.8.



Σχήμα 4.6: Η εξάρτηση του κρίσιμου εκθέτη p_2 από την παράμετρο β.

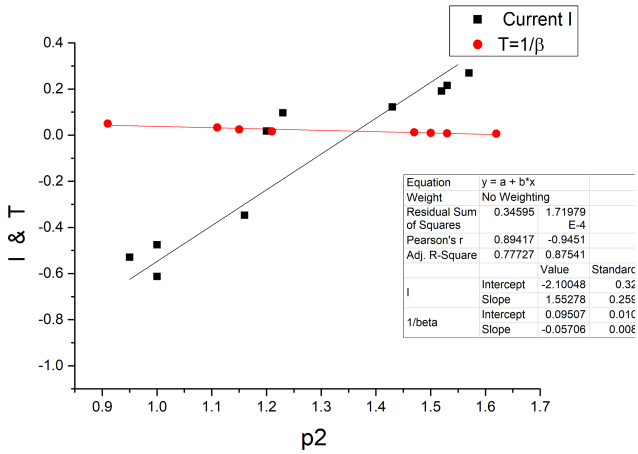
Το Νέο μοντέλο, όπως και το HH, δίνει χρονοσειρές που παρουσιάζουν κρισιμότητα, με τιμές που ικανοποιούν την απαίτηση της σχέσης 3.3,

$$p3 \to 0, \qquad 1 < p_2 < 2.$$

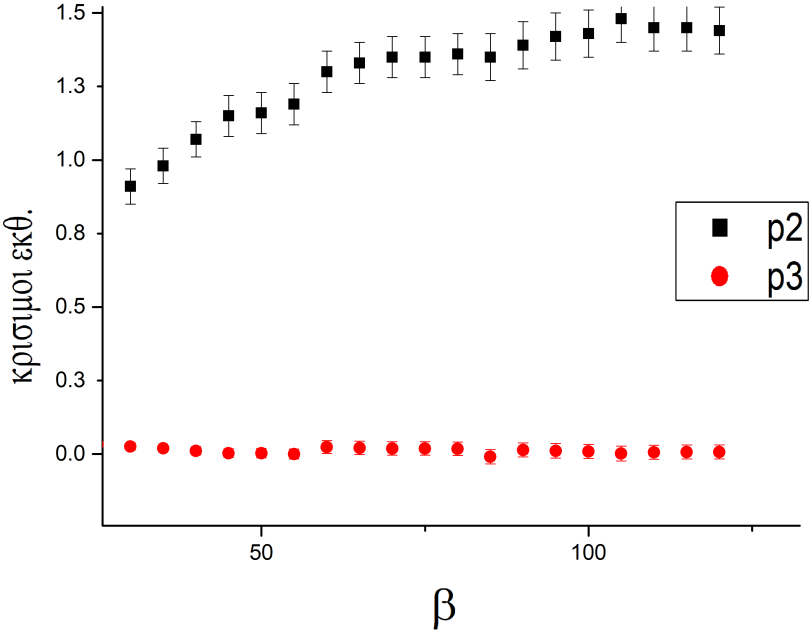
Όμως, εκείνο που υπάρχει ως **κέρδος σε σχέση με το μοντέλο HH**, είναι ότι τώρα **υπάρχει μια παράμετρος β, με την οποία μεταβάλεται η τιμή του** p_2: Στο σχήμα 4.6 βλέπουμε ότι το p_2 μπορεί να ξεκινήσει από πολύ χαμηλές τιμές κάτω από τη μονάδα, όπου δεν υπάρχει νόμος δύναμης, αλλά αντίθετα επικρατεί ο εκθετικός όρος της σχέσης 3.2 και έχουμε χαώδη συμπεριφορά του συστήματος, κάτι που συμβαδίζει με την ερμηνεία του β ως αντιστρόφου της θερμοκρασίας. Όμοια και για τις πολύ μεγάλες τιμές του β, όπου βλέπουμε ότι το p_2 φτάνει σε ένα πλατώ.

Για μια περιοχή του β, οι τιμές του p_2 που προκύπτουν από το Νέο μοντέλο, είναι κοντά σε αυτές των πειραματικών δεδομένων του σχήματος 3.16. Τουλάχιστον για την περιοχή αυτή, η παράμετρος β μπορεί να αντιστοιχηθεί με το εξωτερικό ρεύμα I_s, σε μια προσπάθεια να αποδωθεί η σχέση του με το p_2. Αυτό, με τον πιο απλό τρόπο μπορεί να γίνει αν για την εν λόγω περιοχή πάρουμε μια γραμική προσομοίωση του I ως προς το p_2, κάνουμε το ίδιο για το $1/\beta$, που το ταυτίζουμε με τη θερμοκρασία T, και έτσι μπορούμε τελικά να βρούμε μια σχέση που να συνδέει τα I και β (έχουμε κάνει δηλαδή μια βάθμιση μεταξύ των δύο μεγεθών, βλέπε και σχήμα 4.7).

Ενδεικτικά προκύπτει η γραμμική σχέση: $I = 0.48 - 27.19T$.



Σχήμα 4.7: Αφού βρούμε, για μια περιοχή τιμών του p_2, τις σχέσεις $I(p_2)$ και $T(p_2)$, βρίσκουμε τη σχέση που συνδέει I και T: $I = 0.48 - 27.19T$. Όπου $T = 1/\beta$.



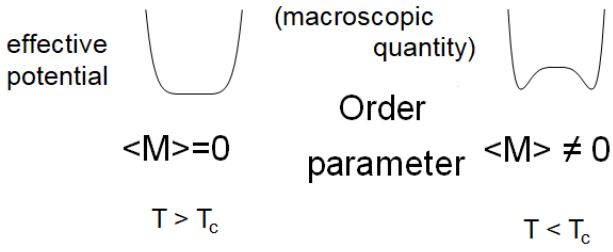
Σχήμα 4.8

Παράρτημα Α′

Κρισιμη συμπεριφορα.

Α′.1 Κρίσιμα συστήματα που επηρεάζονται από τη θερμοκρασία.

Κατά τη μετάβαση φάσης σε ένα θερμικό σύστημα [20–22]περνάμε από μια κατάσταση συμμετρίας για θερμοκρασίες πάνω από την κρίσιμη τιμή, $T > T_c$, στο αυθόρμητο σπάσιμο της συμμετρίας για θερμοκραίες κάτω από την κρίσιμη τιμή, $T < T_c$. Η θερμοκρασία είναι μία παράμετρος ελέγχου, ενώ η παράμετρος τάξης είναι ένα μακροσκοπικο μέγεθος άπειρου συστήματος, που μεταβαίνει από τιμή μηδέν σε μη μηδενικές τιμές, και συνδέεται με ένα ενεργό δυναμικό του συστήματος.



Σχήμα Α′.1

Ένα στάνταρ μοντέλο για τις συνεχείς μεταβάσεις φάσεις είναι το 3-D Ising μοντέλο, για το οποίο η χαμιλτονιανή είναι:

$$H = -J \sum_{<i,j>} \sigma_i \sigma_j - \mu h \sum_i \sigma_i \qquad \sigma_i = \pm 1 \qquad J > 0 \tag{Α′.1}$$

Η παράμετρος τάξης,$< M >$, όπου

$$< M >= \frac{1}{L^D} \sum_i \sigma_i \tag{Α′.2}$$

περναει, για $T = T_c$, από μηδενικες τιμές και κατάσταση συμμετρίας (παραμαγνητική κατάσταση), σε μη συμμετρική (σιδηρμαγνητική) κατάσταση όπου $< M >\neq 0$.

Στην κρίσιμη κατάσταση έχουμε τα εξής χαρακτηριστικα:

(α) Μεγάλου μήκους χωρικές συσχετίσεις των σπιν:
Άπειρο μήκος συσχέτισης correlation length και αυτό σημαίνει για το φυσικό σύστημα ότι υπάρχει συλλογική συμπεριφορά των σπιν και υπάρχουν διακυμάνσεις μεγάλου μήκους κύματος ενώ ακολουθούν νόμο δύναμης μεγέθη όπως τα:

$$\xi \propto |t|^{-\nu}, \qquad x \propto |t|^{-\gamma}, \qquad < M > \propto h^{1/\delta}, \tag{Α′.3}$$

όπου $t = (T - T_c)/T_c$. Σε αυτή τη φάση το σύστημα παρουσιάζει αυτοομοιότητα και συστάδες (ζλυστερς) όπου εμφανίζεται φράκταλ γεωμετρία.

(β) Μεγάλου μήκους χρονικές συσχετίσεις της μέσης μαγνήτησης $< M >$:
Άπειρος χρόνος αυτοσυσχέτισης (ανυπαρξία χαρακτηριστικού χρόνου), που σημαίνει αυτοόμοιες διακυμάνσεις στις χρονοσειρές και για την κρίσιμη επιβράδυνση: $\tau \propto \xi^z$.

Για το ενεργό δυναμικό ισχύει:

$$Z = \int dM e^{-\Omega V_{eff}(M)}, \qquad \text{όπου για } T = T_c, \qquad V_{eff} \propto M^{\delta+1}. \tag{Α′.4}$$

Στην κρίσιμη κατάσταση οι διακυμάνσεις του M είναι τέτοιες που για την πυκνότητα πιθανότητας και την συνάρτηση επιμερισμού μπορούμε να γράψουμε:

$$\rho(M) = \frac{e^{-cM^{\delta+1}}}{Z}, \qquad Z = \int dM e^{-cM^{\delta+1}}, \tag{Α′.5}$$

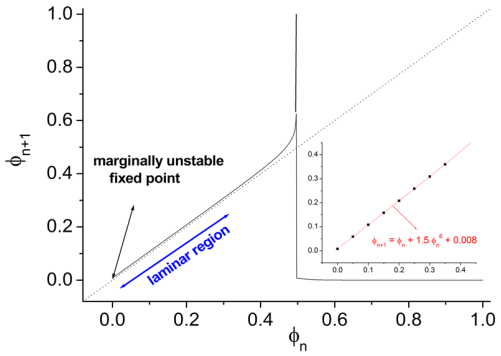
Για το 3-D Ising μοντέλο είναι $\delta = 5$.

Α′.2 Κρίσιμη απεικόνηση.

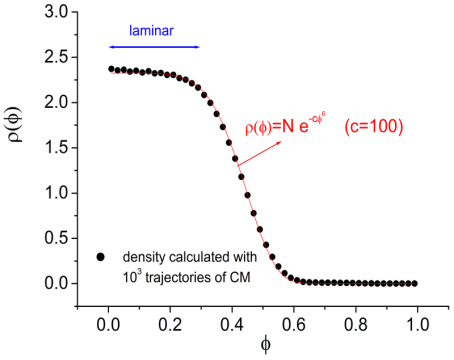
Η κεντρική ιδέα πίσω από την Κρίσιμη απεικόνηση είναι να ερμηνευθεί η πυκνότητα πιθανότητας $\rho(M)$ ως μια αναλοίωτη πυκνοτητα μίας μη γραμμικής χαοτικής $1-D$ απεικόνησης $f(M)$.

Δηλαδή, να αναζητηθεί μια $f(M)$ για την οποία $M_{n+1} = f(M_n)$ και με τέτοιο τρόπο που η πυκνότητα πιθανότητας να παραμένει αναλοίωτη. Εάν λυθεί το αντίστροφο του προβλήματος Frobenius-Perron, θα έχουμε τη δυναμική στο χώρο της παραμέτρου τάξης.
Ορίζοντας $\phi = |M|/M_{max}$ καταλήγει κανείς στη σχέση:

$$\phi_{n+1} = \phi_n + u\phi_n^{\delta+1} + e \tag{Α′.6}$$



Σχήμα Α′.2: Δυναμικό μεμβράνης με προσθήκη γκαουσιανού θορύβου για ρεύμα $I_s = 7\mu A/cm^2$



Σχήμα Α′.3: Δυναμικό μεμβράνης με προσθήκη γκαουσιανού θορύβου για ρεύμα $I_s = 6\mu A/cm^2$

Α′.3 Η διαλειπτότητα των διακυμάνσεων της παραμέτρου τάξης.

Η παγκοσμιότητα της δυναμικής του ϕ είναι ότι είναι οριακά ασταθές (marginally unstable) στο σημείο $\phi = 0$ και παρουσιάζει διαλειπτότητα κοντά στο $\phi = 0$:

$$\phi_{n+1} = \phi_n + u\phi_n^{\delta+1}. \tag{Α′.7}$$

Ιδιότητες χωρίς παγκοσμιότητα είναι ότι μπορεί να ξεφύγει από την ευρύτερη περιοχή του σταθερού σημείου, άρα να υπάρχει θόρυβος, να έχουμε δηλαδή στοχαστικές διαδικασίες στη δυναμική:

$$\phi_{n+1} = \phi_n + u\phi_n^{\delta+1} + \epsilon_n mod 1, \tag{Α′.8}$$

όπου ϵ_n τυχαίος αριθμός στο $[0, \epsilon_{max}]$.

Η παγκοσμιότητα της κατανομής του Laminar Length. Για την απεικόνιση $\phi_{n+1} = \phi_n + u\phi_n^z$ η κατανομή του Laminar Length είναι ανάλογη με

$$P(L) \propto L^{-\frac{z}{z-1}},$$

όπου για θερμικά κρίσιμα συστήματα $z = \delta + 1$. Εάν περιληφθούν και επιδράσεις του πεπερασμένου μεγέθους του συστήματος και δυναμική θορύβου, τότε

$$P(L) \propto L^{-p_2} \cdot e^{-p_3 L}, \qquad p_2 = 1 + \frac{1}{\delta}, \qquad p_3 \text{ εκθέτης χωρίς παγκοσμιότητα} \tag{Α′.9}$$

Ο κρίσιμος εκθετης p_2 βασίζεται σε στατιστική συμεριφορά και είναι σταθερός απέναντι στο θόρυβο, μπορεί να επεκταθεί σε μη θερμικα συστήματα, υπολογίζεται εύκολα απο πειραματικές χρονοσειρές και ταξινομεί τη δυναμική κρίσιμων διακυμάνσεων σε τάξεις παγκοσμιότητας.

Παράρτημα Β′

Η μεθοδος MCF και ευρεση του εκθετη p_2.

Αφού πάρουμε τη χρονοσειρά του V_m, είτε με το μοντέλο HH, είτε με το μοντέλο δικτύου, κάνουμε την απαραίτητη ανάλυση για να βρούμε τα Laminar Lengths, δηλαδή τους χρόνους συνεχόμενης παραμονής του V_m εντός επιλεγμένου από εμάς κατάλληλου διατήματος, $[V_{min}, V_{max}]$. Κατόπιν κάνουμε το ιστόγραμμα αυτών των χρόνων και προσομοιώσουμε το αποτέλεσμα με μια μη γραμμική καμπύλη της μορφής

$$A \cdot e^{-p_3 \cdot L} \cdot L^{-p_2}$$

Εύρεση της περιοχής Laminar.
Η περιοχή Laminar βρίσκεται εμπειρικά και με δοκιμή. Είναι μια περιοχή εντός της οποίας προσδοκούμε το Laminar Length να ακολουθεί νόμο δύναμης.

Για το σκοπό αυτό ακολουθούμε τη **μέθοδο MCF**[1].

- Κάνουμε ένα ιστόγραμμα των τιμών του δυναμικού V_m.
- βρίσκουμε την μέγιστη τιμή του ιστογράμματος,$V_{frequent}$, και ορίζουμε γύρω από αυτήν μια περιοχή εντός της οποίας να αναμένουμε την εκδήλωση κρισιμότητας, δηλαδή ότι το Laminar Length ακολουθεί νόμο δύναμης: $A \cdot L^{-p_2}$.
- Εφαρμόζουμε έναν αλγόριθμο με τον οποίο βρίσκουμε το ιστόγραμμα των Laminar Lengths.
- κάνουμε fitting με καμπύλη της μορφής

  $$A \cdot e^{-p_3 \cdot L} \cdot L^{-p_2} \tag{Β′.1}$$

  και βρίσκουμε τους εκθέτες p_2, p_3.
- Στον κώδικα "Ορισμός περιοχής Laminar και ιστόγραμμα του Laminar Length" παίρνουμε 10 δοκιμαστικές τέτοιες περιοχές. Αν δεν καταφέρουμε να βρούμε τιμές

  $$p_3 \to 0, \qquad 1 < p_2 < 2$$

  ξανατρέχουμε τον κώδικα για νέα διαστήματα. Πρακτικά οι χαμηλότερες τιμές p_3 που βρίσκαμε ήταν περίπου 0.02.

[1]Για τον αναγνώστη που επιθυμεί γίνεται εμφανής από τους κώδικες στο Παράρτημα Γ′ στις παραγράφους, "Ορισμός περιοχής Laminar και ιστόγραμμα του Laminar Length" και "Συνάρτηση Frequency που δίνει το ιστόγραμμα των Laminar Lengths".

Παράρτημα Γ′

Κωδικες

Κώδικας Matlab για τη χρονοσειρά V_m, με μοντέλο HH και μέθοδο Euler.

```
%%%
```

```
%are in (ms). if T2>t_final the second pulse is not applied
I_on1=7;
%time stepfor integration in milliseconds

rng('shuffle')
%Integration by Euler's method
%computations for t<0 establish initial conditions at t=0.
for t=t_initial:dt:t_final;

    if t==t_initial+16000*dt; I_ext=I_on1; end %turns on external
       current at t=T1


       %alpha parameters in H-H model

        alpha(1)=(10-V)/(100*(exp((10-V)/10)-1));%K-n
         alpha(2)=(25-V)/(10*(exp((25-V)/10)-1));%Na-m
         alpha(3)=0.07*exp(-V/20);%Na-h

        %beta parameters
        beta(1)=0.125*exp(-V/80);%*beta(1);
         beta(2)=4*exp(-V/18);%*beta(2);
         beta(3)=1/(exp((30-V)/10)+1);%*beta(3);

         %time constants (msec) and asymptotc values
         tau=1./(alpha+beta);
         x_0=alpha.*tau;


         %Euler integration
          x=(1-dt./tau).*x+dt./tau.*x_0;

         %conductance calculations
         gnmh(1)=g(1)*x(1)^4;
         gnmh(2)=g(2)*x(2)^3*x(3);
         gnmh(3)=g(3);

         %membrane voltage update
         I=gnmh.*(V-E);
         %Define a normal  random number, with s=0.5*sqrt(dt)
        R=0.5*(sqrt(dt))*randn;
        %Finding      V(t+dt)
         V=V+dt*(I_ext-sum(I))+R;

         %ploting records
         if t>=0;
              t_rec=t_rec+1;
              x_plot(t_rec)=t;
              y_plot(t_rec)=V;
             G(t_rec,1)=gnmh(1);%GK
             G(t_rec,2)=gnmh(2);%GNa

```

```
82                  aK_plot(t_rec)=alpha(1);
83                  aNam_plot(t_rec)=alpha(2);
84                   bK_plot(t_rec)=beta(1);
85                  bNam_plot(t_rec)=beta(2);
86                  aNah_plot(t_rec)=alpha(3);
87                  bNah_plot(t_rec)=beta(3);
88
89                  tau1_plot(t_rec)=tau(1);
90                  tau2_plot(t_rec)=tau(2);
91                  tau3_plot(t_rec)=tau(3);
92
93                  n_plot(t_rec)=x(1);
94                   m_plot(t_rec)=x(2);
95                    h_plot(t_rec)=x(3);
96
97                  R_plot(t_rec)=R;
98
99                   I_plot(t_rec)=I_ext;
100
101    end
102
103
104 end
105
106
107
108 %%%%%%%%%%%%%  .....PLOTS.....PLOTS.....PLOTS
        .....PLOTS..%%%%%%%%%%%%%%
109
110
111 %%%%%%%%%%%.....VOLTAGE of
112 %%%%%%%%%%%%.....MEMBRANE.....and.....
        CONDUCTIVITIES.....%%%%%%%%%%%
113 p1= figure(1);
114 plot(x_plot,y_plot);xlabel('Time(ms)');ylabel('Relative Membrane
        Voltage(mV)');
115 p2=figure(2);
116 plot(x_plot,G); xlabel('Time(ms)');ylabel('Conductance(ms/cm^2)');
117 %%%%%%%%   .....RANDOM....NUMBERS.....%%%%%%%%%%%
118 p3=figure(3);
119 plot(x_plot,R_plot); xlabel('Time(ms)');ylabel('R');
120
121 %%%%%%%.....RATES...   ...a,b.....%%%%%%%%%%
122 p4=figure(4);
123 plot(y_plot,aK_plot,y_plot,bK_plot); xlabel('V_m, membrane potential
        ');ylabel('\alpha_n, \beta_n');
124 p5=figure(5);
125 plot(y_plot,aNam_plot,y_plot,bNam_plot); xlabel('V_m, membrane
        potential');ylabel('\alpha_{m}, \beta_{m}');
126 p6=figure(6);
127 plot(y_plot,aNah_plot,y_plot,bNah_plot); xlabel('V_m, membrane
        potential');ylabel('\alpha_h, \beta_h');
```

```
128
129 p7=figure(7);
130 plot(x_plot,aK_plot,x_plot,bK_plot); xlabel('time (ms)');ylabel('\
    alpha_n, \beta_n');
131 p8=figure(8);
132 plot(x_plot,aNam_plot,x_plot,bNam_plot); xlabel('time (ms)');ylabel(
    '\alpha_{m}, \beta_{m}');
133 p9=figure(9);
134 plot(x_plot,aNah_plot,x_plot,bNah_plot); xlabel('time (ms)');ylabel(
    '\alpha_h, \beta_h');
135
136 %%%%%%%%%.....Posibilities.....n,m,h.....%%%%%%%%%%
137 p10=figure(10);
138 plot(x_plot,n_plot,x_plot,m_plot,x_plot,h_plot); xlabel('time (ms)')
    ;ylabel('n, m,h');
139
140 %%%%%% .....CURRENT.....%%%%%%%
141 p11=figure(11);
142 plot(x_plot,I_plot)
143
144
145
146
147 %%%%%%%%%%.....Histogram V_m.....%%%%%%%%
148 nbins1=70;
149 p12=figure(12);
150 hist(y_plot,nbins1);
151
152 nbins2=1000;
153 p22=figure(22);
154 hist(y_plot,nbins2);
```

Κώδικας **Fortran** για τη χρονοσειρά V_m, με μοντέλο δικτύου νευρώνων.

```
1       program neurons3
2       implicit real*8(a-h,o-z)
3       parameter(itmax=300000, neunum=20)
4       dimension T(500,500),x(500),Fl(500),F(500000)
5       real rin,rv
6
7       open(8,file='F3b0p4.dat')
8       open(9,file='F3b0p4lam.dat')
9
10      do im=1,47
11          call random_number(rin)
12      enddo
13
14 !      beta=0.425    beta critical
```

```
15          beta=40.d0
16
17          n=neunum
18          exci=0.8d0
19          kw=3
20
21          xcmp=0.02d0
22          dxcmp=0.001d0
23          xcmm=-0.08d0
24          dxcmm=0.004d0
25
26          flow=-0.4d0
27          fhigh=0.d0
28
29  !       Matrix T
30          do i=1,n
31                do j=i+1,n
32                 call random_number(rv)
33                 if(dble(rv).lt.0.5d0)then
34                    T(i,j)=1.d0
35                 else
36                    T(i,j)=0.d0
37                 endif
38              enddo
39          enddo
40
41          do i=1,n
42              do j=1,i
43                 if(i.eq.j) then
44                    T(i,j)=0.d0
45                 else
46                    T(i,j)=T(j,i)
47                 endif
48              enddo
49          enddo
50
51  !       initial state of neurons
52          do i=1,n
53              call random_number(rv)
54  !            print*,rv
55  !            read(*,*)
56              if(dble(rv).lt.exci) then
57                 call gausran(rv)
58                 x(i)=xcmp+dble(rv)*dxcmp
59              else
60                 call gausran(rv)
61                 x(i)=xcmm+dble(rv)*dxcmm
62              endif
63          enddo
64
65
66  !       time evolution of membrane potential Vm
```

```
67
68          it=0
69  1       it=it+1
70
71          do k=1,n
72
73              Fl(k)=0.d0
74              do kj=1,n
75                  Fl(k)=Fl(k)+T(k,kj)*x(kj)
76              enddo
77
78              if(x(k).gt.0.d0) then
79                  Pr=1.d0/(1.d0+dexp(beta*Fl(k)))
80                  call random_number(rv)
81                  if(dble(rv).lt.Pr) then
82                      call gausran(rv)
83                      x(k)=x(k)+dble(rv)*dxcmp
84                  else
85                      call gausran(rv)
86                      x(k)=xcmm+dble(rv)*dxcmm
87                  endif
88              else
89                  Pr=1.d0/(1.d0+dexp(-beta*Fl(k)))
90                  call random_number(rv)
91                  if(dble(rv).lt.Pr) then
92                      call gausran(rv)
93                      x(k)=xcmp+dble(rv)*dxcmp
94                  else
95                      call gausran(rv)
96                      x(k)=x(k)+dble(rv)*dxcmm
97                  endif
98              endif
99
100             F(it)=0.d0
101             do nj=1,n
102                 F(it)=F(it)+T(k,nj)*x(nj)
103             enddo
104              if(k.eq.kw) write(8,15) it,F(it)
105         enddo
106
107         if(it.lt.itmax) goto 1
108
109 !       Laminar distribution
110
111         lam=0
112         do is=1,itmax
113             if(F(is).gt.flow.and.F(is).le.fhigh)then
114                 lam=lam+1
115             else
116                 if(lam.gt.0) write(9,16) lam
117                 lam=0
118             endif
```

```
119         enddo
120
121 15      format(3x,i8,4x,f14.6)
122 16      format(4x,i8)
123
124         close(8)
125         close(9)
126
127         stop
128         end
129
130         subroutine gausran(rg)
131         implicit real*8(a-h,o-z)
132         real r,rx,ry,rg
133
134         r=1.0
135         do while (r.ge.1.0)
136            call random_number(rx)
137            call random_number(ry)
138            rx=2.0*rx-1.0
139            ry=2.0*ry-1.0
140            r=rx*rx+ry*ry
141         enddo
142         rg=sqrt((-2.0*log(r))/r)
143         return
144         end
```

Ορισμός περιοχής Laminar και ιστόγραμμα του Laminar Length.

```
1  V2=y_plot;                                                    % Changes
       variable name from y_plot to V2
2  nbinsV2=5000;                                                 % histogramm
       with V2
3  p22=figure(22);
4  hist(V2,nbinsV2);
5  [H,xout]=hist(V2,nbinsV2);
6  [maxY index] =max(hist(V2,nbinsV2))   %Finds max of histogram and
       the index where max is
7  MaxX = xout(index)                                            % the V2 value
       corresponding to index of max of histogramm   :=   V_frequent
8
9
10
11 %%%%%%%%%.....We chose 10  intervals around MaxX:   [MaxX-e,MaxX+e
       ]
12 %%%%%%%%%%%.....1.....%%%%%%%%%%%%
13 e11= 1.25;
14 e12=1.25;
```

```
15 A1= V2>MaxX-e11 & V2<MaxX+e12;                                    % create a
     column matrix A==  1, if V_min<Vm<Vmax,  and  0 otherwise
16 A1=A1';

     %we getr the transpose of A
17 %%%F=Frequency===Laminar Lengths Histogram=== Histogram  of # of
     continuous  times we find      V_min<Vm<Vmax
18 F1=Frequency(A1);                                                 %we call
     function Frequency
19 FF1=F1(1:39)'                                                     %We get
     the Transpose of first 39 elements of F
20
21
22 %%%%%%%%%%%.............2.........%%%%%%%%%%%
23
24 e21=0.7;
25 e22=0.8;
26 A2= V2>MaxX-e21 & V2<MaxX+e22;                                     %
     create a column matrix A==  1, if V_min<Vm<Vmax,  and  0
     otherwise
27 A2=A2';
28 %%%F=Frequency===Laminar Lengths Histogram=== Histogram  of # of
     continuous  times we find      V_min<Vm<Vmax
29 F2=Frequency(A2);                                                 %we call
     function Frequency
30 FF2=F2(1:39)'                                                     %We get
      the Transpose of first 39 elements of F
31
32
33 %%%%%%%%%%%.............3.............%%%%%%%%
34 e31=0.5;
35 e32=0.5;
36 A3= V2>MaxX-e31 & V2<MaxX+e32;                                    % create a
     column matrix A==  1, if V_min<Vm<Vmax,  and  0 otherwise
37 A3=A3';
38 %%%%F=Frequency===Laminar Lengths Histogram=== Histogram  of # of
     continuous  times we find      V_min<Vm<Vmax
39
40 F3=Frequency(A3);                                                 %we call
     function Frequency
41 FF3=F3(1:39)'                                                     %We get
     the Transpose of first 39 elements of F
42
43
44 %%%%%%%%%%.........4.........%%%%%%%%%%
45 e41= 0.4;
46 e42=0.4;
47 A4= V2>MaxX-e41 & V2<MaxX+e42;                                    % create a
      column matrix A==  1, if V_min<Vm<Vmax,  and  0 otherwise
48 A4=A4';
49
```

```
%%%%F=Frequency===Laminar Lengths Histogram=== Histogram of # of continuous times we find V_min<Vm<Vmax
F4=Frequency(A4);                                          %we call function Frequency
FF4=F4(1:39)'                                              %We get the Transpose of first 39 elements of F


%%%%%%%%%%%.....5.....%%%%%%%%%%

e51=0.35;
e52=0.35;
A5= V2>MaxX-e51 & V2<MaxX+e52;          % create a column matrix A == 1, if V_min<Vm<Vmax, and 0 otherwise
A5=A5';
%%%%F=Frequency===Laminar Lengths Histogram=== Histogram of # of continuous times we find V_min<Vm<Vmax

F5=Frequency(A5);                                          %we call function Frequency
FF5=F5(1:39)'                                              %We get the Transpose of first 39 elements of F


%%%%%%%%%%%.....6.....%%%%%%%%
e61=0.3;
e62=0.3;
A6= V2>MaxX-e61 & V2<MaxX+e62;                             % create a column matrix A== 1, if V_min<Vm<Vmax, and 0 otherwise
A6=A6';
%%%%F=Frequency===Laminar Lengths Histogram=== Histogram of # of continuous times we find V_min<Vm<Vmax

F6=Frequency(A6);                                          %we call function Frequency
FF6=F6(1:39)'                                              %We get the Transpose of first 39 elements of F


%%%%%%%%%%%.....7.....%%%%%%%%
e71=0.25;
e72=0.25;
A7= V2>MaxX-e71 & V2<MaxX+e72;                             % create a column matrix A== 1, if V_min<Vm<Vmax, and 0 otherwise
A7=A7';
%%%%F=Frequency===Laminar Lengths Histogram=== Histogram of # of continuous times we find V_min<Vm<Vmax
F7=Frequency(A7);                                          %we call function Frequency
FF7=F7(1:39)'                                              %We get the Transpose of first 39 elements of F

```

```
87
88 %%%%%%%%%%.....8.....%%%%%%%%%%
89 e81= 0.2;
90 e82=0.2;
91 A8= V2>MaxX-e81 & V2<MaxX+e82;                    % create a
     column matrix A== 1, if V_min<Vm<Vmax, and 0 otherwise
92 A8=A8';
93
94 %%%F=Frequency===Laminar Lengths Histogram=== Histogram of # of
     continuous times we find V_min<Vm<Vmax
95 F8=Frequency(A8);                                 %we call
     function Frequency
96 FF8=F8(1:39)'                                     %We get
      the Transpose of first 39 elements of F
97
98
99 %%%%%%%%%%.....9.....%%%%%%%%%%
100
101 e91=0.15;
102 e92=0.15;
103 A9= V2>MaxX-e91 & V2<MaxX+e92;          % create a column matrix A
     == 1, if V_min<Vm<Vmax, and 0 otherwise
104 A9=A9';
105 %%%F=Frequency===Laminar Lengths Histogram=== Histogram of # of
     continuous times we find V_min<Vm<Vmax
106 F9=Frequency(A9);                                 %we call
     function Frequency
107 FF9=F9(1:39)'                                    %We get
     the Transpose of first 39 elements of F
108
109
110 %%%%%%%%%%.....10.....%%%%%%%%
111 e101=0.1;
112 e102=0.1;
113 A10= V2>MaxX-e101 & V2<MaxX+e102;                 % create
     a column matrix A== 1, if V_min<Vm<Vmax, and 0 otherwise
114 A10=A10';
115 %%%F=Frequency===Laminar Lengths Histogram=== Histogram of # of
     continuous times we find V_min<Vm<Vmax
116 F10=Frequency(A10);                               %we call
     function Frequency
117 FF10=F10(1:39)'                                   %We get
     the Transpose of first 39 elements of F
```

Συνάρτηση **Frequency** που δίνει το ιστόγραμμα των **Laminar Lengths.**

```
1 function F = Frequency(A)
2 F = zeros(1,numel(A));
```

```
Dt = 0;

for ii = 1:numel(A)
    if A(ii) == 1
        Dt = Dt + 1;
    else
        if Dt ~= 0
            F(Dt) = F(Dt) + 1;
            Dt = 0;
        else
            continue;
        end
    end
end
if A(end) == 1
    F(Dt) = F(Dt) + 1;
end
end
```

Βιβλιογραφία

[1] P. Srikanth, V. N. Lagomarsino, C. R. Muratore, S.C. Ryu, A. He, W.M. Taylor, C. Zhou, M. Arellano, T. L. Young-Pearse, Shared effects of DISC1 disruption and elevated WNT signaling in human cerebral organoids, Translational Psychiatry **8**, 77 (2018)

[2] Michael L. S., Christine A. D., Stephen E. R., Burm B., Matthew R. P., Peter F. Hopkins, Paul D. D., Samuel P. B., William H. R., "Ultralow power artificial synapses using nanotextured magnetic Josephson junctions", Science Advances 26 Jan 2018: Vol. 4, no. 1

[3] Boyn, S., Grollier J., Lecerf G. Xu B., Locatelli N., Fusil S.,Girod S., Carr?t?ro C., Garcia K., Xavier S. Tomas J., Bellaiche L. Bibes M., Barth?l?my A., Sa?ghi S., Garcia V., "Learning through ferroelectric domain dynamics in solid-state synapses", Nature Communications vol.8, 14736 (2017).

[4] Byrne, John; Roberts, James, From Molecules to Networks. (California: Academic Press, 2004).

[5] Helmut Kettenmann and Bruce R. Ransom, "Neuroglia", *Third Edition* (Oxford University Press, 2012).

[6] Kandel E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M., "Principles of Neural Science", *4th Edition* (McGraw-Hill, New York, 2000).

[7] Kandel E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M., "Neuroepist'hmh ai sumperifor'a ", (Panepisthmiak'es Ekd'oseis Kr'hths, Hr'akleio, 1999).

[8] Martini A.,Frederic E. "Anatomy and Physiology", (Rex Bookstore, Inc., 2007).

[9] Foster, M., Sherrington, C.S., Textbook of Physiology, volume 3 (7th ed.). London: Macmillan. p. 929(1897).

[10] Elias, Lorin J.; Saucier, Deborah M., "Neuropsychology: Clinical and Experimental Foundations.", (Boston: Pearson/Allyn & Bacon 2006).

[11] Carlson, N. R., "Physiology of Behavior", *9th Edition* (Boston, MA: Pearson Education, 2007).

[12] Hille, B., "Ion Channels of Excitable Membranes", *3rd Edition* (Sunderland, Mass: Sinauer Associates, Inc., 2001)).

[13] Hormuzdi SG, Filippov MA, Mitropoulou G, Monyer H, Bruzzone R , "Electrical synapses: a dynamic signaling system that shapes the activity of neuronal networks", Biochim. Biophys. Acta. **1662**,(1-2): 113-37

[14] Alberts et al., "Molecular Biology of the Cell.", *4th Edition* (Garland Publishing, 2002)).

[15] Guyton, A. C., John E. H., "Textbook of medical physiology", *10th Edition* (W.B. Saunders Company, 2000)).

[16] Wells R.B., "Biological Signal Processing", .

[17] Petesron J.K., "Calculus for Cognitive Scientists", (Springer Science, 2002).

[18] Hodgkin AL, Huxley AF. "A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve". The Journal of Physiology. 117 (4): 500-44.(August 1952)

[19] Efstratios K. Kosmidis, Yiannis F. Contoyiannis, Costas Papatheodoropoulos, Fotios K. Diakonos. Traits of criticality in membrane potential fluctuations of pyramidal neurons in the CA1 region of rat hippocampus. Submitted to: European Journal of Neuroscience.

[20] Contoyiannis, Y.F., Diakonos, F.K., Criticality and intermittency in the order parameter space. Phys. Lett. A, textbf268, 286-292 (2000).

[21] Contoyiannis, Y.F., Diakonos, F.K., Malakis, A. , Intermittent dynamics of critical fluctuations. Phys. Rev. Lett., 89, 035701 (2002).

[22] Contoyiannis, Y.F., Diakonos, F.K., Papaefthimiou, C., Theophilidis, G. Criticality in the relaxation phase of a spontaneously contracting atria isolated from a frog'As heart. Phys. Rev. Lett. textbf93, 098101.(2004).