

# بررسی دینامیکی سلول عصبی

محمد رضا رزوان، سمیه یاسمن

## چکیده

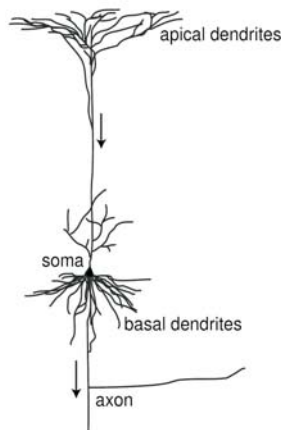
مطالعه نورون به عنوان یکی از مهم‌ترین انواع سلول‌های بدن هر موجود زنده همواره مورد توجه دانشمندان بوده است. در بین همه رویکردهایی که در این راستا وجود دارد، برخی از ریاضیدانان، نورون را به عنوان یک سیستم دینامیکی غیرخطی در نظر می‌گیرند و با استفاده از ابزار سیستم‌های دینامیکی مثل انشعاب، فرآیندهای تصادفی و ... تلاش می‌کنند رفتارهای متفاوت مشاهده شده از نورون در آزمایشگاه را توجیه کنند. یکی از مقبول‌ترین الگوهای نرونی، الگوی Hodgkin-Huxley است. در این مقاله ابتدا این الگو را معرفی می‌کنیم، سپس تعریف ریاضی دقیقی از تحریک‌پذیری ارائه می‌دهیم. در ادامه، با ساده‌تر کردن الگو و تبدیل آن به بعدهای دو و سه و با استفاده از این تعریف ریاضی و نظریه انشعاب، انواع جهش‌های پتانسیلی مشاهده شده در نورون را توجیه می‌کنیم. در پایان نیز، یکی از رفتارهای پیچیده‌تر نورون یعنی شکفتن و یکی از مفاهیم موجود در سیستم عصبی یعنی آستانه را با استفاده از مفهوم تحریک‌پذیری تحلیل و بررسی می‌کنیم.

کلمات کلیدی: سلول عصبی؛ انشعاب؛ تحریک‌پذیری؛ شکفتن.

## ۱. مقدمه

با یک نگاه کلی به ارگانیزم بدن یک موجود زنده، متوجه می‌شویم که گرچه تعداد نورون‌ها در مقایسه با سایر سلول‌ها بسیار کم است، اما آن‌ها مهم‌ترین و تأثیرگذارترین نوع سلول‌ها هستند. به همین دلیل، مطالعه نورون همواره مورد توجه دانشمندان بوده است. وظیفه اصلی نورون‌ها دریافت، هدایت و انتقال پیام‌ها (سیگنال‌ها) است. با وجود تفاوت نورون‌ها از لحاظ شکل و اندازه، از لحاظ

ساختاری شبیه هم هستند. یک نورون معمولی از سه قسمت تشکیل شده است: ۱- بدنه سلولی که شامل هسته و برخی از عناصر داخل سلول است. ۲- شاخه‌های دندریت که به شکل شاخه شاخه (درختی) از بدنه سلولی خارج شده‌اند. آن‌ها سیگنال‌های رسیده از سایر نورون‌ها را دریافت می‌کنند. ۳- آکسون که سیگنال‌های خروجی را از بدنه سلولی می‌گیرد و به نورون‌های دیگر منتقل می‌کند.



شکل ۱: اجزای نورون

در محیط خارج و داخل سلول، به‌طور عمده یون‌های  $Ca^{2+}$  و  $Cl^-$ ،  $Na^+$ ،  $K^+$  و  $A^-$  وجود دارند. اما میزان تجمع آن‌ها در داخل و خارج سلول متفاوت است، به‌عنوان مثال، در داخل سلول، تجمع یون‌های  $K^+$  و  $A^-$  بیشتر از خارج و در خارج سلول، تجمع یون‌های  $Na^+$  و  $Ca^{2+}$  و  $Cl^-$  بیشتر از داخل است. غشاء سلول، از دو لایه چربی تشکیل شده و در بین آن‌ها نیز تعدادی ملکول پروتئین، جاگذاری شده است. این ملکول‌ها، منافذی را در غشاء شکل می‌دهند و از طریق همین منافذ، یون‌ها می‌توانند بین خارج و داخل سلول، رفت و آمد کنند. به این منافذ، کانال‌های یونی<sup>۱</sup> گفته می‌شود [5]. معمولاً هر کدام از این کانال‌ها، نوع خاصی از یون‌ها را از خود عبور می‌دهند. بعضی از این کانال‌ها، همیشه باز هستند و یون‌ها بین آن‌ها جریان دارند. به چنین جریانی، جریان تراوشی<sup>۲</sup> گفته می‌شود. اما در حالت کلی کانال‌ها معمولاً بسته هستند و باز شدن آن‌ها بستگی به عواملی مثل پتانسیل غشاء، میزان یون‌های کلسیم داخل سلول و ... دارد. کانال مخصوص عبور یک نوع یون را در نظر بگیرید. پتانسیلی را که در آن جریان گذرا از کانال صفر است، پتانسیل تعادل یون یا پتانسیل نرنست<sup>۳</sup> می‌نامند. در حالت کلی، جریانی که در هر لحظه از کانال یونی خارج می‌شود، مضربی است از تفاوت پتانسیل تعادل یون ( $E_{ion}$ ) و پتانسیل غشاء ( $V$ ). به عبارت دیگر  $I_{ion} = g_{ion}(V - E_{ion})$  که در آن  $g_{ion}$  رسانایی<sup>۴</sup> کانال برای آن یون می‌باشد.

1) Ion Channels 2) Leak Current 3) Nernst 4) Conductance

اگر  $g_{ion}$  همیشه ثابت باشد، جریان  $I$  را جریان اهمی<sup>۱</sup> یا تراوشی می نامند. اما در حالت کلی  $g_{ion}$  متغیر است و ممکن است به عواملی مثل پتانسیل غشاء بستگی داشته باشد. متغیر بودن  $g_{ion}$ ، نقش مهمی در تولید پتانسیل عمل ایفا می کند. برای توصیف نحوه عملکرد کانال های یونی، معمولاً دو نوع دریچه فعال سازی<sup>۲</sup> و غیرفعال سازی<sup>۳</sup> برای آن ها در نظر می گیرند و این دریچه ها هستند که باز و بسته بودن کانال را کنترل می کنند [1]. به عبارت دیگر با افزایش پتانسیل غشاء، دریچه های فعال سازی به تدریج باز و دریچه های غیرفعال سازی به تدریج بسته می شوند. اگر کانالی دریچه غیرفعال سازی نداشته باشد، جریان پایا<sup>۴</sup> و در غیر این صورت، جریان ناپایا (گذرا)<sup>۵</sup> تولید می کند. دریچه ها به عوامل مختلفی حساس هستند مثل پتانسیل غشاء و میزان تجمع یون های کلسیم در داخل سلول ([11] و [12]).

در شیوه ای که برای الگوسازی دینامیک کانال های حساس به ولتاژ، توسط Hodgkin و Huxley پیشنهاد شد، به هر یک از انواع این دریچه ها متغیری که مقدار آن متعلق به بازه  $[0, 1]$  است، نسبت می دهند. احتمال باز بودن یک دریچه فعال سازی، با حرف  $m$  (اگر کانال های  $K^+$  و  $Cl^-$  مد نظر باشند، با  $n$ ) و احتمال باز بودن یک دریچه غیرفعال سازی، با حرف  $h$  نشان داده می شود. بنابراین  $0 \leq m, n, h \leq 1$ . فرض کنیم یک کانال،  $a$  دریچه فعال سازی و  $b$  دریچه غیرفعال سازی داشته باشد. اگر جمعیتی از این کانال ها داشته باشیم، سهم کانال های باز در این جمعیت برابر است با  $p = m^a h^b$ . حال، جمعیتی از کانال ها را در نظر بگیرید. جریانی که از آن ها می گذرد، از رابطه  $I = \bar{g}p(V - E)$  به دست می آید که در آن،  $\bar{g}$  بیشترین مقدار رسانایی کانال ها،  $E$  پتانسیل معکوس<sup>۶</sup> (پتانسیلی که در آن حالت، جهت جریان یونی معکوس می شود) و  $p$  میانگین سهم کانال هایی است که باز هستند.

Hodgkin و Huxley، با مطالعه آکسون نورو نوعی ماهی مرکب، دریافته اند که به طور عمده، سه نوع جریان یونی در این نورو وجود دارد: ۱- جریان پایای یون های  $K^+$ . ۲- جریان گذرای یون های  $Na^+$ . ۳- جریان اهمی یا تراوشی، که به طور عمده از یون های  $Cl^-$  تشکیل شده است. بر این اساس، Hodgkin و Huxley در سال ۱۹۵۲ الگویی برای فعالیت نورو ارائه دادند [6]. الگوی Hodgkin-Huxley یک معادله دیفرانسیلی معمولی چهار متغیره است و متغیرهای موجود در آن، شامل ولتاژ غشاء و متغیرهای دریچه ای کانال های سدیم و پتاسیم است. در این الگو، فرض شده است که کانال سدیم سه دریچه فعال سازی و یک دریچه غیرفعال سازی و کانال پتاسیم چهار دریچه فعال سازی دارد. این الگو به صورت زیر است:

1) Ohmic Current                      2) Activation Gate                      3) Inactivation Gate  
4) Persistent Current    5) Transient Current    6) Inverse Potential

$$c\dot{V} = I - \bar{g}_K n^4 (V - E_K) - \bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) - g_L (V - E_L),$$

$$\dot{m} = (m_\infty(V) - m) / \tau_m(V),$$

$$\dot{h} = (h_\infty(V) - h) / \tau_h(V),$$

$$\dot{n} = (n_\infty(V) - n) / \tau_n(V).$$

که در آن  $m_\infty(V)$  و  $h_\infty(V)$  و  $n_\infty(V)$  مقدار نهایی  $m$ ،  $h$  و  $n$  به ازای هر مقدار  $V$  است و  $\tau_m(V)$ ،  $\tau_h(V)$  و  $\tau_n(V)$  زمان رسیدن این متغیرها به این مقدار می باشد. نقطه در بالای نمادها، نشان دهنده مشتق زمانی آن متغیر است.

سیگنال هایی که توسط دندریت ها دریافت می شوند، پتانسیل گلوگاه آکسونی<sup>۱</sup> را تغییر می دهند. بعضی از کانال های مخصوص عبور سدیم در این قسمت، به تغییرات ولتاژ حساس هستند. اگر پتانسیل غشاء، از یک مقدار خاص فراتر رود، این دسته از کانال های  $Na^+$  باز می شوند. به دلیل این که میزان تجمع یون های  $Na^+$  در خارج سلول، بیشتر از داخل آن است، این یون ها به داخل سلول سرازیر می شوند و همین مسأله باعث می شود پتانسیل غشاء به سرعت افزایش یابد و نوروپتانسیل عمل<sup>۲</sup> تولید کند. اما بزرگی پتانسیل عمل، با مقدار تغییر پتانسیل ایجاد شده توسط محرک، قابل مقایسه نیست و بزرگتر از آن است. در همین حال، به دلیل افزایش پتانسیل غشاء، کانال های مخصوص عبور پتاسیم نیز با سرعت کمتری شروع به باز شدن می کنند. بعد از مدتی، دریچه های غیرفعال سازی کانال های سدیم باعث بسته شدن آن ها می شوند. ولی جریان پتاسیم، همچنان ادامه پیدا می کند و باعث می شود پتانسیل غشاء، بیشتر از این بالا نرود و کاهش پیدا کند و حتی ممکن است پتانسیل غشاء از پتانسیل حالت استراحت و خاموشی نوروپتانسیل نیز پایین تر رود<sup>۳</sup>. این کاهش پتانسیل تا جایی ادامه پیدا می کند که کانال های پتاسیم مجدداً بسته شود. پتانسیل عمل تولید شده با همین فرآیند در طول آکسون منتشر می شود. یک دوره باز آرایشی<sup>۴</sup> نیز در فرآیند تولید پتانسیل عمل وجود دارد تا وضعیت نوروپتانسیل را به وضعیت اولیه برگرداند، یعنی پتانسیل غشاء به پتانسیل استراحت بازگردد. در طول این دوره که معمولاً حدود دو میلی ثانیه طول می کشد، جریان تراوشی وجود دارد. همچنین عمل پمپاژ نیز مخصوص این دوره است. در طول عمل پمپاژ، یون های سدیم و پتاسیم به ترتیب به خارج و داخل سلول پمپ می شوند. در این دوره، نوروپتانسیل عمل دیگری تولید نمی کند. در این رابطه، این سؤالات مطرح است: اصولاً چرا نوروپتانسیل خاصیتی دارد؟ چرا در بعضی موارد، جهش های پتانسیلی متناوب برای نوروپتانسیل اتفاق می افتد؟ در این حالت، چرا گاهی شکل و نوع این جهش ها متفاوت است؟

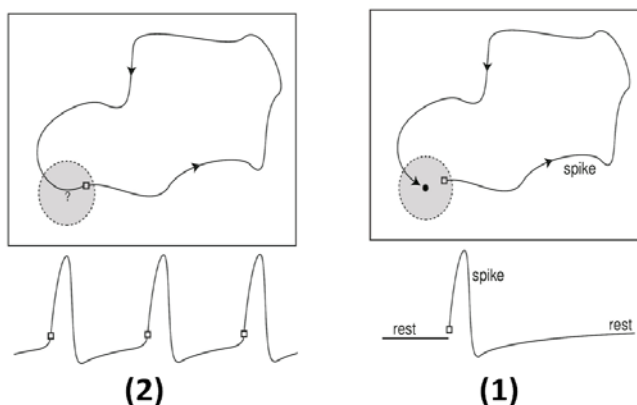
## ۲. تحریک پذیری

در آزمایش ها می بینیم که نوروپتانسیل در پاسخ به بعضی محرک های خاص، از حالت خاموشی خارج شده و پتانسیل عمل تولید می کند، یعنی پتانسیل غشاء، یک تغییر ناگهانی بسیار زیاد را در مقایسه با

1) Axon Hillock 2) Action Potential 3) Hyperpolarization 4) Refractory Period

محرک اولیه، تجربه می‌کند. چنین پدیده‌ای تحریک‌پذیری نورون نامیده می‌شود. یک توجیه متداول این است که شاید، چنین پدیده‌ای و تفاوت‌های مشاهده شده در آن، به دلیل جریان‌های یونی متفاوتی است که در هر الگو می‌بینیم. اگر این مطلب درست است، چرا الگوهایی وجود دارند که با وجود جریان‌های یونی متفاوت، رفتار کاملاً مشابه دارند و در مقابل، الگوهایی هستند که با جریان‌های یونی کاملاً مشابه، رفتاری کاملاً متفاوت بروز می‌دهند؟ [8] توجیه متداول دیگر از تحریک‌پذیری این است که هر نورون یک آستانه دارد. اگر پس از ورود محرک، هنوز پتانسیل غشاء کمتر از مقدار آستانه باشد، نورون تأثیر قابل توجهی روی آن نمی‌گذارد و مجدداً به وضعیت استراحت باز می‌گردد. اما اگر تغییر پتانسیل ایجاد شده به وسیله محرک، بیشتر از آستانه باشد، این تغییر پتانسیل، توسط خود نورون تقویت و تشدید می‌شود و در نهایت یک جهش پتانسیلی برای نورون اتفاق می‌افتد که بزرگی آن قابل مقایسه با تغییر پتانسیل ایجاد شده توسط محرک نیست. اما چنین تعریفی، جامع نیست، زیرا الگوهای نورونی وجود دارند که نه تنها آستانه مشخصی ندارند، بلکه پس از ورود محرک، پتانسیل غشاء فقط شروع به نوسان‌هایی با دامنه کوچک می‌کند. در هر کدام از توجیه‌های فوق برخی موارد استثناء وجود دارد که نمی‌توان از این توجیه‌ها برای توصیف آن‌ها استفاده کرد. بنابراین به دنبال یک تعریف ریاضی هستیم تا بتوان همه اتفاقات مشاهده شده در نورون را با آن تعبیر کرد.

فرض کنیم  $x$  نقطه تعادل پایدار یک سیستم دینامیکی باشد. این سیستم را تحریک‌پذیر گوئیم اگر نقطه‌ای در یک همسایگی کوچک  $x$  یافت شود که مدار جواب با شروع از این نقطه، از همسایگی خارج شود و پس از طی یک مسیر طولانی دوباره به نقطه  $x$  بازگردد (شکل ۱.۲).



شکل ۲: (۱) تحریک‌پذیری، (۲) برای نقطه تعادل متناظر با خاموشی نورون چه اتفاقی می‌افتد که در اثر آن نورون شروع به جهش‌های پتانسیلی متناوب می‌کند؟  
 اما این تعریف نیز ابهام‌هایی دارد. در این تعریف، هیچ فرضی بر روی میدان برداری گذاشته

نمی‌شود و تغییرات میدان برداری نیز در این تعریف، مد نظر نیست. سؤالی که پاسخ به آن بسیار اساسی است، این است که با ورود محرک، چه اتفاقی برای سیستم می‌افتد که منجر به چنین رفتارهایی می‌شود؟ برای مثال، وقتی نرون در پاسخ به یک محرک شروع به جهش‌های پتانسیلی متناوب می‌کند، ما نمی‌دانیم چه اتفاقی برای  $x_0$  افتاده است. آیا به‌طور کلی از بین رفته است و یا فقط پایداری‌اش را از دست داده است؟ (شکل ۲.۲) همچنین ویژگی‌های این جهش‌های پتانسیلی نیز متفاوت است و با این تعریف نمی‌توان ملاکی برای تمایز آن‌ها معرفی کرد. بنابراین تلاش می‌کنیم تا تعریف ریاضی دقیق‌تری از تحریک‌پذیری ارائه کنیم.

فرض کنید  $\Phi^t(x)$  شار متناظر با سیستم  $\dot{x} = f(x)$  باشد  $f \in C^1(E)$  و  $E$  زیرمجموعه‌ای باز  $\mathbb{R}^n$  (است). دنباله  $\{x = x_0, x_1, \dots, x_n = x'; t_0, \dots, t_n\}$  را یک  $\epsilon$ -زنجیر از  $x$  به  $x'$  می‌نامیم هرگاه  $|x_{i+1} - \Phi^{t_i}(x_i)| < \epsilon$  و  $t_i \geq 1$  برای  $i = 0, \dots, n-1$ .

سیستم  $\dot{x} = f(x)$  را که در آن  $f \in C^1(E)$   $E$  زیرمجموعه‌ای باز  $\mathbb{R}^n$  (است) و  $x_0 \in E$  در نظر بگیریم. در [9] ثابت شده است که اگر یک  $\epsilon$ -زنجیر از  $x_0$  به  $x_0$  وجود داشته باشد، آن‌گاه  $\delta > 0$  و تابع  $g$  موجود است به‌قسمی که  $\|f - g\|_1 < \delta$  و سیستم  $\dot{x} = g(x)$  یک مدار تناوبی گذرنده از  $x_0$  دارد. از این مطلب برای دست یافتن به تعبیر ریاضی تحریک‌پذیری استفاده خواهیم کرد.

به یک نرون یک پالس آنی از جریان وارد می‌کنیم. اگر تغییر پتانسیل ایجاد شده توسط محرک به‌وسیله نرون تقویت شود، پتانسیل افزایش می‌یابد و در نتیجه یک پتانسیل عمل تولید می‌شود. پس از مدتی، پتانسیل کاهش می‌یابد و به مقدار  $V_{rest}$  باز می‌گردد. فرض کنید  $x_0$  نقطه متناظر با خاموشی نرون باشد. در نتیجه با ورود یک محرک خاص، توانسته‌ایم یک  $\epsilon$ -زنجیر از  $x_0$  به  $x_0$  ایجاد کنیم. طبق گزاره فوق، این سیستم نزدیک سیستمی است که یک مدار تناوبی گذرا از  $x_0$  دارد. بنابراین، می‌توان سیستم توصیف‌کننده دینامیک نرون را به گونه‌ای (مثلاً با تغییر پارامترهای سیستم) تبدیل به سیستمی کرد که در آن یک مدار تناوبی وجود دارد. بنابراین سیستم، نزدیک یک انشعاب است به طوری که سیستم حاصل از انشعاب، یک مدار تناوبی پایدار دارد. اکنون می‌توانیم تعریف ریاضی دقیق‌تری از تحریک‌پذیری ارائه کنیم:

تحریک‌پذیری نرون به این معناست که سیستم توصیف‌کننده دینامیک نرون نزدیک یک انشعاب باشد به طوری که در اثر آن انشعاب، سیستم جذب یک مدار تناوبی پایدار شود.

با این تعریف، ما توانسته‌ایم آنچه را که در یک نرون اتفاق می‌افتد به صورت ریاضی بیان کنیم. اما باید توجه داشته باشیم که لزوماً هر رفتاری که از الگوی ریاضی نرون به‌عنوان یک سیستم دینامیکی می‌بینیم، در نرون قابل تعبیر نمی‌باشد و نمی‌توان معادلی برای آن یافت.

برای بررسی الگوی Hodgkin-Huxley، معمولاً بُعد الگو را به دو و سه کاهش می‌دهند. برای بررسی و تحلیل دقیق‌تر رفتار نرون و خصوصیات متمایز جهش‌های پتانسیلی نیز می‌توان آن‌ها را با استفاده از نوع انشعابی که سیستم توصیف‌کننده دینامیک نرون نزدیک آن است، بررسی کرد.

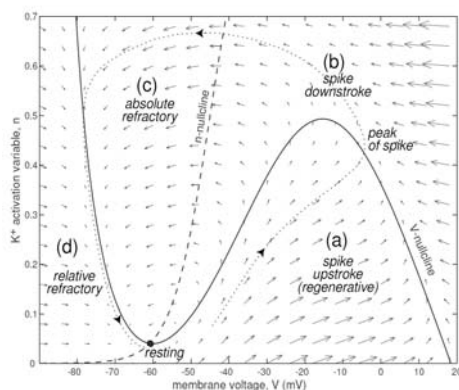
از آنجا که انشعاب‌های با نقص بُعد<sup>۱</sup> یک، انشعاب‌های عمومی‌تری هستند، ما توجه‌مان را به این گونه انشعاب‌ها معطوف می‌کنیم. از طرفی، انشعاب‌هایی را باید مورد بررسی قرار دهیم که در اثر آن‌ها یا یک مدار تناوبی پایدار ظاهر شود و یا این که سیستم جذب یک مدار تناوبی پایدار شود. از میان انشعاب‌های با نقص بُعد یک در صفحه، فقط چهار نوع انشعاب با این خصوصیت وجود دارند: زین - گره<sup>۲</sup>، زین - گره روی دور ناورد<sup>۳</sup>، آب‌بحرانی آندرونوف - هوپف<sup>۴</sup> و زیربحرانی آندرونوف - هوپف<sup>۵</sup>. در ادامه، با ارائه مثال‌هایی از بُعد پایین‌تر الگوی Hodgkin-Huxley، یعنی الگوی  $I_{Na,P} + I_K$ ، رفتار سیستم را در حالتی که نزدیک به هر یک از این انشعاب‌ها است، بررسی می‌کنیم.

فرض کنیم در الگوی Hodgkin-Huxley، کانال‌های سدیم درجه غیرفعال‌سازی ندارند و کانال‌های پتاسیم تنها یک درجه فعال‌سازی دارند. همچنین فرض کنیم متغیر فعال‌سازی  $m$ ، تغییراتی بسیار سریع‌تر از متغیر  $n$  داشته باشد و  $m(V) \approx m_{\infty}(V)$ . با این فرض‌ها، مدل به صورت زیر در می‌آید:

$$c\dot{V} = I - I_L - g_{Na}m_{\infty}(V)(V - E_{Na}) - g_Kn(V - E_K),$$

$$\dot{n} = (n_{\infty}(V) - n)/(\tau(V)).$$

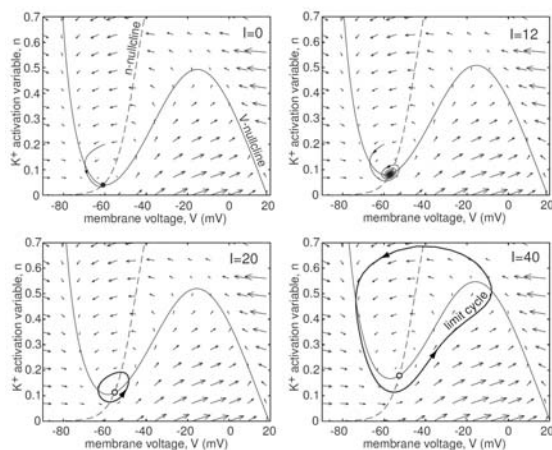
حالت اول: فرض کنیم جریان  $K^+$ ، آستانه پایینی داشته باشد، یعنی با یک تغییر کوچک در پتانسیل، جریان  $K^+$  فعال می‌شود. در این حالت، شکل دو منحنی پوچی<sup>۱</sup> سیستم فوق، به صورت شکل ۳ است.



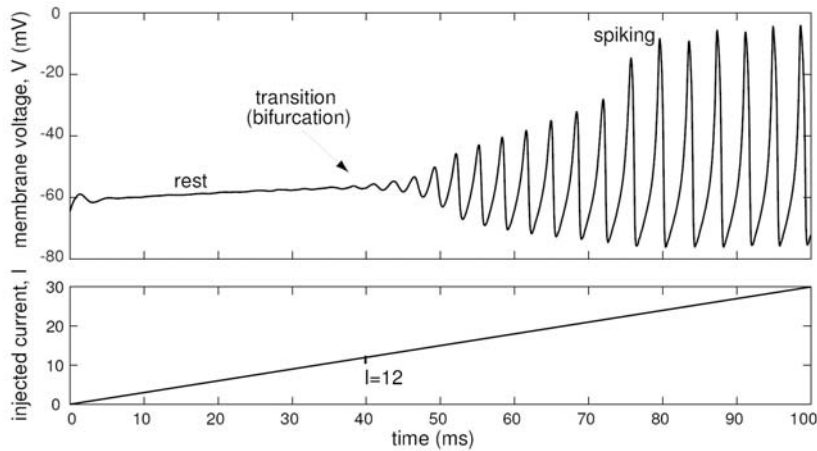
شکل ۳: مدل  $I_{Na,P} + I_K$  با پارامترهای  $E_{Na} = 60mV$ ،  $g_L = 8$ ،  $g_{Na} = 20$ ،  $g_K = 10$  و  $E_L = -78mV$ ،  $E_K = -90mV$  و همچنین برای  $m_{\infty}(V)$  و  $k = 15$ ،  $I = 0$ ،  $c = 1$  و  $V_{\frac{1}{2}} = -45$  و  $k = 5$ ،  $\tau(V) = 1$ ،  $n_{\infty}(V)$  و  $V_{\frac{1}{2}} = -20$

1) Codimension 2) Saddle-node 3) Saddle-node on Invariant Circle 4) Supercritical Andronov-Hopf 5) Subcritical A-H 6) Nullcline

این سیستم، فقط یک نقطه بحرانی پایدار دارد که متناظر با  $V_{rest}$  است. جهت میدان برداری مشخص می‌کند که در کدام نواحی، نوروں قابلیت جهش پتانسیلی دارد. به عنوان مثال، اگر با ورود یک محرک وضعیت سیستم در ناحیه (a) قرار گیرد، یک پتانسیل عمل برای نوروں اتفاق می‌افتد. یکی از مدارهای متناظر با جهش پتانسیلی در شکل ۳ نشان داده شده است. مشاهده می‌شود که جهش‌های پتانسیلی، لزوماً بزرگی ثابتی ندارند و این سیستم می‌تواند جهش‌های پتانسیلی در اندازه‌های مختلف داشته باشد. برای  $I$  های کوچک، تنها نقطه بحرانی سیستم، پایدار و از نوع کانون است. اما وقتی مقدار  $I$  از  $12 = I$  می‌گذرد، این نقطه، به آرامی پایداری‌اش را از دست می‌دهد و یک مدار حدی جاذب کوچک متولد می‌شود. به عبارت دیگر، سیستم در  $I = 12$  انشعاب ابربحرانی را تجربه می‌کند. پس از وقوع انشعاب، چون وضعیت سیستم در دامنه جاذب مدار تناوبی است، سیستم از حالت خاموشی خارج و جذب مدار تناوبی می‌شود و شروع به جهش‌های پتانسیلی متناوب می‌کند. با افزایش  $I$ ، بزرگی این مدار حدی، به مرور بیشتر می‌شود. در نتیجه، در ابتدا، بزرگی این جهش‌ها کم است ولی با بزرگتر شدن مدار تناوبی، بزرگی این جهش‌های پتانسیلی نیز افزایش می‌یابد. اتفاقی که برای سیستم می‌افتد، در شکل ۴ نشان داده شده است و نتیجه‌ای که در آزمایش‌ها دیده می‌شود، به صورت شکل ۵ است.

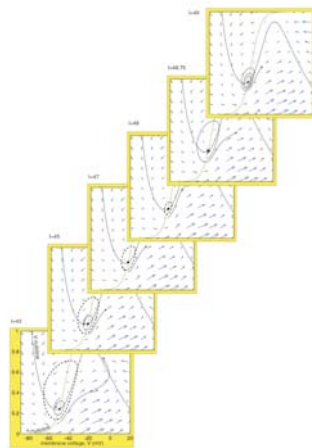


شکل ۴: در مدل  $I_{Na,P} + I_K$  هنگامی که جریان  $K^+$  آستانه پایین دارد، در  $I = 12$  انشعاب ابربحرانی اتفاق می‌افتد.



شکل ۵: نتیجه آزمایش در حالتی که جریان  $K^+$  آستانه پایین دارد و سیستم انشعاب ابربحرانی را تجربه می کند.

حالت دوم: در الگوی  $I_{Na,P} + I_K$  پارامترها را طوری انتخاب می کنیم که هم سیستم دارای دو وضعیت پایدار<sup>۱</sup> باشد و هم یک مدار حدی ناپایدار (دافع) حول نقطه جاذب وجود داشته باشد.

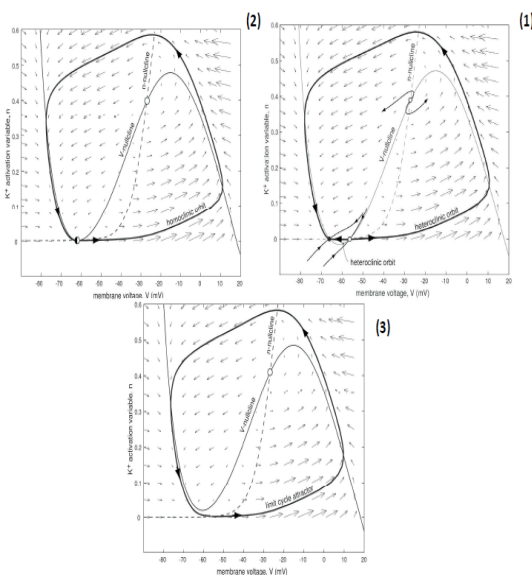


شکل ۶: انشعاب زیربحرانی در الگوی  $I_{Na,P} + I_K$ . با افزایش  $I$ ، مدار تناوبی ناپایدار در نقطه تعادل جمع می شود و آن را ناپایدار می کند. پارامترها مشابه شکل ۴ است، به جز  $g_{Na} = g_K = 4$  و  $g_L = 1$  و برای تابع فعال سازی  $Na^+$   $(m(V))$ ،  $V_p = -30$  و  $K = 7$ .

1) Bistable

با افزایش  $I$  این مدار ناپایدار، کوچک و کوچکتر می‌شود تا جایی که در  $I = 48/75$  به‌طور کامل در نقطه بحرانی جمع می‌شود و آن را ناپایدار می‌کند [8]. در واقع، در اینجا انشعاب زیربحرانی اتفاق می‌افتد و به این ترتیب، تعداد وضعیت‌های پایدار سیستم از دو تا به یکی تبدیل می‌شود و تنها وضعیت پایدار آن، همان مدار حدی پایدار است. بنابراین همه مدارهای جواب به سمت این مدار جذب می‌شوند. البته با توجه به جهت میدان برداری در اطراف نقطه بحرانی، بزرگی جهش‌های پتانسیلی در ابتدا کم است و به تدریج افزایش می‌یابد و بعد از مدتی، برابر با بزرگی این مدار پایدار، خواهد شد.

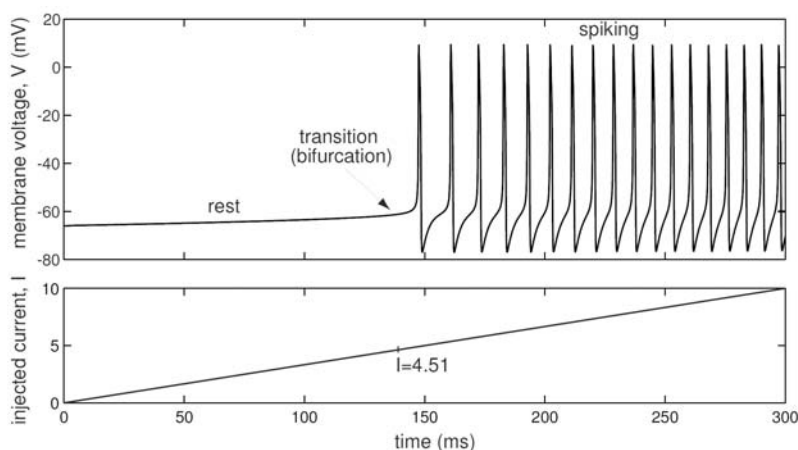
حالت سوم: حال فرض کنید در الگوی  $I_{Na,P} + I_K$ ، جریان  $K^+$  آستانه بالا دارد، یعنی در اثر تغییر خیلی کوچک در پتانسیل غشاء، مقدار متغیر فعال‌سازی  $n$  تقریباً ثابت می‌ماند. فرض کنید به سیستم جریان پیوسته  $I$  را که به آرامی افزایش می‌یابد، وارد می‌کنیم. برای مقادیر کوچک و بسیار نزدیک به صفر  $I$ ، منحنی‌های پوچی  $V$  و  $n$  سه محل تقاطع دارند که یکی از آن‌ها پایدار و متناظر با حالت استراحت است و دو تای دیگر زینی و دافع هستند (شکل ۷.۱).



شکل ۷: (۱) رفتار الگوی  $I_{Na,P} + I_K$  در حالتی که  $I_K$  آستانه بالا دارد و جریان ورودی  $I$  کوچک است. پارامترها مشابه شکل ۴ هستند به جز  $E_L = -80 mV$  و برای  $n_\infty(V)$ ،  $V_p = -25$ . (۲) رفتار مدل برای  $I = 4/5$ . (۳) هنگامی که جریان ورودی از  $I = 4/51$  می‌گذرد، انشعاب SNIC در سیستم اتفاق می‌افتد و یک مدار تناوبی ظاهر می‌شود.

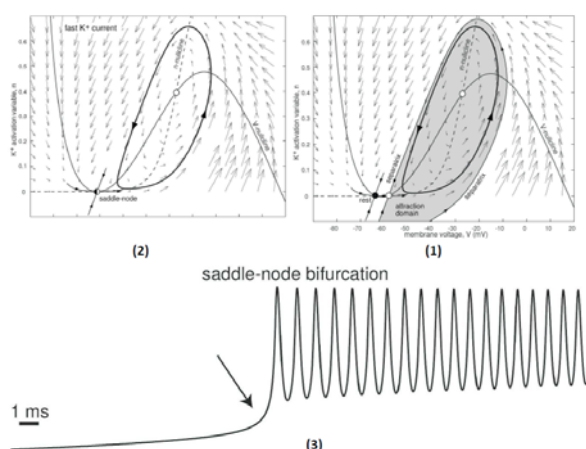
1) Monostable

هر قدر  $I$  افزایش یابد، شکل  $n_{\infty}(V)$  تغییر نمی‌کند، اما منحنی پوچی  $V$  به اندازه  $I$  به سمت بالا تغییر مکان می‌دهد. در نتیجه، دو نقطهٔ زینی و جاذب (دو نقطه بحرانی سمت چپ) به هم نزدیک‌تر می‌شوند، تا جایی که برای  $I = 4/51$  تبدیل به یک نقطهٔ زین - گره می‌شوند که از یک سمت جاذب و از سمت دیگر دافع است و در نتیجه مدار هتروکلینیک شکل ۷.۱) تبدیل به مدار هموکلینیک شکل ۷.۲) خواهد شد. این مدار هموکلینیک را می‌توان به عنوان یک مدار حدی تناوبی با دورهٔ تناوب بینهایت در نظر گرفت و در واقع، این مدار متناظر با یک جهش پتانسیلی است. اما برای  $I > 4/51$ ، نقطهٔ زین - گره به طور کامل از بین می‌رود و مدار هموکلینیک، تبدیل به یک مدار حدی تناوبی می‌شود و سیستم در  $I = 4/51$  انشعاب SNIC را تجربه می‌کند [8] (شکل ۷.۳)). به این ترتیب نورون از خاموشی درمی‌آید و شروع به جهش‌های پتانسیلی متناوب می‌کند. با توجه به جهت میدان برداری، بزرگی و دورهٔ تناوب این جهش‌ها ثابت و برابر با بزرگی و دورهٔ تناوب مدار حدی تناوبی است.



شکل ۸: رفتار مشاهده شده از الگوی  $I_{Na,P} + I_K$  به ازای مقادیر مختلف  $I$ . پارامترها همانند شکل ۷ هستند.

حالت چهارم: فرض کنید الگوی  $I_{Na,P} + I_K$  جریان سریع و با آستانهٔ بالای  $K^+$  داشته باشد، یعنی ثابت زمانی جریان  $K^+$  بسیار کوچک باشد. فرض کنیم  $\tau(V) = 0/152$ . در این حالت، رفتار جواب‌های این الگو به صورت شکل ۹.۱) است.



شکل ۹: (۱) رفتار الگوی  $I_{Na,P} + I_K$  در حالتی که جریان  $K^+$  سریع و با آستانه بالا باشد. (۲) با افزایش  $I$  انشعاب زین - گره در سیستم اتفاق می افتد. (۳) وقتی در سیستم انشعاب زین - گره اتفاق می افتد، فرکانس و بزرگی جهش‌ها تقریباً ثابت است.

با افزایش  $I$ ، دو نقطه بحرانی سمت چپ به هم نزدیک‌تر می‌شوند و برای مقداری از  $I$  تبدیل به یک نقطه زین - گره می‌شود. رفتار جواب‌ها در این مقدار  $I$  به صورت شکل ۹.۲ است. بعد از گذشتن  $I$  از این مقدار، نقطه تعادل نیز از بین می‌رود و سیستم فقط یک مدار حدی تناوبی جاذب خواهد داشت. بنابراین سیستم از وضعیت خاموشی خارج می‌شود و شروع به جهش‌های پتانسیلی می‌کند [8]. البته، به دلیل این که میدان برداری، حتی مدتی بعد از از بین رفتن نقطه بحرانی، کوچک و نزدیک به صفر است، اولین جهش پتانسیلی با کمی تأخیر اتفاق می‌افتد ولی بزرگی این جهش‌ها و فرکانس آن‌ها تقریباً ثابت است (شکل ۹.۳).

تفاوت در سرعت تغییرات  $m$ ، در ابتدا تأثیری روی رفتار سیستم نمی‌گذارد، زیرا آستانه جریان  $K^+$  بالاست. در نتیجه یک محرک ورودی مناسب، باعث فعال شدن جریان  $Na^+$  و در نتیجه افزایش پتانسیل غشاء می‌شود و در نهایت، پتانسیل عمل تولید می‌شود. اگر تغییرات  $n$  سریع باشد، جریان  $K^+$  به سرعت فعال و باعث کاهش پتانسیل غشاء می‌شود. اما این جریان، به همان سرعتی که فعال می‌شود، با کاهش پتانسیل، به همان سرعت نیز غیرفعال خواهد شد. این ویژگی، باعث می‌شود قبل از این که نورون به  $V_{rest}$  بازگردد، جریان  $K^+$  قطع شده و جریان جزئی  $I_{Na+}$  ( $0 < m < 1$ ) مجدداً پتانسیل غشاء را بالا ببرد و منجر به تولید یک پتانسیل عمل دیگر شود.

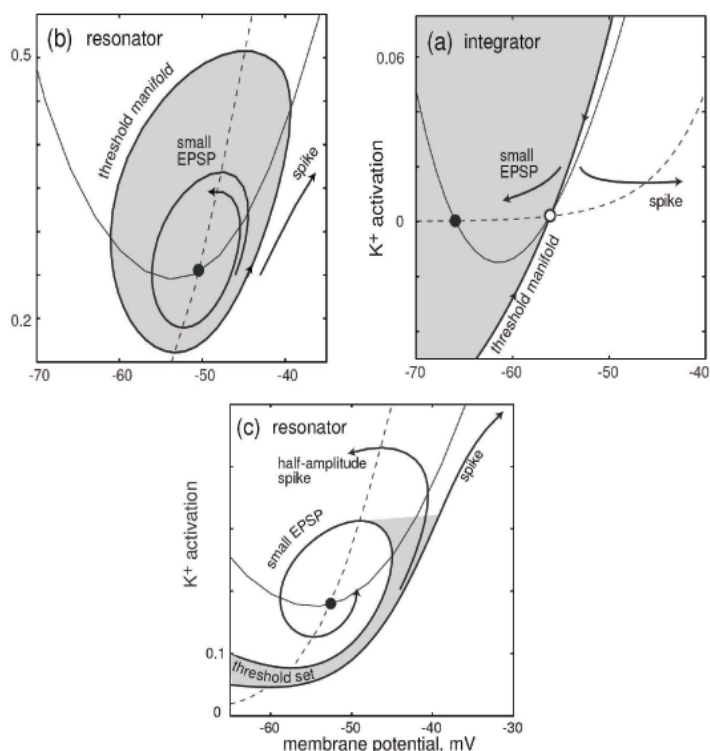
### ۳. آستانه

اگر پالس‌هایی به سیستم وارد کنیم به طوری که در اثر آن، پتانسیل غشاء از یک مقدار ثابت (مثلاً  $V^*$ ) بزرگتر شود، یک جهش پتانسیلی بزرگ که به آن پتانسیل عمل اطلاق می‌شود برای نورون اتفاق می‌افتد، اما اگر پس از ورود محرک همچنان پتانسیل کمتر از  $V^*$  باشد، این تغییر پتانسیل توسط نورون تقویت نمی‌شود و سیستم احتمالاً یک جهش پتانسیلی بسیار کوچک را تجربه می‌کند و مجدداً پتانسیل غشاء به  $V_{rest}$  بازمی‌گردد. به  $V^*$ ، آستانه<sup>۱</sup> گفته می‌شود.

برای پیدا کردن مقدار آستانه،  $V^*$ ، به نورون پالس‌هایی از جریان و با بزرگی‌های مختلف وارد می‌کنیم و بزرگی جهش پتانسیلی اتفاق افتاده را اندازه می‌گیریم. مقدار آستانه برابر است با حداکثر پتانسیلی که اگر پتانسیل غشاء از آن بیشتر نشود جهش‌های پتانسیلی کوچک (و نه پتانسیل عمل) تولید می‌شود. اما منظور از پتانسیل عمل در این تعریف چیست؟ به عبارت دیگر، بزرگی یک جهش پتانسیلی باید چه مقدار باشد تا به آن پتانسیل عمل گفته شود؟ البته این تعریف اشکال‌های دیگری نیز دارد. مثلاً اگر هر جهش پتانسیلی که حداقل  $20\text{ mV}$  از  $V_{rest}$  بیشتر است را پتانسیل عمل بنامیم، هنوز هم یافتن مقدار آستانه با این تعریف کار سختی است. واقعیت این است که مقدار آستانه در هر لحظه بستگی به رفتار قبلی نورون دارد. مثلاً اگر نورون به تازگی پتانسیل عمل تولید کرده باشد و در دوره بازآرایی باشد، حتی پالس‌های جریان بسیار بزرگ هم نمی‌توانند نورون را وادار به جهش پتانسیلی کنند. در مقابل، ممکن است پس از تولید پتانسیل عمل توسط نورون، پتانسیل غشاء حتی از  $V_{rest}$  نیز پایین‌تر رفته باشد و این مساله می‌تواند منجر به تولید یک پتانسیل عمل دیگر شود بدون این‌که پالس دیگری از جریان به آن وارد شود. حتی گاهی اوقات اگر با یک پالس جریان آنی، پتانسیل غشاء را از  $V_{rest}$  نیز پایین‌تر بیاوریم، نورون یک پتانسیل عمل تولید می‌کند. می‌بینیم که در هر یک از این حالات، این تعریف آستانه هیچ کاربردی ندارد. بنابراین این تعریف، چندان به دردخور نیست.

اولین بار، فیتز‌هیو<sup>۲</sup> در سال ۱۹۵۵ [4]، با استفاده از آنالیز هندسی الگوهای نورونی مشخص کرد که آستانه اگر وجود داشته باشد، یک نقطه نیست بلکه یک خمینه است. در اینجا سعی می‌کنیم با استفاده از الگوی  $I_{Na,P} + I_K$ ، تعریف وی را از آستانه شرح دهیم. فرض کنیم در این الگو، پارامترها به گونه‌ای انتخاب شده باشند که سیستم بتواند انشعاب زین – گره یا SNIC را تجربه کند [8] (شکل ۱۰.۱۰(a)).

1) Threshold 2) FitzHugh



شکل ۱۰: خمینه آستانه در الگوی  $I_{Na,p} + I_K$ . (a) پارامترها مشابه شکل ۷ هستند. (b) پارامترها مشابه شکل ۷ هستند و  $I = 45$ . (c) مجموعه آستانه در حالتی که پارامترها مشابه شکل ۳ است و  $I = 10$ .

در این حالت، سیستم حتماً یک نقطه زینی دارد و خمینه پایدار این نقطه که از دو مدار تشکیل شده است، همان خمینه آستانه است. اگر به این سیستم پالسی از جریان وارد کنیم به طوری که وضعیت اولیه آن همچنان در ناحیه هاشورخورده باقی بماند، یک جهش پتانسیلی کوچک برای سیستم اتفاق می افتد و سیستم دوباره به وضعیت استراحت و خاموشی اش بازمی گردد. اما اگر پس از ورود محرک (پالس)، وضعیت اولیه سیستم در ناحیه سفید قرار گیرد، آن گاه با توجه به میدان برداری در این حالت، سیستم یک پتانسیل عمل تولید می کند. البته هر قدر این محرک بزرگتر و قوی تر باشد، بزرگی پتانسیل عمل تغییر نمی کند فقط دوره تناوب این جهش پتانسیلی کمتر می شود.

حال اگر در اثر ورود محرک، وضعیت اولیه سیستم روی خمینه پایدار نقطه زینی قرار گیرد، آن گاه دست کم از دیدگاه نظری، سیستم به سمت نقطه زینی جذب می شود. اما در عمل، به دلیل وجود نوفه و ناپایداری نقطه زینی، وضعیت سیستم یا در ناحیه هاشورخورده قرار می گیرد و به  $V_{rest}$

میل می‌کند که در این حالت فقط دوره تناوب جهش پتانسیلی طولانی‌تر می‌شود و یا این‌که در ناحیه سفید قرار می‌گیرد که منجر به تولید یک پتانسیل عمل با دوره تناوب زیاد می‌شود.

حال در الگوی  $I_{Na,P} + I_K$  پارامترها را طوری انتخاب کنید که امکان وقوع انشعاب زیر بحرانی برای سیستم وجود داشته باشد. در این صورت سیستم یک نقطه جاذب (کانون) متناظر با  $V_{rest}$  و یک مدار حدی تناوبی جاذب متناظر با جهش‌های پتانسیلی دارد. یک مدار حدی تناوبی ناپایدار نیز این نقطه جاذب را احاطه کرده است و خودش درون مدار حدی جاذب قرار دارد [8] (شکل ۱۰. (b)). در این حالت، خمینه آستانه، همین مدار حدی ناپایدار است. اگر پس از ورود محرک، هنوز وضعیت سیستم درون این مدار تناوبی ناپایدار باشد، با توجه به این‌که نقطه جاذب، کانون است، سیستم شروع به جهش‌های پتانسیلی می‌کند. رفته رفته بزرگی این جهش‌ها کم می‌شود و در نهایت به صفر می‌رسد. اما اگر محرک، وضعیت اولیه سیستم را خارج از این مدار ناپایدار قرار دهد، این بار مدار جواب، جذب مدار حدی پایدار می‌شود و در نتیجه جهش‌های پتانسیلی برای سیستم اتفاق می‌افتد که بزرگی آن‌ها، نهایتاً به یک مقدار ثابت که همان بزرگی مدار پایدار است، میل می‌کند.

اما در حالتی که سیستم می‌تواند انشعاب ابر بحرانی را تجربه کند، فقط یک نقطه جاذب (کانون) برای سیستم وجود دارد [8] (شکل ۱۰. (c)). الگوهایی که نزدیک به انشعاب ابر بحرانی هستند، آستانه خوش‌تعریف ندارند. به عنوان مثال در الگوی  $I_{Na,P} + I_K$  که نزدیک به این نوع انشعاب است، اگر پتانسیل غشاء را به طور جزئی بالا ببریم، با جهش‌های پتانسیلی میرا سیستم دوباره به وضعیت استراحت،  $V_{rest}$  بازمی‌گردد. اگر به وسیله یک محرک بسیار قوی، پتانسیل غشاء را از  $V_{rest}$  دور کنیم، سیستم پتانسیل عمل تولید می‌کند. مجموعه نقاطی که مدار جواب شروع شده از آن‌ها، متناظر با یک جهش پتانسیلی از اندازه متوسط (اندازه‌ای بین جهش‌های پتانسیلی میرا و پتانسیل عمل) باشد، مجموعه آستانه نامیده می‌شود [4]. منطقه هاشور خورده در شکل ۱۰. (c)، مجموعه آستانه است.

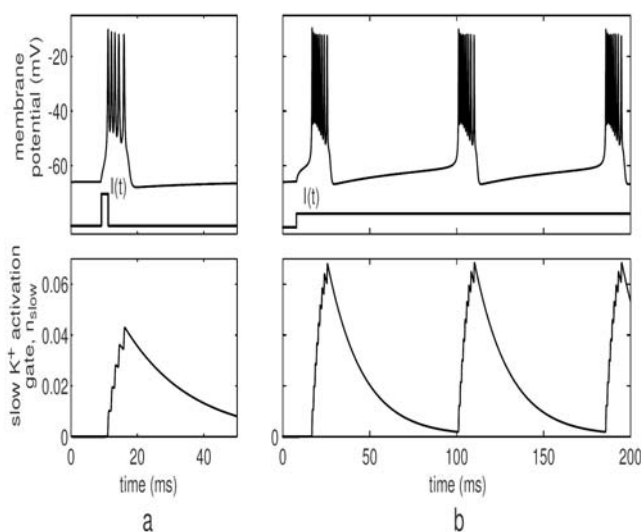
#### ۴. شکفتن

گفتیم که از دیدگاه سیستم‌های دینامیکی، یک نورون می‌تواند پتانسیل عمل تولید کند اگر سیستم توصیف کننده دینامیک آن، نزدیک یک دسته انشعاب باشد. همچنین این‌که در پاسخ به بعضی محرک‌ها، نورون از حالت خاموشی درمی‌آید و شروع به جهش‌های پتانسیلی متناوب می‌کند، به این دلیل است که یک انشعاب روی نقطه متناظر با خاموشی نورون، اتفاق افتاده و در اثر آن یا این نقطه ناپایدار شده و یا به کلی از بین رفته و در نهایت سیستم جذب یک مدار حدی جاذب شده است. پدیده دیگری نیز از جهش‌های پتانسیلی در نورون‌ها دیده می‌شود که در آن، نورون از حالت خاموشی درمی‌آید و چند جهش پتانسیلی برای آن اتفاق می‌افتد و دوباره خاموش می‌شود. به این پدیده، شکفتن<sup>۱</sup> می‌گویند.

1) Bursting

بنابراین شکفتن شامل تعداد متناهی (حداقل دوتا) جهش پتانسیلی و یک دوره خاموشی است. همچنین در بعضی از آزمایش‌ها این پدیده به طور متناوب تکرار می‌شود. به طور کلی در مورد شکفتن باید دو اتفاق را توجیه کنیم: ۱- این که چرا نرون از خاموشی درآمده و جهش پتانسیلی برای آن اتفاق می‌افتد. ۲- این که چرا جهش‌ها متوقف می‌شوند و نرون مجدداً خاموش می‌شود. در آمدن نرون از خاموشی و شروع به جهش‌های پتانسیلی متناوب، معادل با وقوع یک انشعاب است که در اثر آن، سیستم جذب مدار تناوبی می‌شود. اما دانستن پاسخ پرسش دوم در ساختن مدل شکفتن نقش مهم‌تری ایفا می‌کند. زیرا اساساً آنچه در شکفتن عجیب به نظر می‌رسد، توقف جهش‌های پتانسیلی است.

در حالتی که پس از ورود یک جریان آنی، پدیده شکفتن اتفاق می‌افتد، حداقل یکی از این دو تغییر وضعیت را در سیستم‌های دو بعدی و با آنچه تا به حال گفتیم، نمی‌توان توجیه کرد. برای مثال، الگوی  $I_{Na,P} + I_K$  را در حالتی که  $K^+$  آستانه بالا دارد، در نظر بگیرید و پارامترها را طوری انتخاب کنید که سیستم دو وضعیت پایدار داشته باشد (شکل ۹.۱). اگر یک پالس آنی به سیستم وارد کنیم به طوری که وضعیت سیستم در دامنه جذب مدار حدی قرار گیرد، سیستم از حالت خاموشی درمی‌آید و جهش‌های پتانسیلی متناوب برای آن اتفاق می‌افتد. اگر هیچ عامل دیگری وارد سیستم نشود، این جهش‌ها هیچ‌گاه متوقف نخواهد شد. برای این که بتوانیم در این الگو، شکفتن ایجاد کنیم، باید توسط عاملی وضعیت سیستم را مجدداً در دامنه جذب نقطه جذب قرار دهیم و به این وسیله، نرون را خاموش کنیم. البته این عامل باید به‌کندی فعال شود به طوری که در ابتدا خللی در تولید جهش‌های پتانسیلی ایجاد نکند و بعد از چند جهش، به طور کامل فعال شود و جهش‌های پتانسیلی را متوقف کند. به همین دلیل، جریان  $I_{K(M)}$  را به الگو اضافه می‌کنیم. این جریان، جریان یونی  $K^+$  است که بسیار کندتر از دو جریان دیگر الگو، تغییر می‌کند و آستانه بالایی دارد. وقتی نرون خاموش است، این جریان فعال نیست. در طول مدت افزایش پتانسیل در هر یک از این جهش‌ها، جریان  $I_{K(M)}$  به آهستگی فعال می‌شود. پس از اولین جهش، این جریان آنقدر فعال نشده است که بتواند جلوی افزایش مجدد پتانسیل توسط  $I_{Na}$  را بگیرد. اما بعد از چند جهش پتانسیلی، این جریان به طور کامل فعال می‌شود و مانع افزایش مجدد پتانسیل غشاء و یک جهش پتانسیلی دیگر می‌شود و در نتیجه، نرون دوباره خاموش می‌شود [8].



شکل ۱۱: پدیده شکفتن در الگوی  $I_{Na,p} + I_K + I_{K(M)}$ . این الگو، از الگوی  $I_{Na,p} + I_K$  با پارامترهای شکل ۱۲ و یک جریان  $K^+$  سریع ( $g_K = 9$  و  $\tau(V) = 0/152$ ) و یک جریان  $K^+$  آرام و کند با  $5$   $g_{slow}$ ،  $V_p = -20\text{mv}$ ،  $k = 5\text{ms}$  و  $\tau_{slow}(V) = 20\text{ms}$  تشکیل شده است. (a) پدیده شکفتن هنگامی که  $I = 0$ . (b) پدیده تناوبی شکفتن هنگامی که  $I = 5$ .

از دیدگاه عصب‌شناسی، شکفتن حاصل تعامل بین دو نوع جریان است: جریان‌های نسبتاً سریعی که جهش‌های پتانسیلی تولید می‌کنند و جریان‌های بسیار کندی که بعد از چند جهش پتانسیلی به طور کامل فعال یا غیرفعال می‌شوند و جهش‌ها را متوقف می‌کنند. در مثالی که بیان شد،  $I_{Na}$  و  $I_K$  جهش‌های پتانسیلی را تولید می‌کنند و  $I_{K(M)}$  جریان کندی است که به آهستگی فعال می‌شود و جهش‌ها را متوقف می‌کند. بنابراین در سیستم‌هایی که قابلیت شکفتن دارند، دو فرآیند با واحدهای زمانی متفاوت وجود دارد. یکی از این فرآیندها سریع است و منجر به جهش‌های پتانسیلی متناوب می‌شود و دیگری بسیار کند است و این جهش‌ها را متوقف می‌کند. بنابراین می‌توان هر سیستم با این قابلیت را به صورت زیر الگوسازی کرد:

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x, u) \\ \dot{u} = \mu g(x, u) \end{cases} \quad (A)$$

که در آن معادله اول (زیرسیستم سریع)، فرآیند سریع و معادله دوم (زیرسیستم کند)، فرآیند کند را توصیف می‌کنند. همچنین  $x \in \mathbb{R}^m$ ، متغیرهای فرآیند سریع را نشان می‌دهد و می‌تواند شامل  $V$ ،

متغیر فعال سازی و غیرفعال سازی جریان های سریع و ...، باشد.  $u \in \mathbb{R}^k$  نیز متغیرهای کندتر را نشان می دهد که در واقع  $x$  را کنترل می کنند. همچنین مقدار پارامتر  $\mu$ ، نسبت واحدهای زمانی این دو فرآیند به همدیگر را نشان می دهد.  $\mu$  باید آنقدر کوچک باشد که تداخلی در نوسان های پتانسیلی (دست کم در ابتدای کار) ایجاد نکند. معمولاً فرض می شود  $\mu < 0.1$ . برای سیستم های سریع - کند<sup>۱</sup> در بُعدهای بالا، نشان دادن مدار جواب سیستم و بررسی سیستم به صورت مستقیم کار مشکلی است. بنابراین ما در این جا از روشی که رینزل<sup>۲</sup> برای اولین بار برای بررسی شکفتن مورد استفاده قرار داده است [10]، استفاده می کنیم.

نحوه تحلیل شکفتن در طول بحث، به این صورت است: ابتدا قرار می دهیم  $\mu = 0$ . چون تغییرات  $u$  در این حالت صفر است، مقدار  $u$  ثابت می ماند ( $u = c$ ) و می توان آن را به عنوان پارامتر برای زیر سیستم سریع،  $\dot{x} = f(x, u)$  در نظر گرفت. از طرفی، بر اساس مقدار  $u$ ، سیستم  $\dot{x} = f(x, u = c)$  می تواند در حالت استراحت یا جهش های پتانسیلی متناوب باشد. در هر شکفتن، با تغییر مقدار  $u$  وضعیت سیستم  $\dot{x} = f(x, u = c)$  بین دو وضعیت خاموشی و جهش های پتانسیلی متناوب تغییر می کند. بنابراین برای  $\mu \neq 0$ ، بررسی می کنیم که چگونه تغییرات  $u$ ، وضعیت سیستم را بین دو حالت خاموشی و نوسان های پتانسیلی جابه جا می کند.

حقیقت این است که اگر رفتار سیستم را برای  $\mu \neq 0$  بررسی کنیم و یک مدار جواب آن را تعیین کنیم، سپس با صفحه های  $u = c$  ( $c$  ثابت است) مدار جواب را قطع دهیم، آنچه در هر صفحه می بینیم با رفتار سیستم  $\dot{x} = f(x, c)$  متفاوت است، زیرا در هر لحظه مقدار  $u$  در حال تغییر است: برای مثال در شکل ۱۲، مدار جواب سیستم  $I_{Na,P} + I_K + I_{K(M)}$  را با صفحات  $n_{slow} = const.$  قطع داده ایم اما آنچه به دست آمده با آنچه در شکل ۱۳ می بینیم متفاوت است (در این شکل رفتار سیستم  $I_{Na,P} + I_K$  به ازای مقادیر  $n_{slow} = const.$  نشان داده شده است). اما برخی از ویژگی های شکفتن، مثل دوره تناوب و بسامد و بزرگی جهش های پتانسیلی و نوع انشعاب هایی را که بر روی زیر سیستم سریع اتفاق می افتد و منجر به تغییر وضعیت نوروں در طول شکفتن می شود، به راحتی با بررسی  $\dot{x} = f(x, u = c)$  به ازای مقادیر مختلف  $c$  می توان تعیین کرد.

در پدیده شکفتن، رفتار زیر سیستم سریع،  $\dot{x} = f(x, u)$ ، در دو مرحله کاملاً تغییر می کند. بنابراین در این دو مرحله، انشعاب رخ می دهد: ۱- تغییر وضعیت نوروں از حالت خاموشی به حالت جهش های پتانسیلی متناوب که متناظر با این است که انشعاب، در نقطه تعادل جاذب متناظر با حالت خاموشی، رخ داده است و سیستم جذب یک مدار تناوبی پایدار شده است. ۲- تغییر وضعیت نوروں از نوسان های پتانسیلی به حالت خاموشی که متناظر با وقوع انشعاب روی مدار حدی تناوبی است و در اثر آن، سیستم جذب یک نقطه بحرانی پایدار می شود<sup>۳</sup>. بنابراین با تغییرات متغیر کند  $u$ ،

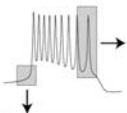
1) Fast-Slow System 2) Rinzel

۳) البته گاهی اوقات، حالت خاموشی متناظر با یک مدار حدی جاذب است [7] ولی ما در این بحث، آن ها را مطرح نمی کنیم.

زیرسیستم سریع،  $\dot{x} = f(x, u)$ ، هم انشعاب روی مدار حدی و هم انشعاب روی نقطه بحرانی را تجربه می‌کند. این دو نوع انشعاب، نقش مهمی در توصیف ویژگی‌های شکفتن دارد و در واقع بر اساس نوع انشعاب‌ها می‌توان انواع شکفتن را طبقه‌بندی کرد. آیزیکویچ<sup>۱</sup> بر این اساس، طبقه‌بندی کاملی را برای انواع شکفتن انجام داده است و ۱۲۰ نوع توپولوژیکی متفاوت از پدیده شکفتن ارائه کرده است [7].

می‌دانیم که فقط چهار انشعاب با نقص بُعد یک وجود دارد که روی یک نقطه در صفحه اتفاق می‌افتند و سیستم در اثر آن، جذب یک مدار حدی تناوبی جاذب می‌شود. همچنین چهار انشعاب با نقص بُعد یک وجود دارد که روی یک مدار تناوبی در صفحه اتفاق می‌افتند و آن را از بین می‌برند. اگر سیستم‌هایی را در نظر بگیریم که در آن  $x \in \mathbb{R}^2$  (متغیر سریع) و تنها در مورد انشعاب‌های با نقص بُعد یک صحبت کنیم، آن‌گاه ۱۶ نوع شکفتن با خصوصیات احتمالاً متفاوت می‌تواند وجود داشته باشد. جدول زیر، این ۱۶ نوع انشعاب را نشان می‌دهد.

bifurcations of limit cycles



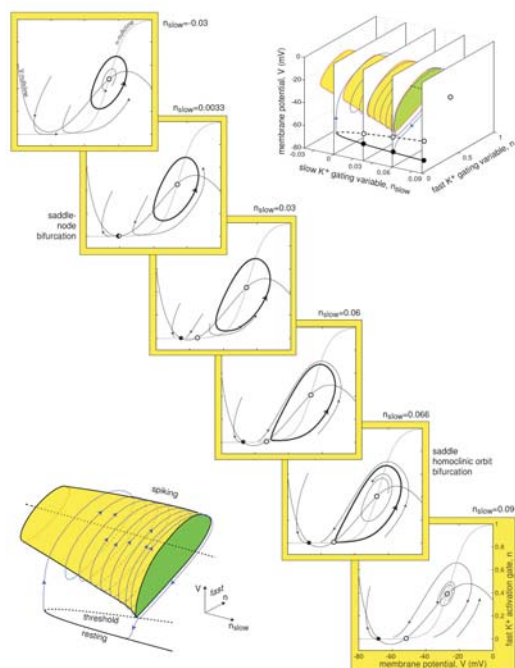
	saddle-node on invariant circle	saddle homoclinic orbit	supercritical Andronov-Hopf	fold limit cycle
bifurcations of equilibria	saddle-node (fold)	fold/homoclinic	fold/Hopf	fold/fold cycle
saddle-node on invariant circle	circle/circle	circle/homoclinic	circle/Hopf	circle/fold cycle
supercritical Andronov-Hopf	Hopf/circle	Hopf/homoclinic	Hopf/Hopf	Hopf/fold cycle
subcritical Andronov-Hopf	subHopf/circle	subHopf/homoclinic	subHopf/Hopf	subHopf/fold cycle

جدول ۱: تقسیم‌بندی پدیده شکفتن از نوع سریع - کند در صفحه. این تقسیم‌بندی بر اساس نوع انشعاب اتفاق افتاده روی نقطه جاذب سیستم سریع در ابتدا و نوع انشعاب اتفاق افتاده روی یک مدار حدی جاذب در انتهای پدیده شکفتن، صورت گرفته است.

برای مثال در شکفتن از نوع "Fold/Homoclinic"، نقطه تعادل متناظر با حالت خاموشی نورون،

1) Izhikevich

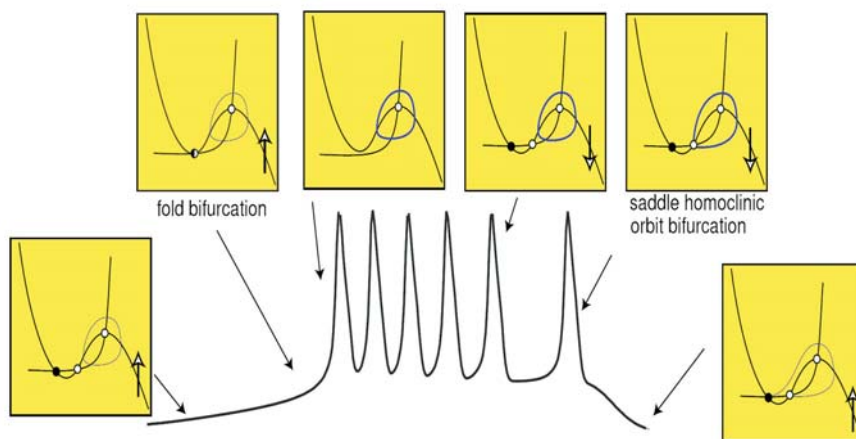
به وسیله انشعاب زین - گره از بین می رود و مدار حدی تناوبی نیز به وسیله انشعاب مدار هموکلینیک ناپدید می شود. این نوع از شکفتن برای اولین بار در سلول های بتا در پانکراس مشاهده شده است و در آن متغیر کند، میزان تجمع یون های کلسیم در داخل سلول است [8]. برای بررسی بیشتر، الگوی  $I_{Na,P} + I_K + I_{K(M)}$  را در نظر بگیرید. در این جا متغیر  $n_{slow}$  متناظر با متغیر  $u$  سیستم (۱) است. قرار دهید  $\mu = 0$  ( $\tau_{slow} = +\infty$ ). در این صورت سیستم  $\dot{x} = f(x, n_{slow})$  دو بعدی است و  $n_{slow}$  نیز در آن ثابت است و می توان آن را به عنوان پارامتر در نظر گرفت. شکل ۱۲ رفتار سیستم را به ازای مقادیر مختلف  $n_{slow}$  نشان می دهد.



شکل ۱۲: مدار متناظر با شکفتن در الگوی  $I_{Na,p} + I_K + I_{K(M)}$  در فضای سه بعدی (شکل پایین). در هر یک از اسلایدهای دو بعدی، داریم  $n_{slow} = const$ .

همان طور که در این شکل دیده می شود، با گذشتن از مقدار  $n = 0/066$ ، انشعاب مدار هموکلینیک در سیستم رخ می دهد و مدار تناوبی از بین می رود و سیستم جذب نقطه تعادل جاذب شده و خاموش می شود. همچنین در  $n = 0/033$  انشعاب زین - گره روی نقطه متناظر با حالت خاموشی نورون اتفاق می افتد و در نتیجه، این نقطه کاملاً از بین می رود و سیستم جذب مدار تناوبی می شود. اکنون قرار دهید  $\mu > 0$  ( $\tau_{slow}(V) = 20ms$ ). فرض کنید سیستم در حالت خاموشی باشد که متناظر با یک نقطه جاذب است. در این حالت  $n_{slow}$  به کندی کاهش می یابد و سبب می شود که منحنی

پوچی  $V$  به آرامی به سمت بالا تغییر مکان دهد، اما هنوز نقطه جاذب وجود دارد و بنابراین نورون خاموش است. بعد از مدتی، جریان  $K(M)$  آنقدر کوچک می شود که دیگر نمی تواند پتانسیل غشاء را در  $V_{rest}$  نگه دارد. این اتفاق در  $n_{slow} = 0/0033$  برای سیستم می افتد و دو نقطه جاذب و زینی تبدیل به یک نقطه می شوند و انشعاب زین - گره رخ می دهد و این نقطه به کلی از بین می رود. چون دیگر نقطه جاذب وجود ندارد، سیستم جذب مدار حدی تناوبی می شود. به این ترتیب، سیستم از حالت خاموشی درمی آید و جهش های پتانسیلی متناوب برای آن اتفاق می افتد. از طرف دیگر در طول این جهش ها، دوباره  $n_{slow}$  به آرامی افزایش می یابد و منحنی پوچی  $V$  به آرامی به سمت پایین جابه جا می شود تا جایی که در  $n_{slow} = 0/066$  انشعاب مدار هموکلینیک روی این مدار تناوبی اتفاق می افتد و این مدار به کلی از بین می رود و در نتیجه، سیستم جذب نقطه جاذب متناظر با حالت خاموشی می شود.

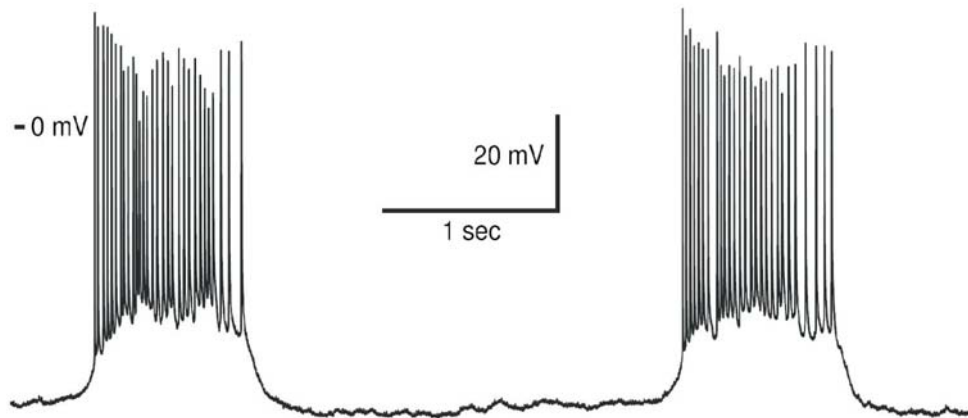


شکل ۱۳: شکفتن از نوع "Fold/Homoclinic". نقطه متناظر با وضعیت استراحت به وسیله انشعاب زین - گره از بین می رود و مدار حدی متناظر با جهش های پتانسیلی متناوب نیز از طریق انشعاب مدار هموکلینیک از بین می رود.

در این حالت سیستم می تواند مجدداً شکفتن را تجربه کند. توجه کنید که چون سیستم  $I_{Na,P} + I_K$  دو وضعیت پایدار دارد و نزدیک انشعاب زین - گره است، با تغییرات یک متغیر یعنی  $n_{slow}$  (هرچند این تغییرات کوچک است)، می تواند از یک وضعیت درآید و جذب وضعیت پایدار دیگر شود.

در این نوع شکفتن، پتانسیل ابتدا با دوره تناوب ثابت، شروع به نوسان می کند و کم کم به دلیل این که مدار تناوبی نزدیک به یک نقطه زینی می شود، دوره تناوب زیاد می شود تا جایی که در لحظه

وقوع انشعاب، دوره تناوب مدار هموکلینیک بینهایت می شود و این نوسان ها نیز متوقف می شوند.



شکل ۱۴: شکفتن از نوع "Fold/Homoclinic" در سلول های عصبی موش صحرایی.

با تقسیم بندی پدیده شکفتن بر اساس نوع انشعاب های اتفاق افتاده در آن، می توان بسیاری از ویژگی های متمایزکننده آن را مثل تغییر در دوره تناوب و بزرگی جهش ها در طول شکفتن شناخت. همچنین می توان فهمید که نورون چه می تواند بکند و چه نمی تواند بکند. مثلاً این که نورون می تواند جهش های پتانسیلی به دلخواه کوچک داشته باشد و یا این که نورون می تواند به پالس های مهاری واکنش دهد، به نوع انشعابی که سیستم توصیف کننده نورون نزدیک آن است، وابسته است. اما در این نوع تقسیم بندی با مشکلاتی نیز مواجه هستیم. از جمله: ۱- تقسیم بندی که ارائه کردیم برای الگوهای ریاضی بود و نه نورون های واقعی. بنابراین در برخورد با نورون ها، ابتدا باید الگوی دینامیکی آن ها را مشخص کنیم و سپس نوع شکفتن را در آن تعیین کنیم. ۲- تعمیم این تقسیم بندی برای همه نورون ها امکان پذیر نیست، زیرا همه نورون ها را نمی توان به صورت سیستم سریع - کند که در آن  $\mu < 0/1$  الگوسازی کرد. به عنوان مثال، شکفتن در سلول های عصبی نوعی ماهی، به صورت یک سیستم سریع - کند الگوسازی می شود که در آن  $\mu > 0/1$  [3]. البته اگر بتوان نورون را به صورت سیستم سریع - کند با  $\mu < 0/1$  الگوسازی کرد، آن گاه با قرار دادن  $\mu = 0$ ، به راحتی می توان در زیرسیستم سریع  $\dot{x} = f(x, u)$  (که  $u$  در آن به عنوان یک پارامتر عمل می کند)، نوع انشعاب ها را به وسیله محیط های شبیه سازی<sup>۱</sup> مشخص کرد. حال فرض کنید یک نورون دینامیک سریع - کند با  $\mu < 0/1$  داشته باشد، اما الگوی آن مشخص نباشد. در این جا دیگر نمی توان از این محیط های شبیه سازی برای تعیین نوع انشعاب استفاده کرد،

1) ([2])GENESIS, (Ermentrout, 2002) XPPAUT, (Carnevale N. T and Hines M. L. (2006)) NEURON

زیرا ضابطه‌ای برای زیرسیستم سریع وجود ندارد. اما راه‌های دیگری برای تقریب زدن و تعیین نوع انشعاب وجود دارد. مثلاً توجه به ویژگی‌هایی مثل وجود یا عدم جهش‌های پتانسیلی با بزرگی به دلخواه کوچک، تغییر در بسامد و دوره تناوب جهش‌ها، تغییر در بزرگی جهش‌ها و ... می‌تواند انتخاب ما را برای تعیین نوع شکفتن محدودتر کند.

فرضیه‌های زیادی در مورد اهمیت شکفتن وجود دارد. به عنوان مثال جهش پتانسیلی می‌تواند در اثر نوبه اتفاق بیافتد ولی در پدیده شکفتن چنین چیزی امکان ندارد. از طرفی، خواصی که جهش‌های پتانسیلی در پدیده شکفتن دارد (از قبیل دوره تناوب جهش‌ها و بزرگی جهش‌ها) در برگرفته اطلاعات خاصی است که به وسیله یک جهش پتانسیلی نمی‌توان آن‌ها را منتقل کرد. در نورون‌های واقعی نیز استفاده از شکفتن برای انتقال اطلاعات خاص، مشاهده شده است ([8]). گرچه مطالب زیادی در مورد اهمیت این پدیده بیان شده است، اما همین که نورون‌ها از این شیوه نیز برای انتقال پیام‌ها استفاده می‌کنند، نشان از کاربردی بودن و اهمیت آن دارد.

قدردانی. نویسندگان دانش خود را در زمینه سیستم عصبی مرهون راهنمایی‌های ارزنده آقای عبدالحسین عباسیان می‌دانند و از ایشان کمال تشکر را دارند.

## مراجع

- [1] Armstrong C. M., and Hille B., "Voltage-gated ion channels and electrical excitability", *Neuron*, **20** (1998), 371-380.
- [2] Bower J. M., and Beeman D., *The Book of GENESIS*, Springer-Verlag, New York, 1995
- [3] Doiron B., Laing C., Longtin A., and Maler L., "Ghostbursting: A novel neuronal burst mechanism", *Journal of Computational Neuroscience*, **12** (2002), 5-25.
- [4] FitzHugh R., "Mathematical models of threshold phenomena in the nerve membrane", *Bulletin of Mathematical Biophysics*, **7** (1955), 252-278.
- [5] Hille B., *Ion Channels of Excitable Membranes*, (2nd ed.) Sunderland, Mass: Sinauer, 2001.
- [6] Hodgkin A. L., and Huxley A. F., "A quantitative description of membrane current and application to conduction and excitation in nerve", *Journal of Physiology*, **117** (1952), 500-544.

- [7] Izhikevich E. M., "Neural excitability, spiking, and bursting", *International Journal of Bifurcation and Chaos*, **10** (2000a), 1171-1266.
- [8] Izhikevich E. M., *Dynamical Systems in Neuroscience : The Geometry of Excitability and Bursting*, MIT Press, 2007.
- [9] Pugh, C., and Robinson, C., "The  $C \supset \setminus$  Closing Lemma, Including Hamiltonians", *Ergodic Theory and Dynamical Systems*, **3** (1983), 261-313.
- [10] Rinzel J. "A formal classification of bursting mechanisms in excitable systems", In: E. Teramoto, M. Yamaguti, eds. *Mathematical Topics in Population Biology, Morphogenesis, and Neurosciences*, vol. 71 of Lecture Notes in Biomathematics, Berlin: Springer-Verlag, 1987.
- [11] Yuan A., Dourado M., Butler A., Walton N., Wei A., and Salkoff L., "SLO-2, a  $K^+$  channel with an unusual Cl dependence", *Nature Neuroscience*, **3** (2000), 771-779.
- [12] Yuan A., Santi C. M., Wei A., Wang Z. W., Pollak K., Nonet M., Kaczmarek L., Crowder C. M., and Salkoff L., "The sodium-activated potassium channel is encoded by a member of the SLO gene family", *Neuron*, **37** (2003), 765-773.

---

محمد رضا رزوان، razvan@sharif.ir

سمیه یاسمن، somaye.yasaman@gmail.com

دانشگاه صنعتی شریف، دانشکده علوم ریاضی