

# **Hodgkin-Huxley Nöronlarında Ani Yükseliş ve Fırlama Dinamiklerinin Kontrolü**

**Program Kodu: 3001**

**Proje No: 116F049**

Proje Yürütücüsü:  
**Doç. Dr. Sergey BORİSENOK**

## Bursiyerler:

Zeynep ÜNAL (ŞENEL)  
Önder ÇATMABACAK (kısmi yer aldı)

ARALIK 2017  
KAYSERİ

## Önsöz

Bu projede teorik kontrol algoritmasının hız gradyanı (*speed gradient*) ve hedefe çekici (*target attractor*) adındaki iki farklı formu, Hodgkin-Huxley nöron ağının aksiyon potansiyelini izlemek için tasarlanmıştır. Metot, tek nöron üzerinde aktif kontrol uygulayarak, seçilmiş nöron kümesi düzeni (doğrusal ve halka şeklinde nöron zinciri) için isteğe bağlı aniyükseliş (*spike*), ani yükseliş dizisi (*spike train*) ve fırlama (*burst*) şekillerinin üretilmesine izin verir. Projede geliştirilen algoritma küçük bir Hodgkin-Huxley nöron kümesi için epileptik yapıdaki toplu fırlamaları baskılamak için kullanılmaktadır.

Bu “Hodgkin-Huxley Nöronlarında Ani Yükseliş ve Fırlama Dinamiklerinin Kontrolü” adlı 116F049 no’lu proje 3001 Başlangıç Ar-Ge projeleri desteği kapsamında TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir. Emeği geçenlere ve değerlendirenlere teşekkür ederiz.

## İçindekiler

Önsöz .....	ii
İçindekiler .....	iii
Tablo ve şekil listeleri .....	v
Özet .....	vii
Abstract .....	viii
1. Giriş .....	1
2. Literatür özeti .....	3
3. Yöntem .....	10
3.1 Tek Hodgkin-Huxley (HH) nöron dinamiklerinin kontrolünde hız gradyanı ve hedef çekici algoritmaları .....	10
3.2 HH zincirinde izleme için temel matematiksel elemanlar .....	12
3.3 Zincirde kontrol algoritması için 'geri yayılım' ilkesi .....	13
3.4 Algoritmaların etkinliği .....	13
3.5 Sayısal simülasyonlar hakkında açıklamalar .....	14
4. Bulgular ve tartışma.....	15
4.1 Tek nörona uygulanan hız gradyanı (HG) ve hedef çekici (HÇ) algoritmaları .....	15
4.1.1 HG ve HÇ algoritmaları aracılığıyla HH nöron dinamiklerinin izlenmesi .....	15
4.1.2 HH nöronu için HG ve HÇ algoritmalarının izleme hatalarının karşılaştırılması .....	17
4.1.3 HG ve HÇ algoritmalarının enerji güç verimliliği .....	18
4.1.4 Başlangıç şartlarının bozulmasına karşı duyarsızlık .....	19
4.1.5 Tek nöron için uygulanan algoritmaları başarı kriterleri ve sonuçları .....	20
4.2 HH nöronlarının lineer zincirinde hız gradyanı ve hedef çekici kontrolü' .....	20
4.2.1 Lineer HH zincirindeki "pembe gürültü" .....	20
4.2.2 HH nöron çifti için izleme .....	21
4.2.3 İzleme hatasının gürültü amplitüdüne bağımlılığı .....	25
4.2.4 Üç HH nöronlu zincir için simülasyonlar ve izleme hatasının HH nöron lineer zincirine yayılması .....	26
4.2.5 HH nöron lineer zincirinde kontrol için başarı kriterleri ve sonuçlar .....	28
4.3 HH nöronlarının kapalı devre konfigürasyonlarında HG ve HÇ kontrolü ve genel algoritma özeti .....	29
4.3.1 Kapalı halkalı çift HH nöronları .....	29

4.3.2 HH nöron zincirlerinin halka tipi konfigürasyonları .....	31
4.3.3 Genel başarı kriterileri ve tartışma .....	32
4.4 Epileptiform bastırmanın ( <i>suppression</i> ) temel modeli .....	33
4.4.1 HH nöron ağlarında epilepsinin modeli .....	33
4.4.2 Epileptiform bastırma için kontrol modeli .....	33
4.4.3 Epileptiform bastırma için sayısal simülasyonlar .....	35
4.4.4 Epileptiform bastırma modeli için sonuçlar .....	36
5. Proje araştırması ile ilgili diğer sorunlar .....	37
5.1 Projeye katılan öğrencilerin araştırma becerilerini geliştirmesi .....	37
5.2 Konferans ve çalıştaylarda sunulmuş araştırma sonuçları .....	37
5.3 Dönem içinde proje kapsamında yapılan veya hazırlanan yayımlar .....	38
6. Sonuç .....	39
7. Kaynaklar .....	40

## Tablo ve şekil listeleri

- Tablo 1.** Hodgkin-Huxley dinamik modeline göre değişkenler ve katsayılar ..... 4
- Şekil 1.** Harmoniklerin lineer süperpozisyonu için izleme (23). Hedef potansiyel  $v_*(t)$  kırmızı renkle gösterilir, gerçek aksiyon potansiyeli  $v(t)$  - mavi renkle. **Sol:** hızlı gradyan algoritması; **Sağ:** hedef çekici algoritması. Yatay eksen ms için zamandır..... 15
- Şekil 2.** İzleme hedefi için (23) HG algoritmasında (11) kontrol akımının  $I(t)$  sonluluğu. Yatay eksen ms için zamandır..... 16
- Şekil 3.** Fırlama tipi pulse ve ani fırlama dizisi için izleme (24). Hedef potansiyel  $v_*(t)$  kırmızı renkle gösterilir, gerçek aksiyon potansiyeli  $v(t)$  - mavi renkle gösterilir. **Sol:** hızlı gradyan algoritması; **Sağ:** hedef çekici algoritması. Yatay eksen ms için zamandır.....16
- Şekil 4.** Hız gradyanı (yeşil) ve hedef çekici (siyah) algoritmaları için  $e(t)$  izleme hatası. **Sol:** harmoniklerin lineer süperpozisyonu (23); **Sağ:** fırlama ve ani fırlama dizisi (24). Yatay eksen ms için zamandır..... 17
- Şekil 5.** Farklı kontrol sabitleri için hız gradyan algoritmasındaki kontrol hedefinin (11) başarısı. **Yatay eksen:** (11)'deki gamma sabiti; **Dikey eksen:** stabilizasyon seviyesi  $v_*$ . Renk geçişleri, stabilizasyonun kalitesini gösterir (yukarıdaki açıklamalara bakın..... 18
- Şekil 6.** Hız gradyanı (pembe) ve hedef çekici (siyah) algoritmaları için  $P(t)$  izleme gücü. **Sol:** harmoniklerin lineer süperpozisyonu (23); **Sağ:** fırlama-ve-ani fırlama dizisi (24). Yatay eksen ms için zamandır..... 19
- Şekil 7.** Farklı başlangıç koşulları için hedef sinyalin HG izlemesi (kırmızı çizgi); **Dikey eksen:** mV cinsinden potansiyeller; **Yatay eksen:** ms cinsinden zaman.....19
- Şekil 8.** Beyaz gürültü (solda) ve pembe gürültü (sağda) spektrumları arasındaki tipik fark ve onların orijinal sinyali nasıl bozduğu..... 21
- Şekil 9.** Nörondaki kontrol akımı ile nöron 2'nin aksiyon potansiyelini, takip eden hızlı gradyan 1: (a) gürültüsüz, (b) beyaz gürültü, (c) pembe gürültü. Burada  $\gamma = 10$ ,  $C_M = 1$ , gürültünün genliği  $a = 1$ . Yatay eksen ms için zamandır..... 23
- Şekil 10.** Nörondaki kontrol akımı ile nöron 2'nin aksiyon potansiyelini takip eden hedef çekici 1: (a) gürültüsüz, (b) beyaz gürültü, (c) pembe gürültü. Burada  $T = 0.01$ ,  $C_M = 1$ , gürültünün genliği  $a = 1$ . Yatay eksen ms için zamandır..... 25

<b>Şekil 11.</b> Hızlı gradyan algoritması ile ortalama hata izlemesinin bağımlılığı. <b>Sol:</b> beyaz gürültü, <b>Sağ:</b> pembe gürültü.....	26
<b>Şekil 12.</b> Hedef çekici algoritması ile ortalama hata izlemesinin bağımlılığı. <b>Sol:</b> beyaz gürültü, <b>Sağ:</b> pembe gürültü.....	26
<b>Şekil 13.</b> Aksiyon potansiyelleri, ikinci nörondaki $v_2$ (yeşil), üçüncü nörondaki izleme aksiyon potansiyeli $v_3$ (mavi) ve hedef potansiyel $v_*$ (kırmızı). Yatay eksen ms için zamandır.....	27
<b>Şekil 14.</b> Üçüncü nöron için izleme hatası $ v_3 - v_* $ . Yatay eksen ms için zamandır.....	27
<b>Şekil 15.</b> İlk nörondaki kontrol akımı $I(t) = I_1$ (mavi) ve doğrusal HH-zincirinin ikinci ve üçüncü nöronlarındaki $I_2$ (yeşil) ve $I_3$ (pembe) akımları. Yatay eksen ms için zamandır.....	28
<b>Şekil 16.</b> Hızlı gradyan izleme modeli (33)-(34) vasıtasıyla, ikinci nörona aksiyon potansiyelleri $v_2$ (yeşil) ve hedef potansiyeli $v_*$ (kırmızı). Yatay eksen ms için zamandır.....	30
<b>Şekil 17.</b> Hızlı gradyan izleme modeli (33)-(34) ile ikinci nörona izleme hatası $e(t)$ . Yatay eksen ms için zamandır.....	30
<b>Şekil 18.</b> HH üçlü nöron halkasında HG izlenimi. $v_1$ (mavi), $v_2$ (yeşil) ve $v_3$ (pembe), 1, 2 ve 3 nöronların aksiyon potansiyelleri. $v_*$ (kırmızı), $v_3$ için hedef potansiyelidir. Yatay eksen ms için zamandır.....	31
<b>Şekil 19.</b> Üçlü Hodgkin-Huxley nöronun kümesinde epileptiform bastırma için temel model. ....	33
<b>Şekil 20.</b> Epileptiform bastırma modelindeki zamana karşı nöron membran potansiyelleri $v_1$ (mavi kesikli çizgi), $v_2$ (kırmızı katı çizgi) ve $v_3$ (yeşil çizikli noktalı çizgi).....	35

## Özet

Ani yükselen nöronları içeren ağlar, pek çok örüntü tanıma ve hesaplamalı nörobilim uygulamalarında önemli bir rol oynamaktadır. Modern deneysel bilim, biyolojik nöronların dinamiklerinin manipülasyonunda büyük bir ilerleme göstermektedir. Fakat tek hücrenin ve kollektif ani yükseliş ve fırlama ile ilgili doğrusal olmayan davranışlarının kontrolünün matematiksel modellemesindeki teoretik algoritmaların geliştirilmesine ihtiyaç duymaktadır.

Projenin amacı, biyolojik nöronları modelleyen dört boyutlu dinamik sistemlerin ani yükseliş ve fırlama dinamiklerini dizayn etmek için etkili matematiksel kontrol algoritmaları geliştirmektir.

Bu amaç için, deneysel olarak en çok kabul edilen ve nöronların matematiksel modellemesi için gerçekçi olan dört boyutlu Hodgkin-Huxley (HH) doğrusal olmayan dinamik sistemi seçilmiştir. Membran aksiyon potansiyelleri sistem çıkışı olması rağmen, nöronal kümelerde dolaşan elektrik akımları kontrol sinyali olarak hizmet etmektedir. HH modelindeki ani yükseliş rejimlerini tasarlamak ve sistemin dinamik davranışını üzerine yüklemek için, iki alternatif kontrol metodu kullanılır: hız gradyanı (HG) ve hedef çekicisi (HÇ) geribeslemeli kontrol. Son zamanlarda ispat ettiğimiz gibi, her iki metot dayankı-ve-yangın nöronların basitleştirilmiş iki boyutlu modellerinde dinamik davranışlarını kontrol etmek için yüksek verimlilik ve dayanıklılık göstermektedir.

Bu projede teorik kontrol algoritmasının HG ve HÇ iki farklı formu, Hodgkin-Huxley nöron ağının aksiyon potansiyelini izlemek için tasarlanmıştır. Metot, tek nöron üzerinde aktif kontrol uygulayarak, seçilmiş nöron kümesi düzeni (doğrusal ve halka şeklinde nöron zinciri) için isteğe bağlı aniyükseliş (*spike*), ani yükseliş dizisi (*spike train*) ve fırlama (*burst*) şekillerinin üretilmesine izin verir.

Projede geliştirilen algoritma küçük bir Hodgkin-Huxley nöron kümesi için epileptik yapıdaki toplu fırlamaları baskılamak için kullanılmaktadır.

Böylece, proje biyolojik nöronların matematiksel modelleri için uygulanan kontrol teorisinde uygun bir yer edinebilir ve Hodgkin - Huxley nöronal ağlarının temel küme yapılarındaki isteğe bağlı ani yükseliş veya fırlama rejiminin etkin nesili için özgün bir algoritma geliştirebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Hodgkin-Huxley nöronu, hız gradyan metodu, hedef çekicisi geribeslemesi

## **Abstract**

Networks with spiking neurons play an important role in many applications of pattern recognition and computational neuroscience. Modern experimental science demonstrates a great progress in manipulation with the dynamics of biological neurons but the mathematical modeling for controlling nonlinear behavior of single cells and their collective spiking and bursting still needs a sufficient improvement of theoretical algorithms.

The aim of the project is the development of efficient mathematical control algorithms to design the spiking and bursting behavior in 4-dimensional dynamical systems modeling biological neurons.

For this purpose, we chose 4-dimensional Hodgkin-Huxley's (HH) nonlinear dynamical system as the most experimentally approved and realistic for mathematical modeling of real neurons. Electrical currents circulating in the neuronal clusters serve as control signals, while the membrane action potentials are outputs. To design spiking regimes in the HH model and impose it on the dynamical behavior of the system we use two alternative control methods: speed gradient (SG) and target attractor (TA) feedbacks that demonstrate, as we proved recently, high efficiency and robustness for controlling dynamical behavior in the simplified 2-dimensional representations of resonate-and-fire neurons.

In this project the theoretical control algorithm in two alternative forms, SG and TA, is designed to track the axon action potentials in the network of Hodgkin-Huxley neurons. This method allows producing arbitrary shapes of single spikes, spike trains and bursts for selected cells in the basic configuration of neuron clusters (linear chains and ring-type chains) via the active control over only one chosen element of the population.

The algorithm developed in the project is also applied for suppression of epileptiform collective bursting in a small cluster of Hodgkin-Huxley neurons.

Thus, the project aims to cover a sufficient lack in the applied control theory for mathematical models of biological neurons and develop a novel algorithm for the efficient generation of a desired spiking or bursting regimes in the basic cluster configurations of Hodgkin-Huxley neuronal networks.

**Keywords:** Hodgkin-Huxley neuron, speed gradient method, target attractor feedback.



## 1. GİRİŞ

Ani yükseliş gösteren nöron ağları, desen tanıma (Awadalla ve Sadek, 2012) ve hesaplamalı sinir biliminin (Brody and Hopfield, 2003; Bower, 2013) farklı uygulamalarında önemli rol oynamaktadır. Biyolojik nöronlar, farklı zaman ölçeklerinde (Rabinovich and Abarbanel, 1998; Purali, 2002; DiLorenzo and Victor, 2013) durgun ve ani yükseliş durumları arasında farklılıklar içeren çeşitli karmaşık dinamik davranışlar gösterirler. Gerçek nöronlardaki durgun ve ani yükselişli sistemlerin farklılıkları fırlama (*bursting*) özelliklerinin ortaya çıkmasına neden olur ve hücreler arası iletişimi sağlayarak biyolojik ağlarda bilgi akışının temelini oluşturur.

Bu tarz düzensiz davranış mekanizmaları nöronların iç yapısı kadar aralarındaki ağlardan da kaynaklıdır. Fırlama durumunda, komşu hücreden dendirite gelen dış bir elektrik akımı (sinyal) ve hücrenin kendi somasının bilgi işleme süreci tarafından uyarılan aksonda bir ya da bir dizi ani yükseliş veya yoğun bir ani yükseliş serisi (*spike train*) üretilir. Fırlama genellikle kaotik dinamik bir karaktere (Strogatz and Stewart, 1993; Cymbalyuka vs., 2005) sahip olup, yarı-periyodik bir süreçtir.

Fırlama ve ani yükseliş durumları arasında geçişler pilorik genişletici (Abbot vs., 1991), yanal pilorik (Elson vs., 1999), orta beyin dopaminerjik (Drion vs., 2010), striyatal ve pallidumal (Jaeger, 2003), piramidal nöron (Lewis vs., 2007; Meisel vs., 2015) gibi beynin farklı bölgelerine ait sinir hücreleri için deneysel olarak çalışılmıştır. Metodlar elektrisel mikro uyarıcıların (Tehovnik vs., 2006) yanısıra optogenetik düzenleme (Cardin vs., 2009) ve karbon nanotüp ve tek sinir hücresi arayüzeyi (Sucapane vs., 2008; Yu vs., 2012) de içermektedir. Lakin, bu tür pratik yaklaşımlar ani yükseliş yapan nöronun hedeflenen dinamik durumunu tasarlayacak etkili bir teorik kontrol algoritmasının geliştirilmesine ihtiyaç duymaktadır.

Önerilen projenin konusu nöron ağlarının arzu edilen ani yükseliş ve fırlama durumlarını üretecek kontrol algoritmasını geliştirmektir.

Proje şu çıktılar üzerinden resmedilmiştir:

- **Matematiksel Modeller:** Nöronlar üzerine farklı matematiksel modeller arasından gerçek hücreler üzerindeki deney verilerinden elde edilen, sistemin bütün temel özelliklerini (dış akımın etkisi altında ani yükselişinin tasarlanması ve bu duruma ait eşik değerin varlığının ortaya konması) ve dinamik durumlarını (ani yükseliş ve durgun durum arasındaki aralık, ani yükseliş dizisinin elde edilmesi ve kaotik fırlama) gösteren 4-boyutlu Hodgkin-Huxley adi türevli sistemi seçildi.
- **Kontrol algoritmasının takibi:** Bir çok fiziksel ve biyolojik olayın dinamik modellenmesini etkili şekilde tasvir ettiği kanıtlanmış “hız gradyanı” (*Speed Gradient* - HG) ve “hedefe çekici” (*Target Attractor*, Sinerjetik – HÇ) geri besleme metodları,

probleme iki farklı yaklaşım olarak seçildi. İki farklı algoritmanın uygulanması projenin başarıya ulaşmasını etkileyebilecek riskleri en aza indirme konusunda esneklik sağlayacaktır.

- **Kontrolün amacı:** HH nöron modelinin iç dinamiklerinin tekrar üretilmesini gerekli kılmayacak yapay fırlama ve ani yükseliş sinyallerinin normal ya da kaotik olarak üretilmesi.
- **Nöral ağ mimarisinin kurulması:** Bir ya da birkaç nöron kümesi için kurulabilecek en basit ağlar (düz çizgi, üçgen, dörtgen) HH çiftlerinin farklı ağ yapıları üzerinden haberleşmesinin ani yükseliş ve fırlama sinyalleri üzerindeki etkisini inceleme fırsatı sunmaktadır.

Ani yükseliş yapan nöronların matematiksel modelleri, modern matematiğin bütün alanlarını kapsamaktadır. Çoğunlukla adi diferansiyel denklemlerden oluşan sistemlerin çok boyutlu olarak formüle edilmesiyle yazılırlar.

## 2. LİTERATÜR ÖZETİ

Tek bir nöron için en uygun modellerden bir tanesi Hodgkin ve Huxley 1952 makalesinde yapılmış olup, 1963 Nobel Tıp ödülünü almıştır. Model, dört bağımsız değişken içerir: aksiyon potansiyel ve membran iyon kapılarının açılıp kapanma potansiyellerini temsil eden üç parametre. 4 boyutlu durumda, durgun ve ani yükseliş sönümlenmesini de kapsayan HH modelinin literatürde yeniden tanımlanmış kapı değişkenleri (Agi et al 2010) ve nöron dinamiğinin normal ve kaotik durumlarda çeşitlenmesinin gösterildiği (Guckenheimer, Oliva, 2002; Horng, Huang, 2006; Wang, Chen vs., 2007; Neiman vs., 2011; Hoppensteadt, 2013) değişik versiyonları da mevcuttur.

HH modeli tarafından verilen diferansiyel denklem seti (Hodgkin, Huxley, 1952):

$$\begin{aligned}
 C_M \cdot \frac{dv}{dt} &= -g_{Na} m^3 h \cdot (v - E_{Na}) - g_K n^4 \cdot (v - E_K) - g_{Cl} \cdot (v - E_{Cl}) + I ; \\
 \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(v) \cdot (1 - m) - \beta_m(v) \cdot m ; \\
 \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(v) \cdot (1 - n) - \beta_n(v) \cdot n ; \\
 \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(v) \cdot (1 - h) - \beta_h(v) \cdot h .
 \end{aligned} \tag{1}$$

Burada:

$$\begin{aligned}
 g_{Na} &= 120; E_{Na} = 115 ; \\
 g_K &= 36; E_K = -12 ; \\
 g_{Cl} &= 0.3; E_{Cl} = 10.36,
 \end{aligned} \tag{2}$$

ve

$$\begin{aligned}
 \alpha_m(v) &= \frac{0.1 \cdot (25 - v)}{\exp\left\{\frac{25 - v}{10}\right\} - 1} ; \beta_m(v) = 4 \cdot \exp\left\{-\frac{v}{18}\right\} ; \\
 \alpha_n(v) &= \frac{0.01 \cdot (10 - v)}{\exp\left\{\frac{10 - v}{10}\right\} - 1} ; \beta_n(v) = 0.125 \cdot \exp\left\{-\frac{v}{80}\right\} ; \\
 \alpha_h(v) &= 0.07 \cdot \exp\left\{-\frac{v}{20}\right\} ; \beta_h(v) = \frac{1}{\exp\left\{\frac{30 - v}{10}\right\} + 1} .
 \end{aligned} \tag{3}$$

Değişken ve sabitlere ilişkin açıklamalar Tablo 1 de verilmiştir.

**Tablo 1.** Hodgkin-Huxley dinamik modeline göre değişkenler ve katsayılar.

Değişkenler	
$v(t)$	Membran potansiyeli; <b>dinamik değişken</b>
$m(t), n(t),$ $h(t)$	Membran kapı değişkenleri; <b>dinamik değişkenler</b>
$I(t)$	Hücreye giren dış ve sinaptik akımların toplamı , <b>Kontrol sinyali</b>
Sabitler	
$E_{Na}$	Sodyum (Na) iyonlarının net akımının sıfır olduğu durumda denge potansiyeli
$E_K$	Potasyum (K) iyonlarının net akımının sıfır olduğu durumda denge potansiyeli
$E_{Cl}$	Sızıntının sıfır olduğu durumda denge potansiyeli
$C_M$	Membran direnci
$g_{Na}$	Sodyum kanalı iletkenlięi
$g_K$	Potasyum kanalı iletkenlięi
$g_{Cl}$	Sızıntı kanalı iletkenliği
$\alpha, \beta_m, n, h$	Empirik olarak bulunmuş uygun katsayılar

Sinir hücrelerinin biyolojik özelliklerini gerçekçi bir biçimde yansıtan modelin bazı özellikleri aşağıda verilmiştir.

- Dış akım  $I$  olmadan ani yükseliş durumu kendi kendine oluşamaz.
- Sistem, sabit olsalar dahi, belirli bir eşik değerden yüksek uyarımlar için ani yükseliş durumunu üretebilir (Tonnelier 2005).

HH nöron ağında, eşik değerin altındaki bir dış sinyalle bile ortaklaşa ani yükseliş durumlarını üretmek mümkündür (Yılmaz, Özer, 2013; Kitajima, Feng, 2014).

Bunların yanısıra, 2-boyutlu (aksiyon potansiyeli için ve bütün iyon kapılarını tanımlamak için oluşturulmuş 2 parametre) melez ani yükseliş modeli (2-D HS model) de HH modelinin faz uzayı düzleminde indirgenmesi için geliştirilmiştir. FitzHugh-Nagumo (FN) modeli (FitzHugh, 1955; Nagumo vs., 1962), Izhikevich tarafından tekrar tanımlanmış haliyle (Izhikevich, 2001, 2003) ve diğerleri (Touboul, Brette, 2009; Visser, van Gils, 2014; Marzantowicz, Signerska, 2015) bu problemin çözümüne ait en ünlü modellerdir.

$$\begin{aligned} \varepsilon \cdot \frac{dv}{dt} &= f(v) - w + I; \\ \frac{dw}{dt} &= v - \frac{1}{2}w. \end{aligned} \quad (4)$$

Boyutsuz aksiyon potansiyeli  $v$  ve yine boyutsuz sıfırdan büyük bir sabit  $w$  (HH modelinde 3 boyutlu olan dinamik değişken) iyon kapılarından tünelleme ile geçen iyonları temsil etmektedir. Sistemin en hızlı çıktısı ani yükselişin başlama ve bitişidir. Bu durumu uyaran elektrik akımı  $I$ ,

kontrol sinyali rolünü oynamaktadır.  $f(v)$  fonksiyonu genellikle çok terimli bir yapıdadır. Böyle bir durumda, Poincaré-Bendixson teoreminde anlatılan benzersiz limit döngüsünün varlığı koşulunu sağlamak için denklem en az üçüncü dereceden bir denklem olmalıdır (Teschl 2012). Bu döngü, durgun ve ani yükseliş durumları arasındaki geçişten sorumludur. HS ailesine ait özel bir durum FitzHugh-Nagumo modeline (FitzHugh, 1955; Nagumo vs., 1962) göre,  $a$  sıfırdan büyük bir sabit olmak üzere;

$$f(v) = v(1-v)(v-a) , \quad (5)$$

Düzlemsel HS ailesi HH modeline göre çok daha basit olmakla beraber daha yaygın bir modeldir. Ancak doğrusal olmayan dinamik teoriden de bildiğimiz üzere, 2 boyutlu modelde sürekli zaman diliminde var olmayan sönümlenme durumu (Strogatz, 1994) HS ailesinin önemli bir eksiğidir.

HH modelinin başka bir indirgenmiş hali, boyutsuz  $v(t)$  potansiyeli ve hızlı iyon kanallarına (sodyum ve potasyum) ve yavaş kanala denk gelen iki değişkenden ( $w_f(t)$  ve  $w_s(t)$ ) oluşan 3 boyutlu Hindmarsh-Rose (HR) modelidir (Hindmarsh ve Rose, 1984):

$$\begin{aligned} \frac{dv}{dt} &= -av^3 + bv^2 + w_f + I ; \\ \frac{dw_f}{dt} &= c - d \cdot v^2 - w_f ; \\ \frac{dw_s}{dt} &= r[s(v - v_0) - w_s] \end{aligned} \quad (6)$$

Sıfırdan büyük sabitler seti  $a, b, c, d$  hızlı iyon kanallarını,  $r$  ise yavaş iyon kanalını tanımlamak için kullanılmaktadır. Diğer iki değişken empirik olup genellikle  $s = 4$  ve  $v_0 = -1.6$  alınmaktadır. Düzlemsel modelin önemli bir uzantısı da karmaşık alandadır (*complex domain*). Doğal cisimlerin bu şekilde modellenmesi "kuantum nöronu", iyon kapılarındaki tünelleme olayı nedeniyle klasik olmayan özelliklerini (ilk olarak (Donald, 1990) da bahsedilmiştir) ya da sinaptik kuantum tünelleme nörotransmitterleri (Beck, 2008) göstermektedir. Nöronlar için kübit tabanlı kuantum ani yükseliş modellesi (Borisenok, 2013) gibi modeller de mevcuttur. Bu sınıfın en ünlü gösterimleri, bağlı nöron çifti için ileri seviye dinamikleri gösteren (Segall vs., 2014) Josephson kavşağıdır (*Josephson Junction* – JJ) (Zrubec, 1994; Crotty vs., 2010). Kuantum cisimlerin kontrolü kendine has özelliklere sahiptir (Borisenok vs., 2010), JJ nöron modeli üzerine detaylı araştırma, halihazırdaki çalışmanın bitmesini takiben gelecek çalışmaların konusu dahilindedir. Bu durumda, nöronlar için ani yükseliş ve fırlama takibi algoritmasının klasik ve kuantum düzeyinde detaylı karşılaştırmasının yapılabilmesi mümkün olacaktır.

Yukarıda tartışılan bütün modellerde,  $I$  akımı dış bir kontrol parametresi olarak membranı uyarıyor. Genellikle bu kontrol akımı sabit ya da basit adım fonksiyonu tarzındadır. Açık-döngü (önbeslemeli) yaklaşımı gürültü eklenmiş HH modeliyle doğrusal tepki modeli için

kullanılmıştır (Fourcaud-Trocme vs., 2003). Aynı modele küçük bir gürültü eklenerek tasarlanmış atma eklenmesiyle benzer bir kombinasyona (Danzl ve Moehlis, 2008), düzenli periyodik-olmayan yüksek frekanslı kontrol sinyali uygulamasına (Qin vs., 2013), düzlemsel durum için açık-döngü kontrol sinyali seti (Izhikevich, 2000) ve tek nöron ve çoklu dinamik nöron ağı için karşılık gelen detaylı kararlılık analizine (Haddad vs., 2014 ve Schultheiss vs., 2011) ait çalışmalar da mevcuttur.

Ön beslemeli kontrol algoritmalarının çoğunluğu serideki yükselişler arası süre ve atma sayısı üzerinden çeşitleme ile sabit yükselişlere sahip seri ani yükselişlerle (*spike train (ST)*) alakalı nöron modellerine uygulanmıştır. Örnek olarak, genliği kısıtlanmış, üçgen atmalardan oluşan kontrol akımına sahip ideal kontrol şeması (Ahmadian vs., 2011) ve ona alternatif tek boyutlu, basitleştirilmiş, indirgenmiş model analizi (Nabi, Moehlis, 2012), seri ani yükselişler üzerinde gecikme eklenmiş ters kontrol (Li vs., 2013) ve son olarak canlı vücudu içerisindeki yükselişleri tahmin edecek ani yükseliş tepki modeli (Jolivet vs., 2003) söylenebilir.

Hodgkin-Huxley gibi dört-boyutlu modeller doğrusal olmayan dinamikleriyle yönlendirme imkanına sahiptir. Uygun seçilmiş sabit bir  $I$  akımı varolan Hopf çatallanmasına (Hopf bifurcation) kayar ya da yenisini yaratır (Guckenheimer, Labouriau, 1993; Fei vs., 2006; Ding, Hou, 2010).

Geribesleme (kapalı-döngü) yaklaşımı, belirli durumlarda monoton olmayan ateşleme tepkisinin uyarılması için deneysel olarak kullanılmaktadır. Beklenen ani yükseliş ve fırlama durumlarını, faz uzayında arzulanan değere nazikçe evrimleştiren sistem kontrolü “hız değişimi” (speed gradient- Fradkov, 2007) ve sistemi üstel olarak beklenen değere gitmeye zorlayan “hedefe-çeken” (target attractor - Kolesnikov, 2012) adında iki farklı geri besleme algoritması dinamik sistemlere uygulandı. Ayrıca aynı metodlar çok-boyutlu durumlar için de uygulandı.

Tamamen farklı bir yaklaşım, HH nöronlarına bulanık interpolasyon (*fuzzy interpolation*) metodu ile tasarlanmış doğrusal olmayan kontrol sinyali Chen ve Li tarafından uygulandı (Chen ve Lin, 2010). İşlemin adımları şu şekildedir:

- Doğrusal stokastik sistemlerin interpolasyonu,
- İnterpolasyonu kullanarak doğrusal olmayan stokastik HH dinamiklerine yaklaşım yapmak,
- doğrusal matris eşitsizliğinden kontrol sinyalini eski haline getirme metodu (Chen ve Lin, 2010), (MATLAB’ın güç kontrol araç kutusu kullanıldı).

Bu tarz bir yaklaşımın en güçlü yönü, zaman gecikmesi ve dış gürültü ile tasarlanmış referans-takip kontrolünden gelen zorlukların üstesinden gelme fırsatı sunmasıdır (Cheng et al, 2010). Diğer taraftan göreceli olarak karmaşık olması ve sayısal analizlerde çok zaman alan bir süreç olması, yöntemin eksik yanlarıdır.

Böylece, beklenildiği gibi, geri besleme algoritması seti keyfi hedef çıktıları tasarlamak için daha verimli bir araç olduğunu kanıtlamıştır. Öte yandan, yukarıda tarif edilen çoğu kapalı-döngü algoritması çoğunlukla biyolojik nöronların iki boyutlu diferansiyel modelleri ile uğraşır ve ayarlanmış noktalar ve limit döngüleri gibi sınırlı “çekici (*attractor*)” setine sahip olmaları ortak handikaplarıdır (Strogatz, 1994). Kaotik durumlar bu düzlemsel sete dahil değildir ve bu nedenle sunulan projede daha gerçekçi bir durum olan tek ani yükseliş, ani yükseliş serilerini ve sönümlü fırlamaları kapsayan dört boyutlu HH modeli kullanıldı. Diğer taraftan, tek HH nöronunun dinamikleri ilgi odağımızın dışındadır. Pratik uygulamalar için küme halindeki toplu fırlamalar daha önemlidir.

Yapılmış yayınların büyük bir çoğunluğu tek nöronlardan gelen ani yükseliş ve fırlamaların kontrollü senkronizasyonuna konsantre olmuştur. Bu tarz bir senkronizasyona ulaşmak amacıyla kullanılan yöntemler hem dış zaman-periyodik sinyalle kontrol edilen açık-döngü (de Pontes et al, 2008) hem de kapalı-döngü kontrolünü içermektedir. Geri besleme genellikle iki basit yaklaşım ile sunulmaktadır:

- faz ve frekans kilitlemesi (Coombes, Bressloff, 2001; Stoop vs., 2004);
- doğrusal (Campbell, 2007; Schöll vs., 2009; Coombes vs., 2012; Zheng, Wang, 2012; Panchuk vs., 2013) ya da doğrusal olmayan (Vasovic vs., 2012; Mamat vs., 2013) adaptif olmayan zaman-gecikmeli geri besleme.

Özellikle, gözlemci olarak çalışan doğrusal olmayan kararlılık hata sinyalinden senkronizasyonda algoritma setinden bahsetmek gerekiyor (Wang, Zhang et al 2007). Zaman gecikmesiyle düzeltilmesi en verimli durumdur (Yu et al, 2013). Gecikmeli hız değişimi yöntemi FitzHugh-Nagumo nöron çiftlerini senkronizasyonda uygulanmıştır (Plotnikov et al 2015). Yöntem çok verimli çalışmasına rağmen nöronlar arası bağlantıların özelliklerini kontrol etmekte önerdiği yaklaşım gerçekçi olmaktan uzaktır (gerçekte nöronlar arası bağlantılar simetrik değildir).

Zaman gecikmesi uygulanmış başka düzlemsel modeller de literatürde yer almaktadır: Wilson-Cowan nöron ağı (Coombes ve Laing, 2009), düzlemsel nöron ağlarında zaman gecikmesinin stokastik rezonansa etkisi (Liu et al, 2014).

Yukarıda bahsedilen kontrol metodları;

- düzlemsel modellere (Coombes, Bressloff, 2001; Campbell, 2007; de Pontes vs., 2008; Schöll vs., 2009; Perlikowski vs., 2010; Vasovic vs., 2012; Demirkol, Özoğuz, 2013; Panchuk vs., 2013);
- üç boyutlu Hindmarsh-rose nöronlarına (Neefs, 2008; Franović vs., 2011; Zheng and Wang, 2012; Mamat vs., 2013);
- Orta çatallı nöron modeli (*medium spiny neuron model*) (Elibol ve Şengör, 2014)

uygulanmıştır. Basit zaman gecikmesi senkronizasyonu ayrıca alternatif üç-boyutlu Leech-Heart ara-nöronları için çalışılmıştır (Adhikari et al, 2011).

Arnold'ın faz kilidi HH nöron çiftlerinin senkronizasyonunda (Batista et al, 2013)  $N$  tane komşuya bağlanmış  $j$ 'ninci HH nöronu için kontrol akımı girdilerin süperpozisyonu şeklinde verilir:

$$I_j = \omega \sum_{k=1}^N a_{jk} r_k(t) \cdot (v_j - v_k), \quad (7)$$

Eşleşme kuvveti  $\omega$ , komşu matris elementi  $a_{jk}$ ,  $k$ . nöronun aksiyon potansiyeli  $v_k$ ,  $j$ . nöronun bağ reseptörü kesiri  $r_k(t)$  olmak üzere;  $r(t)$  ayarlanmış doğrusal olmayan bir fonksiyon olması nedeniyle kontrol adaptif değildir (Batista et al 2013) ve dinamik durumların gerekli çeşitliliği verimli şekilde üretilemez.

Hız değişimi metodu HH nöronları için basit zaman gecikmesi (Orosz ve Moehlis, 2009), iç zaman gecikmesinin bağımsız parametre olarak alınması (Wang et al, 2013), benzer bir yaklaşım ile FitzHugh-Nagumo nöron ağına eşleşme zaman gecikmesi (Plotkinov et al 2015) gibi çalışmalarda gecikme parametresini en uygun hale getirmek için uygulanmış olup, bahsi geçen makalelerdeani yükselişlerin şekilleri ve periyotları üzerinde herhangi bir değişikliğe gidilmemiştir.

Gecikmenin kullanılışı yaklaşımımızı genişletmek için uygundur fakat sunulan projede Plotnikov 2015 ve düzlemsel modellerde gecikme ile ilgili bir dizi yayından öğrenildiği üzere geri besleme algoritmasıyla iki boyutlu matematiksel nöronlar üzerinden kaotik fırlama davranışı olmasa dahi, bir dizi kuvvetli düzensiz fırlama davranışı yaratılabilmesi nedeniyle taammüden çıkarılmıştır. Projenin amacı bütün bunlardan farklı olmakla beraber, toplu dinamiklere sahip kümedeki tek bir HH nöronuna düzensiz bir öz durum yükleyebilmektir. Bu tür bir etkiyi çalışabilmek için öncelikle kümenin modlarından ileri gelen zaman-gecikmesi gibi fazladan etkileri azaltmak gerekmektedir.

HH nöronunun senkronizasyonu için blok-diyagram geri beslemesinin doğrusal yapıları iki kademeli durum kontrolü aracılığıyla (Fröhlich, Jezernik, 2005) ve ikinci dereceden doğrusal değerlendirici yoluyla (Kaman filtresi) filtrelerle (Ullah ve Schiff, 2009) ya da erozyon filtreleri (Ding ve Hou, 2010; Doruk, 2010) ile çalışılmıştır.

HH ve diğer tip nöronların stokastik bileşenlerin eklenmesiyle uğraşan modelin toplu etkilerinin karakterini değiştirerek (Yılmaz et al, 2015), özellikle gecikme konusunda yapılmış çalışmaların (Uzuntarla vs., 2013; Yılmaz ve Ozer, 2015) başka bir uzantısıdır (Tuckwell et al, 2009; Tuckwell ve Jost, 2010; Öz, 2011). Kullanılan iki algoritmanın da (SG ve TA) zayıf stokastik tedirginlikler (Fradkov, 2007; Kolesnikov, 2012) altında kararlı olduğunu, geri besleme kontrolü altındaki gürültü eklenmiş ve tedirginlik verilmiş HH nöronlarının ayrı bir çalışma konusu olduğunu hatırlatmak gerekir.



Yukarıda anlatılan yöntemlerin verimliliğine karşın, projenin amacının sadece HH nöronunun kendi dinamikleri çerçevesinde yaratılan senkronize atmaların olmadığı farkında olarak, tek nörona ait hedeflenen ani yükseliş ve fırlama özelliklerini sağlamak üzere Hodgkin-Huxley sisteminde keyfi tasarlanmış hedef dinamik durumun kümedeki bir ya da birkaç nöronun dinamik özellikleriyle yönlendirmek amaçlanmaktadır. Bahsedilen algoritmalar arasından SG ve TA bu amaca en uygun ve ileride gürültü eklenmesi ve zaman gecikmesi gibi yapılması mümkün olası değişikliklere müsait olmaları nedeniyle seçilmiştir.

### 3. YÖNTEM

#### 3.1 Tek Hodgkin-Huxley (HH) nöron dinamiklerinin kontrolünde hız gradyanı ve hedef çekici algoritmaları

Hız gradyan (HG; İng. *Speed Gradient*) algoritması, skaler hedef fonksiyonunun tanımına (Fradkov ve Pogromsky, 1998; Fradkov, 2007) dayanmaktadır, bir aksiyon potansiyeline sahip tek nöron durumunda aşağıdaki gibi tanımlanabilir:

$$G = \frac{1}{2} [v(t) - v_*(t)]^2. \quad (8)$$

Burada,  $v(t)$  sistemdeki gerçek aksiyon potansiyeline (1),  $v_*(t)$  düzgün diferansiyellenebilir fonksiyonun bir şekline sahip olması gereken hedef potansiyeldir.

Geri besleme kontrolünün amacı, hedef fonksiyonu  $G$  sıfıra eğildiği zaman elde edilir. Verilen zamana bağımlı bir fonksiyon olarak hedef zar potansiyeli  $v_*$ 'yi izleyen belirli hedefe (8) izleme (İng. *tracking*) denir.

(8)'nin zaman türevini alalım:

$$\Omega = \frac{dG}{dt} = (v - v_*) \left[ \frac{dv}{dt} - \frac{dv_*}{dt} \right]. \quad (9)$$

Türev  $dv/dt$ , dinamik sisteme karşılık gelen eşitliğin (1) sağ tarafı boyunca kontrol sinyalini  $I$  içerir. Algoritma, geri besleme kontrolünü kontrol sinyali alanında bir gradyan biçiminde tanımlar. Bir nöron durumunda, sürüş akımı  $I$ 'nin 1-boyutlu karakteri nedeniyle kısmi türeve dönüştürülür:

$$I_{SG} = -\gamma \frac{\partial \Omega}{\partial I}. \quad (10)$$

İşte  $\gamma$  bir pozitif sabit, (1) ile gösterilir:

$$I_{SG} = -\frac{\gamma}{C_M} (v - v_*). \quad (11)$$

Sistem (1) ile birlikte, HG kontrol algoritması (11), dinamik sistemin evrimini hedef fonksiyonu (8) tarafından tanımlanan çekici manifolduna yönlendirir.

Hedef çekici (HÇ; İng. *Target Attractor*) algoritması (yazarın terminolojisinde “sinerjik kontrol”), “dinamik sistemin yönlendirilmiş kendi kendini organize etmesine” dayanmaktadır (Kolesnikov, 2012).  $m$ -parametrik çeken değişmez manifold (kontrol hedefini belirten alt küme)

$$\psi_s(x_1, \dots, x_n) = 0; \quad s = 1 \dots m \quad (12)$$

$x_1, \dots, x_n$  durum değişkenlerinin bir fonksiyonu olarak tanımlanır. Denklemler (12), kontrol hedefine göre sistem dinamiklerinin asimptotik stabilitesini sağlar. Bunu yapmak için, aşağıdaki en iyi duruma getirici işlevlerin yerine getirilmesini isteyelim:

$$J = \int_0^{\infty} \left( \sum_{s=1}^m \left[ T_s^2 \left( \frac{d\psi_s(t)}{dt} \right)^2 + \psi_s^2(t) \right] \right) dt = \min . \quad (13)$$

Burada  $T_s$ , pozitif sabitlerdir (zaman skalaları). Üstel asimptotikte minimum (13) elde etmek için gözlemciler için  $s$  eşitliklerinin bir dizi denklemi olarak “sinerjik” geri bildirim tanımlıyoruz (Kolesnikov, 2014):

$$T \frac{d\psi_s(t)}{dt} + \psi_s(t) = 0 . \quad (14)$$

Sıfıra eğilimli gözlemciler (12), sistemin dinamik gelişimini hedef çekiciye yönlendirir (14).

Zar aksiyon potansiyeli  $v(t)$  için hedef çekici geribildirim algoritması oluşturduk. Onun izlemesi için hedef fonksiyonunu şu şekilde tanımlıyoruz:

$$\psi(t) = v(t) - v_*(t) , \quad (15)$$

verilen bir hedef potansiyel  $v_*(t)$  ile. Üssel formda “sinerjik” geri bildirim (14) şu şekilde verilir:

$$T \frac{d\psi}{dt} = -\psi , \quad (16)$$

pozitif bir kontrol sabiti  $T$  ile. Bu yol açar:

$$\frac{dv}{dt} = \frac{dv_*}{dt} - \frac{1}{T} (v - v_*) . \quad (17)$$

Kontrol sinyali  $I$  (17)'de yerine konulduktan sonra dinamik sistemin eşitliğin sağ tarafından, (1)'e eski durumuna getirilir:

$$I_{TA} = C_M \cdot \left[ \frac{dv_*}{dt} - \frac{1}{T} (v - v_*) \right] + g_{Na} m^3 h \cdot (v - E_{Na}) + g_K n^4 \cdot (v - E_K) + g_{Cl} \cdot (v - E_{Cl}) . \quad (18)$$

Eşitlik (18), sistem (1) ile birlikte, hedef aksiyon potansiyeline  $v_*$  izlenen sürülen nörona karşılık gelir.

İki algoritma, HG ve HÇ, arasındaki temel farkı vurgulamak için bunları 'mekanik' terimlerle ifade ederiz. Hız gradyanı yaklaşımı, dinamik sistemde 'viskoz uyuşmazlık' olarak görev yapan ek bir kuvvet oluşturur. Bu, sabit veya dinamik olarak değişen hedef parametre seviyesinde (modelimizdeki aksiyon potansiyeli) kapalıdır. Bu seviyeden uzakta 'uyuşmazlık' artmaktadır.

Hedef çekici algoritması, çekici manifoldunu tanımlar, sistemin dinamiklerinin üstel olarak komşuluğunu alır ve sistemi hedef çekicide sonsuza kadar zorlar. Kesinlikle, böyle 'zor' bir yaklaşım, “hafif” HG ile karşılaştırmak için doğruluk açısından daha verimli olmalı, fakat aynı zamanda daha fazla enerji tüketmelidir.

Her iki algoritma sağlamlığı sağlar (Fradkov, Pogromsky, 1998; Kolesnikov, 2012): onlar ilk koşullara yeterince bağımlı değildir ve sürülen sistemin dinamiklerindeki nispeten küçük harici bozulmalar altında kararlıdır (1). Her iki algoritma da optimal değildir: onlar Pontryagin'in optimal kontrolüne yerel olarak yakındır.

### 3.2 HH zincirinde izleme için temel matematiksel elemanlar

Bir nöral zincir oluşturmak için iki temel elemana ihtiyaç duyarız.

1. HH matematiksel nöronu HG veya HÇ algoritmaları aracılığıyla harici giriş  $I$  tarafından kontrol edilir;
2. 'Sinaptik' transfer elementi, zincirdeki önceki  $(k-1)$ -inci nöronun  $v_{k-1}$  çıkış aksiyon potansiyelinden diğer  $k$ 'incinin giriş  $I_k$ 'sini tanımlar.

HH elemanı için (1) ile aynı modeli kullanırız:

$$\begin{aligned}
C_M \cdot \frac{dv_k}{dt} &= -g_{Na} m_k^3 h_k \cdot (v_k - E_{Na}) - g_K n_k^4 \cdot (v_k - E_K) - g_{Cl} \cdot (v_k - E_{Cl}) + I_k ; \\
\frac{dm_k}{dt} &= \alpha_m(v_k) \cdot (1 - m_k) - \beta_m(v_k) \cdot m_k ; \\
\frac{dn_k}{dt} &= \alpha_n(v_k) \cdot (1 - n_k) - \beta_n(v_k) \cdot n_k ; \\
\frac{dh_k}{dt} &= \alpha_h(v_k) \cdot (1 - h_k) - \beta_h(v_k) \cdot h_k .
\end{aligned} \tag{19}$$

Burada  $v_k(t)$ ,  $k$ -inci nöronun aksiyon potansiyeline işaret eder,  $m_k(t)$ ,  $n_k(t)$ ,  $h_k(t)$  onun kapı değişkenleridir ve kontrol sinyali  $k$ -incihücreye giren harici akımların toplam  $I(t)$ 'si ile temsil edilir.

İkinci eleman, elektriksel uyarımı,  $(k-1)$ -inci nöronun aksonundan  $k$ -inci nöron girişine, sinapslar, dendritler ve  $k$ -inci hücrenin soma yoluyla aktaran, belki de farklı bir şekilde seçilebilir, bir zaman geciktirme tepkisini içeren ya da dendritlerden somaya gelen girdileri biriktiren bir eşik varlığı. Projede kazanım modelini kullanıyoruz:

$$I_k(t) = \alpha \cdot [v_{k-1}(t) - v_{rest}] ; \alpha = \text{const} > 0, \tag{20}$$

burada bir HH nöronunun referans dinlenme potansiyeli şu şekilde verilir:

$$\begin{aligned}
v_{rest} &= 58 \log \left( \frac{P_K \cdot K_{ext} + P_{Na} \cdot Na_{ext} + P_{Cl} \cdot Cl_{ext}}{P_K \cdot K_{int} + P_{Na} \cdot Na_{int} + P_{Cl} \cdot Cl_{int}} \right) ; \\
K_{ext} &= 20; K_{int} = 400; \\
Na_{ext} &= 440; Na_{int} = 50; \\
Cl_{ext} &= 560; Cl_{int} = 150; \\
P_K &= 1; P_{Na} = 3; P_{Cl} = 0.45.
\end{aligned} \tag{21}$$

Model (20) zaman gecikmesi  $\tau$  ile bir modifikasyona sahiptir:

$$I_k(t) = \alpha \cdot [v_{k-1}(t - \tau) - v_{\text{rest}}]; \alpha = \text{const} > 0, \quad (22)$$

Dendritlerden soma'ya gelen sinyal ile ilgili iç süreçleri kapsar.

### 3.3 Zincirde kontrol algoritması için 'geri yayılım' ilkesi

Orijinal literatürde (Fradkov ve Pogromsky, 1998; Fradkov, 2007; Kolesnikov, 2012), her iki kontrol algoritması tek bir kontrollü eleman için tasarlanmıştır. Onları HH nöron zincirlerinde izlemek için algoritmik "geri yayılım" yöntemi geliştirdik.

İzleme hedefi (bizim durumumuzda membran potansiyeli) ve kontrol sinyali (giriş akımı) farklı elementler için tanımlanırsa, standart Fradkov ve Kolesnikov'un algoritmaları çalışmaz. Kontrol akımı ilk hücreye uygulandığında, zincirin  $N$ -inci nöronundaki bir potansiyeli izlemek zorunda olduğumuzu varsayalım. Sonra, HG Eşitlik (11) veya HÇ Eşitlik (18) algoritması yoluyla bir yardımcı istenilen kontrol sinyali  $I_{N,*}(t)$  tanımlayan son eleman  $N$ 'den kontrol oluşturmaya başlarız. Bu akım  $v_{N-1,*}(t)$  hedef potansiyelini, (4) 'ün bir ters fonksiyonu olarak bulmaya olanak tanır. İlk nörondaki hedef potansiyel  $v_{1,*}(t)$ 'e ve buna karşılık gelen kontrol akımı  $I(t)$ 'ye kadar,  $(N-1)$  istenen kontrol sinyali  $I_{N-1,*}(t)$  ve benzeri geri yükler .

### 3.4 Algoritmaların etkinliği

Projede önerilen algoritma, 4 boyutlu HH'yi kontrol etmek için yüksek verim sağlar; çünkü:

1. HG ve HÇ her iki algoritma, oldukça küçük dalgalanmalara ve harici gürültüye karşı yüksek sağlamlığı göstermektedir (Fradkov, 2007; Borisenok ve ark., 2010; Kolesnikov, 2012).
2. Geribesleme kontrolünün benzer formlarını, doğrusal olmayan davranışa sahip çok boyutlu klasik dinamik sistemlere matematiksel olarak karşılık gelen iki seviyeli kuantum sistemlerine başarıyla uyguladık (Borisenok ve diğerleri, 2010; Borisenok ve Pechen, 2015; Borisenok, 2015a) . Bu tür kuantum sistemlerinden biri (Josephson bağlantısı), 'kuantum nöron' alternatif modeline çok yakındır (Zrubec, 1994; Crotty ve ark., 2010; Borisenok, 2012) (dolayısıyla, 'kuantum nöron' un davranışını etkili bir şekilde yürütme ihtimali neredeyse kanıtlanmıştır).
3. Dinamik bir sistemde (normal veya kaotik) çekici varlığında ve pürüzsüz diferensiyellenebilir özellikler için ayırt edici teklik noktaları yokluğunda, önerilen kontrol biçimleri, küçük kontrol genlikleri ile bile, sistem dinamiklerini hedef manifoldunun bir komşusuna götürür (Fradkov, 2007; Kolesnikov, 2012).

### 3.5 Sayısal simülasyonlar hakkında açıklamalar

İş Paketleri 1-3'de yaptığımız araştırmalarımızı geliştirirken, projede önerilen NEURON sisteminin, kontrol sinyali  $I(t)$  için HG ve HÇ geri bildirim algoritmaları altında sayısal simülasyonlar için kullanıcı dostu ve en uygun olmadığını keşfettik. Projenin Risk Yönetim Programını takip etmek için ve algoritmaların paralel simülasyonlarını farklı bilgisayar araçları ile sağlamak için Simulink ve Python'da kodlama kullandık NEURON yerine.

Böylece, simülasyon için Python, Matlab ve Simulink'te algoritmaları sayısal olarak inceledik.

## 4. BULGULAR VE TARTIŞMA

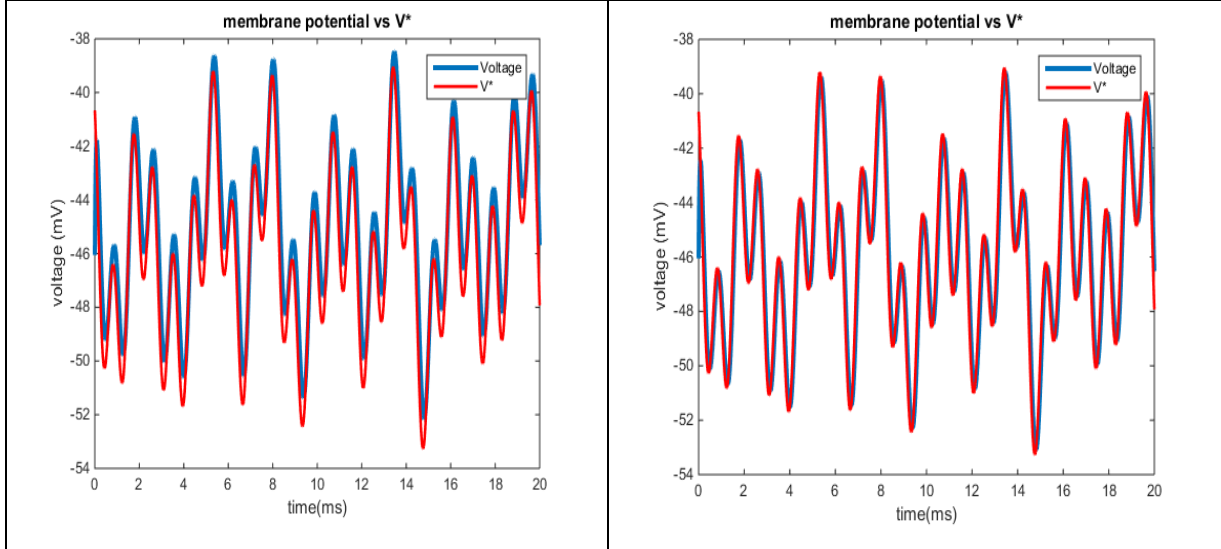
### 4.1 Tek nörona uygulanan hız gradyanı (HG) ve hedef çekici (HÇ) algoritmaları

#### 4.1.1 HG ve HÇ algoritmaları aracılığıyla HH nöron dinamiklerinin izlenmesi

İki algoritma için izleme farkı, Şekil1'de hedef sinyal için sunulmuştur:

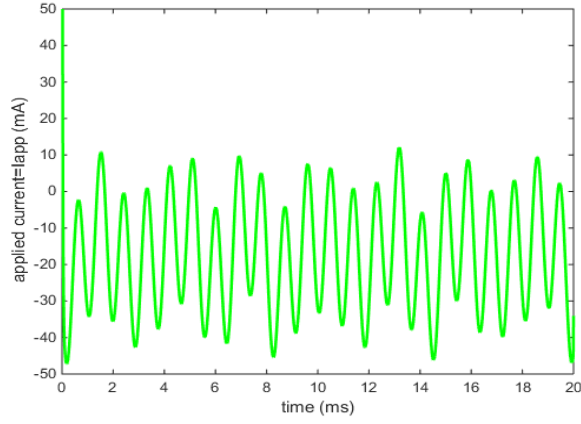
$$v_*(t) = \cos t - 3\cos(\sqrt{5}t - 2) + 3\cos(7t + 0.5) + \cos(\pi \cdot t + 1) - 0.3\cos\left(\frac{13}{21}t + 5\right) - 46. \quad (23)$$

Hedef fonksiyonun tipik skalası (23) gerçek nöronların özelliklerini yansıtır. Her iki algoritma için kontrol sabitleri gamma ve  $1/T = 0.05$  olarak seçildi.



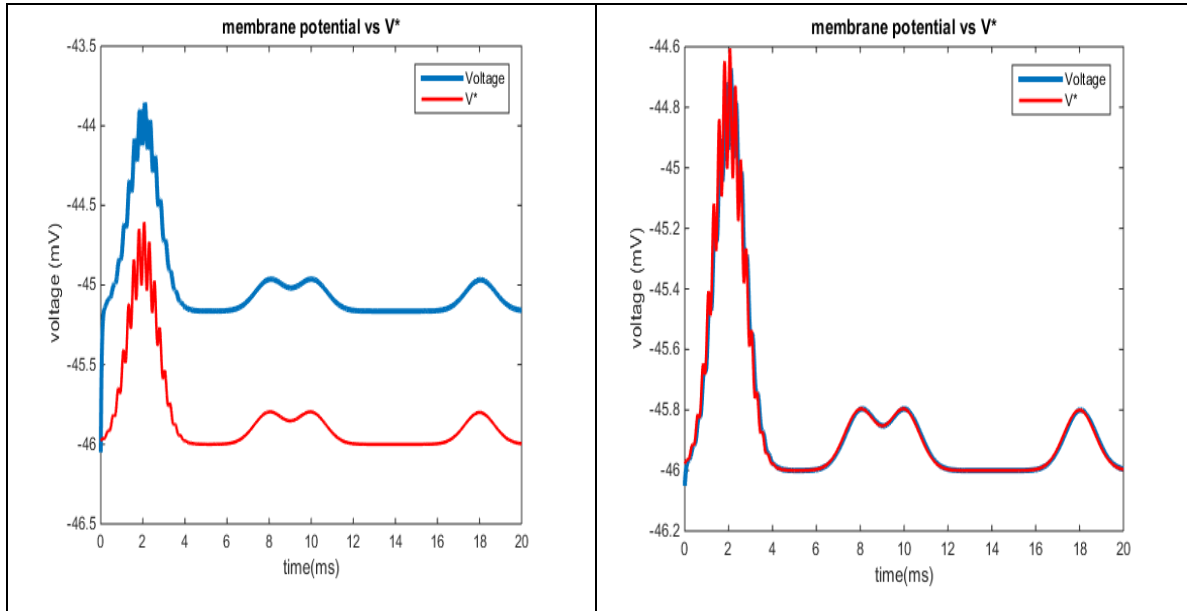
**Şekil 1.** Harmoniklerin lineer süperpozisyonu için izleme (23). Hedef potansiyel  $v_*(t)$  kırmızı renkle gösterilir, gerçek aksiyon potansiyeli  $v(t)$  - mavi renkle. **Sol:** hızlı gradyan algoritması; **Sağ:** hedef çekici algoritması. Yatay eksen ms için zamandır.

Her iki algoritma için kontrol akımları (11) ve (18) sonludur ve fizyolojik sınırları genişletmemektedir (Huguenard, McCormick, 1994), Şekil 2'deki örneğe bakın.



**Şekil 2.** İzleme hedefi için (23) HG algoritmasında (11) kontrol akımının  $I(t)$  sonluluğu. Yatay eksen ms için zamandır.

Hız gradyan algoritmasının, hedef potansiyelin rastgele şeklini kopyalayabileceği kolayca görülebilir, fakat gerçek aksiyon potansiyeli (Şekil 1 ve 3'teki mavi renk) ile hedefi (Şekil 1 ve 3'teki kırmızı renk) arasında sistematik bir hata olabilir. Hedef çekici algoritması bu özellikleri göstermemektedir.



**Şekil 3.** Fırlama tipi pulse ve ani fırlama dizisi için izleme (24). Hedef potansiyel  $v_*(t)$  kırmızı renkle gösterilir, gerçek aksiyon potansiyeli  $v(t)$  - mavi renkle gösterilir. **Sol:** hızlı gradyan algoritması; **Sağ:** hedef çekici algoritması. Yatay eksen ms için zamandır.

HG ve HÇ algoritmalarının karşılaştırılması için temel kriterler; izleme hatası ve enerji verimliliğidir.

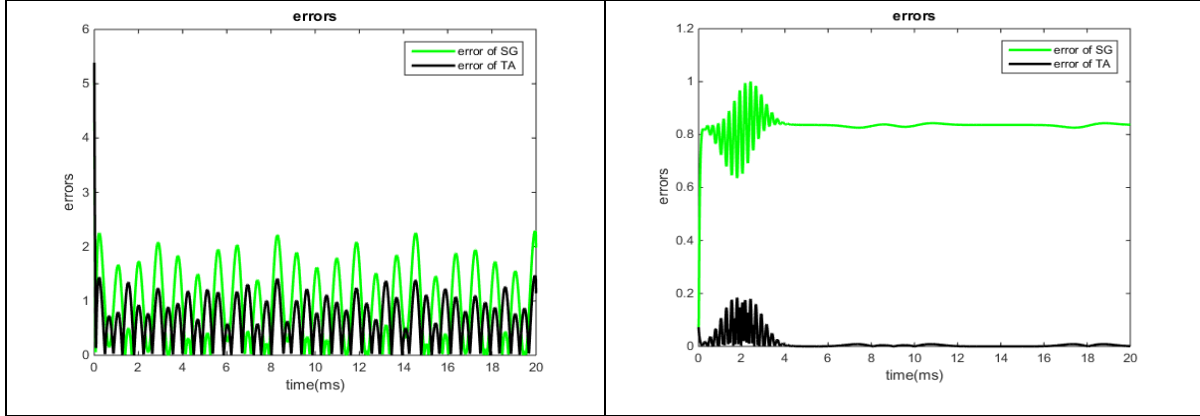


#### 4.1.2 HH nöronu için HG ve HÇ algoritmalarının izlenme hatalarının karşılaştırılması

İzlemenin hedef başarısı hata fonksiyonu tarafından değerlendirilir:

$$e(t) = |v(t) - v_*(t)|. \quad (25)$$

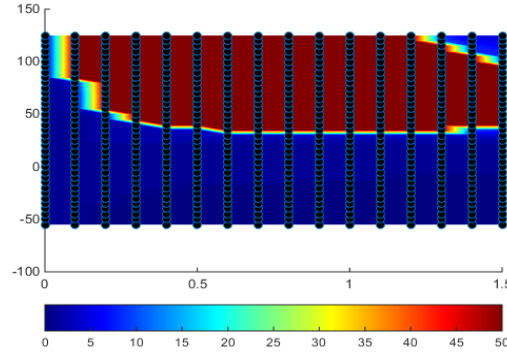
Bu, Şekil 4'te hedef fonksiyon (23) - (24) için çizilmiştir.



**Şekil 4.** Hız gradyanı (yeşil) ve hedef çekici (siyah) algoritmaları için  $e(t)$  izleme hatası. **Sol:** harmoniklerin lineer süperpozisyonu (23); **Sağ:** fırlama ve ani fırlama dizisi (24). Yatay eksen ms için zamandır.

Şekil 4'te, hedefin başarılmasının, HG için, özellikle de ani fırlama dizisi durumunda olduğu gibi sistematik bir hataya sahip olabileceği kolayca gözlemlenebilir. Bu (4)'teki kontrol sabiti gamaya kuvvetlice bağlıdır. Bu etki yalnızca hız gradyan algoritması için gözlemlenir, aşağıdaki Şekil 5'e bakınız. Hedef çekici algoritması, izleme hedefinin eksponansiyel olarak hızlı bir şekilde küçük hata ile sonuçlanmasına yol açar.

HG algoritması için alınan hedef sinyali  $v_*$ 'yi sabit olarak alan sistematik hatanın varlığını inceledik, yani izleme hedefinin belirli seviyedeki aksiyon potansiyelinin bir stabilizasyonu olduğunu göz önüne alarak. Şekil 5'deki yatay eksen, farklı gamaları gösterir (kapasitans  $C_M$  ile normalleştirilen), dikey eksen ise stabilize edilmesini istediğimiz sistemde aksiyon potansiyellerinin hedef seviyesini göstermektedir. Renk, stabilizasyon seviyesi  $v_*$  etrafındaki gerçek aksiyon potansiyeli  $v(t)$ 'nin dinamikleri için osilasyonun yaklaşık sayısını işaretler. Koyu mavi asimptotik renk, mükemmel bir stabilizasyona karşılık gelirken, koyu kırmızı asimptotik renk, hiç bir zaman stabilize olmamış olan hedef seviye civarında aksiyon potansiyelinin bozulmamış salınımlarını yansıtır.



**Şekil 5.** Farklı kontrol sabitleri için hız gradyan algoritmasındaki kontrol hedefinin (11) başarısı. **Yatay eksen:** (11)'deki gamma sabiti; **Dikey eksen:** stabilizasyon seviyesi  $v^*$ . Renk geçişleri, stabilizasyonun kalitesini gösterir (yukarıdaki açıklamalara bakın).

Böylece, Şekil 5, kontrol parametresi gammanın seçimi, aksiyon potansiyeli  $v^*$ 'in hedef seviyesiyle iyi bir uyum içinde olması gerektiğini, aksi takdirde hedefe ulaşamadığını (çizim üzerindeki kırmızı alan) göstermektedir. HG durumu için Şekil 4'ün sağ çiziminde gözlemlenebilen aynı etkidir.

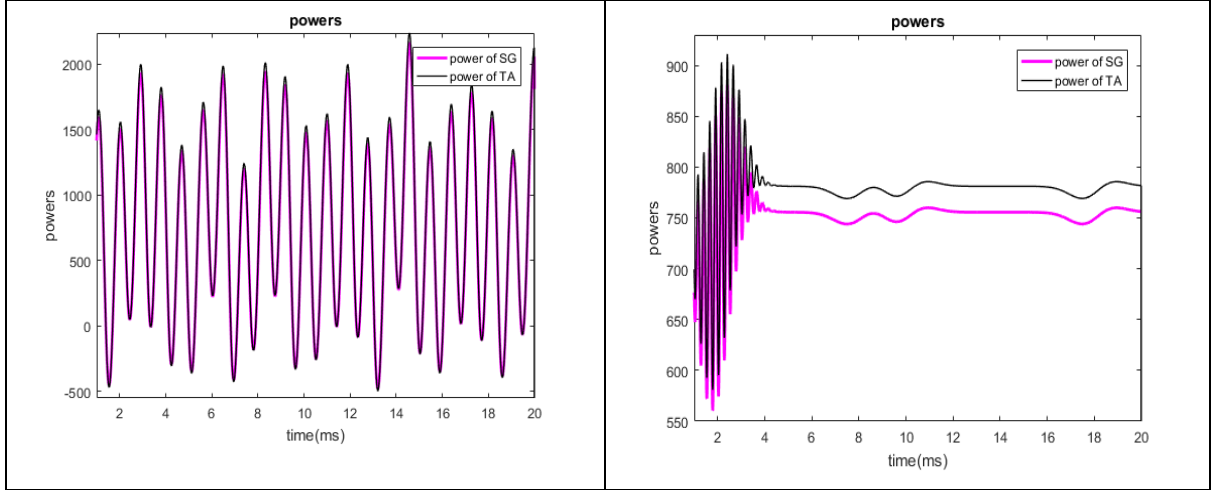
#### 4.1.3 HG ve HÇ algoritmalarının enerji güç verimliliği

Başarılı kontrolün bir diğer yeterli faktörü, kontrol alanı tarafından sistem içine birim zamanda pompalanan  $P(t)$  enerjisinin minimum gücüdür. Dinamik sistemi sağlayan HH elektrik devresi modeli için (1) aşağıdaki gibi değerlendirilebilir:

$$P(t) = I(t)v(t). \quad (26)$$

Özel durumlar (23) ve (24) için bu güç Şekil 6'da çizilmiştir.

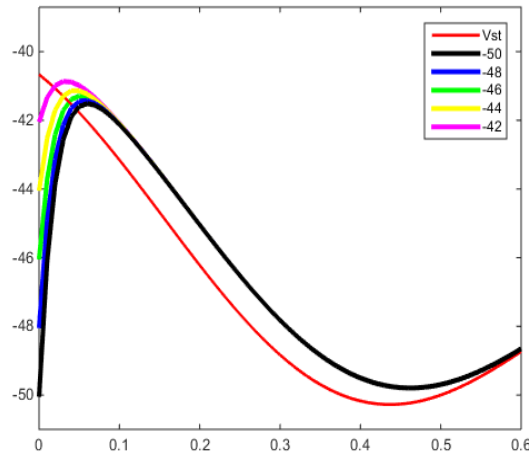
Harmonik hedefler için HG ve HÇ sinyallerinin güçleri yeterince farklı değildir (soldaki çizimler). Bununla birlikte, ani fırlama ve fırlama dizileri (sağdaki çizimler) için hedef çekici algoritması daha fazla enerji tüketiyor gibi görünmektedir: Kontrol tarafından enerji pompalamaya karşılık gelen siyah eğri, sistematik olarak HG pembe eğrisinin üzerinde kalmaktadır.



**Şekil 6.** Hız gradyanı (pembe) ve hedef çekici (siyah) algoritmaları için  $P(t)$  izleme gücü. **Sol:** harmoniklerin lineer süperpozisyonu (23); **Sağ:** fırlama-ve-ani fırlama dizisi (24). Yatay eksen ms için zamandır.

#### 4.1.4 Başlangıç şartlarının bozulmasına karşı duyarsızlık

Gerçek nöronlar için dinamik değişkenlerin başlangıç koşullarının tam setini bilmiyoruz (1). HG ve HÇ algoritmaları çerçevesinde, yeterli değildir, çünkü dinamik sistemin davranışı, başlangıç koşullarına çok zayıf olarak bağlıdır (Fradkov, 2007; Kolesnikov, 2012). Örnek olarak, Şekil 7'de sistemin dinamiklerini (1) HG izleme altında başlangıç koşullarının birkaç setiyle gösterdik (hedef voltaj kırmızı ile renklendirilmiştir).



**Şekil 7.** Farklı başlangıç koşulları için hedef sinyalin HG izlemesi (kırmızı çizgi); **Dikey eksen:** mV cinsinden potansiyeller; **Yatay eksen:** ms cinsinden zaman.

Şekil 7, tüm başlangıç koşulları için, sistem dinamiklerinin hedef davranışa yakınsadığını göstermektedir.

#### 4.1.5 Tek nöron için uygulanan algoritmaların başarı kriterleri ve sonuçları

Tek nöron uygulanan algoritmaları için **başarının kriteri** hedef başarılabilirliği tarafından verilir.

- Hedef potansiyeli izleme hatası: HÇ algoritması için tipik hata, denge potansiyeli için 46 mV skalasına karşı 1.5mV'u aşmaz ve ortalama hatayı %3 civarında verir. HG için maksimumu sistematik hata için 2 mV ve 0.8mV olarak değerlendirilebilir, karşılığı olarak %4 ve %2'dir.
- Dinamik değişkenler için başlangıç koşulları: Onlar, HG ve HÇ, her iki algoritma için hedef başarılabilirliğini hemen hemen etkilemezler.
- Maksimum kontrol gücü, canlı hücre için bir hasar oluşturmayan 2500 mA • mV'yi aşmaz.

Hız derecesi ve hedef çekici olmak üzere iki algoritmanın karşılaştırılması, her ikisinin de HH nöronundaki aksiyon potansiyelini izlemek için başarılı olduğunu ve belirli yaklaşımın seçimi kontrol kısıtlamasına bağlı olduğunu göstermektedir:

- Ana faktör hatanın minimuma indirilmesi (25) ise, hedef çekici tercih edilir.
- Eğer hız gradyanının sahip olduğundan daha minimum mümkün enerji ile kontrolü gerçekleştirmeyi düşünürsek önceliğe sahiptir.

#### 4.2 HH nöronlarının lineer zincirinde hız gradyanı ve hedef çekici kontrolü

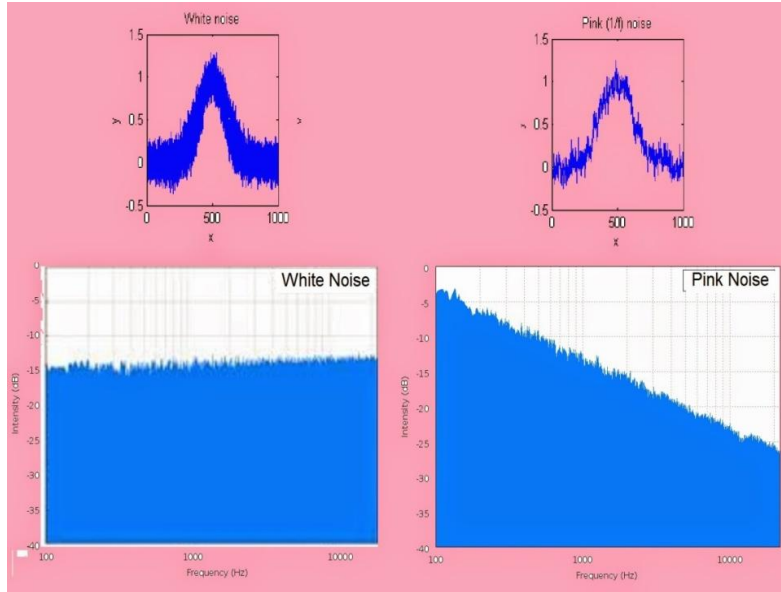
##### 4.2.1 Lineer HH zincirindeki “pembe gürültü”

Zincirdeki gerçek nöronların modellenmesi için hücrenin içindeki, somatik kısımdaki ve hücre dışı ortamdaki gürültüyü de göz önüne almalıyız. Bunun için, kapı dinamik değişkenleri için eşitliğin (19) sağ tarafına gürültülü katkısı ekledik:

$$\begin{aligned} C_M \cdot \frac{dv_k}{dt} &= -g_{Na} m_k^3 h_k \cdot (v_k - E_{Na}) - g_K n_k^4 \cdot (v_k - E_K) - g_{Cl} \cdot (v_k - E_{Cl}) + I_k ; \\ \frac{dm_k}{dt} &= \alpha_m(v_k) \cdot (1 - m_k) - \beta_m(v_k) \cdot m_k + aN_{m,k}(t); \\ \frac{dn_k}{dt} &= \alpha_n(v_k) \cdot (1 - n_k) - \beta_n(v_k) \cdot n_k + aN_{n,k}(t); \\ \frac{dh_k}{dt} &= \alpha_h(v_k) \cdot (1 - h_k) - \beta_h(v_k) \cdot h_k + aN_{h,k}(t). \end{aligned} \tag{27}$$

Burada  $a$ , gürültünün genliği,  $N(t)$  [0,1] aralığında beyaz veya pembe gürültü şeklinde rastgele gürültüdür. Deneyler, aksondaki aksiyon potansiyelinin şeklini dış gürültü ile fazla etkilenmediğini göstermektedir (Livshitz, Rudy, 2009). Bu nedenle (27)'deki ilk denklemi bozmuyoruz.

Beyaz gürültü ile pembe gürültü arasındaki tipik fark Şekil 8'de gösterilmektedir.



**Şekil 8.** Beyaz gürültü (solda) ve pembe gürültü (sağda) spektrumları arasındaki tipik fark ve onların orijinal sinyali nasıl bozduğunu.

Beyaz gürültü frekans spektrumu, olası tüm frekanslarda eşit bir dağılıma sahiptir. Pembe gürültü spektrumu, frekans arttıkça sürekli bir teğet düşüşü azalmasına sahiptir. Korogodski'nin bahsettiği gibi, "**Nöronal seçimi** sağlamak için gerekli olan rastgele varyasyonlar, salınımların amplitüdleri (kuvvetleri) frekanslarıyla ters orantılı olduğu için pembe gürültü dağılımını izliyorlar. ... Pembe gürültü, evrendeki bilgisayar olarak en yoğun gürültüdür." (Korogodski, 2010). Bu nedenle, her iki durumda da, beyaz ve pembe gürültüler, model yaklaşımımızı kontrol ediyoruz ve gürültülü pertürbasyon altında HH nöronunun kontrollü dinamiklerinin kararlılığını gösteriyoruz.

#### 4.2.2 HH nöron çifti için izleme

Gürültülü dalgalanmalara sahip olan HH nöronlarının çifti için (27) ve (20) unsurlarını şu biçimde yazabiliriz:

$$\begin{aligned}
C_M \cdot \frac{dv_1}{dt} &= -g_{Na} m_1^3 h_1 \cdot (v_1 - E_{Na}) - g_K n_1^4 \cdot (v_1 - E_K) - g_{Cl} \cdot (v_1 - E_{Cl}) + I(t); \\
\frac{dm_1}{dt} &= \alpha_m(v_1) \cdot (1 - m_1) - \beta_m(v_1) \cdot m_1 + aN_{m,1}(t); \\
\frac{dn_1}{dt} &= \alpha_n(v_1) \cdot (1 - n_1) - \beta_n(v_1) \cdot n_1 + aN_{n,1}(t); \\
\frac{dh_1}{dt} &= \alpha_h(v_1) \cdot (1 - h_1) - \beta_h(v_1) \cdot h_1 + aN_{h,1}(t); \\
v_{1,*} &= \frac{1}{\alpha} I_2; \\
C_M \cdot \frac{dv_2}{dt} &= -g_{Na} m_2^3 h_2 \cdot (v_2 - E_{Na}) - g_K n_2^4 \cdot (v_2 - E_K) - g_{Cl} \cdot (v_2 - E_{Cl}) + I_2; \\
\frac{dm_2}{dt} &= \alpha_m(v_2) \cdot (1 - m_2) - \beta_m(v_2) \cdot m_2 + aN_{m,2}(t); \\
\frac{dn_2}{dt} &= \alpha_n(v_2) \cdot (1 - n_2) - \beta_n(v_2) \cdot n_2 + aN_{n,2}(t); \\
\frac{dh_2}{dt} &= \alpha_h(v_2) \cdot (1 - h_2) - \beta_h(v_2) \cdot h_2 + aN_{h,2}(t), \tag{28}
\end{aligned}$$

Burada hız gradyan yöntemi için akımlar (11) ile verilir:

$$\begin{aligned}
I(t) &= -\frac{\gamma}{C_M} (v_1 - v_{1,*}); \\
I_2 &= -\frac{\gamma}{C_M} (v_2 - v_*), \tag{29}
\end{aligned}$$

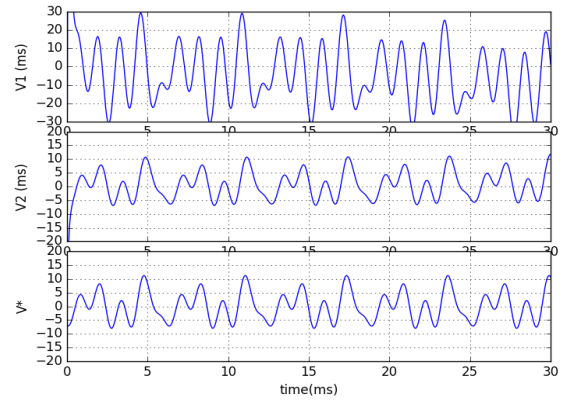
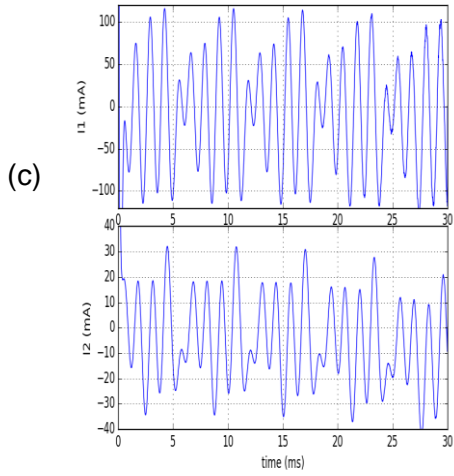
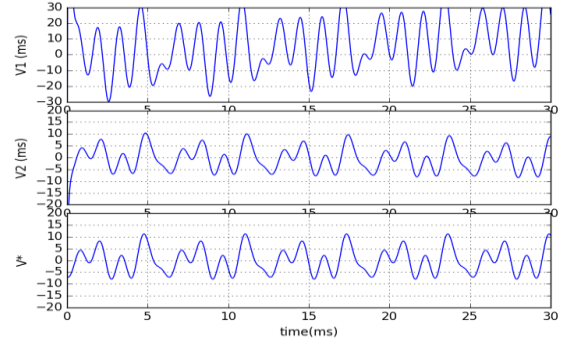
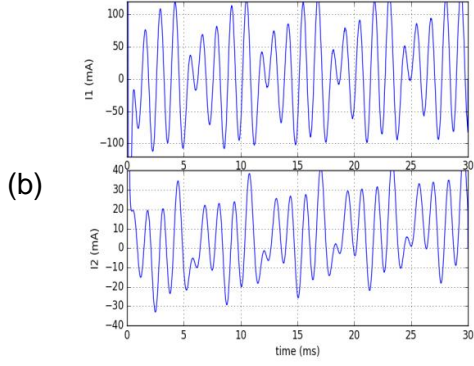
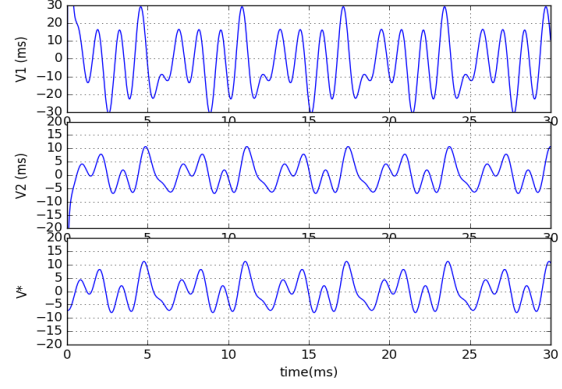
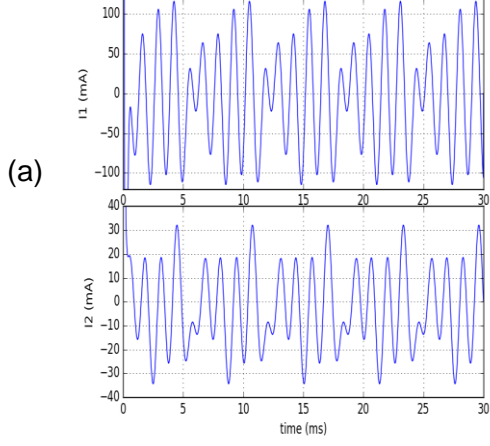
veya hedef çekici yöntemi için (18) ile verilir:

$$\begin{aligned}
I(t) &= C_M \cdot \left[ \frac{dv_{1,*}}{dt} - \frac{1}{T} (v_1 - v_{1,*}) \right] + g_{Na} m_1^3 h_1 \cdot (v_1 - E_{Na}) + \\
&+ g_K n_1^4 \cdot (v_1 - E_K) + g_{Cl} \cdot (v_1 - E_{Cl}); \\
I_2 &= C_M \cdot \left[ \frac{dv_*}{dt} - \frac{1}{T} (v_2 - v_*) \right] + g_{Na} m_2^3 h_2 \cdot (v_2 - E_{Na}) + \\
&+ g_K n_2^4 \cdot (v_2 - E_K) + g_{Cl} \cdot (v_2 - E_{Cl}). \tag{30}
\end{aligned}$$

Sistem (28) için örnek simülasyonlar Şekil 9-10'da verilmektedir.

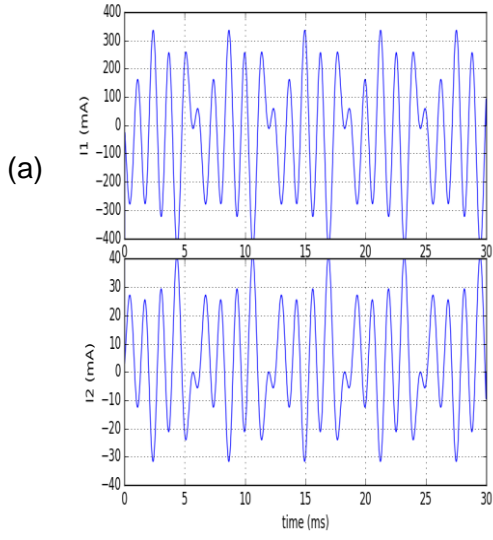
Kontrol akımları  $I_1$  ve  $I_2$

Aksiyon potansiyelleri  $v_1, v_2$  ve hedef  $v^*$

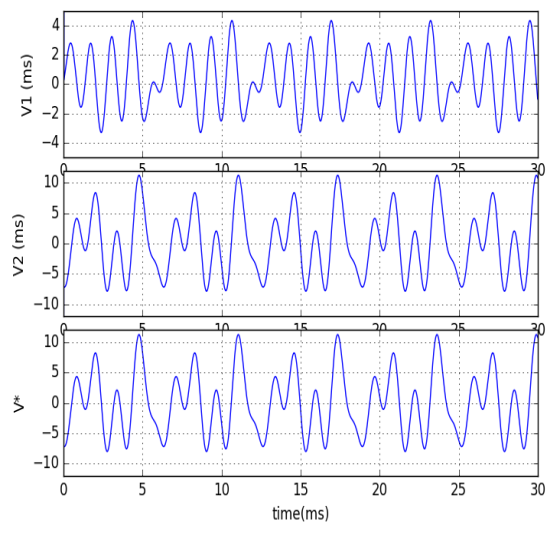


**Şekil 9.** Nörondaki kontrol akımı ile nöron 2'nin aksiyon potansiyelini, takip eden hızlı gradyan 1: (a) gürültüsüz, (b) beyaz gürültü, (c) pembe gürültü. Burada  $\gamma = 10$ ,  $C_M = 1$ , gürültünün genliği  $a = 1$ . Yatay eksen ms için zamandır.

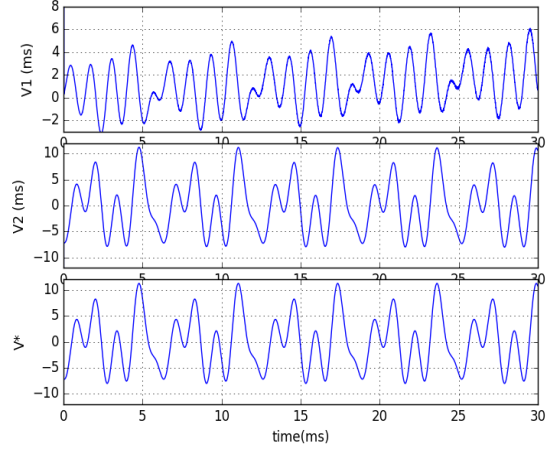
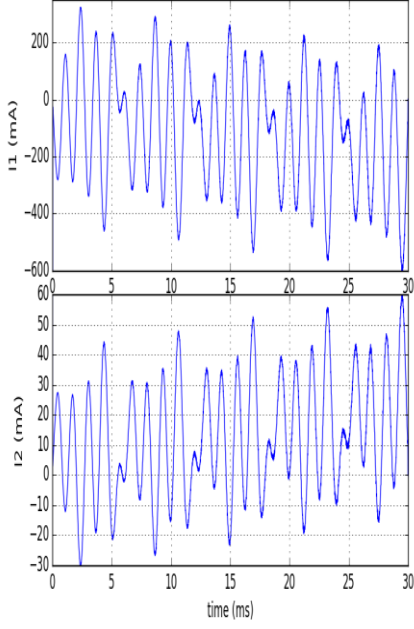
Kontrol akımları  $I_1$  and  $I_2$



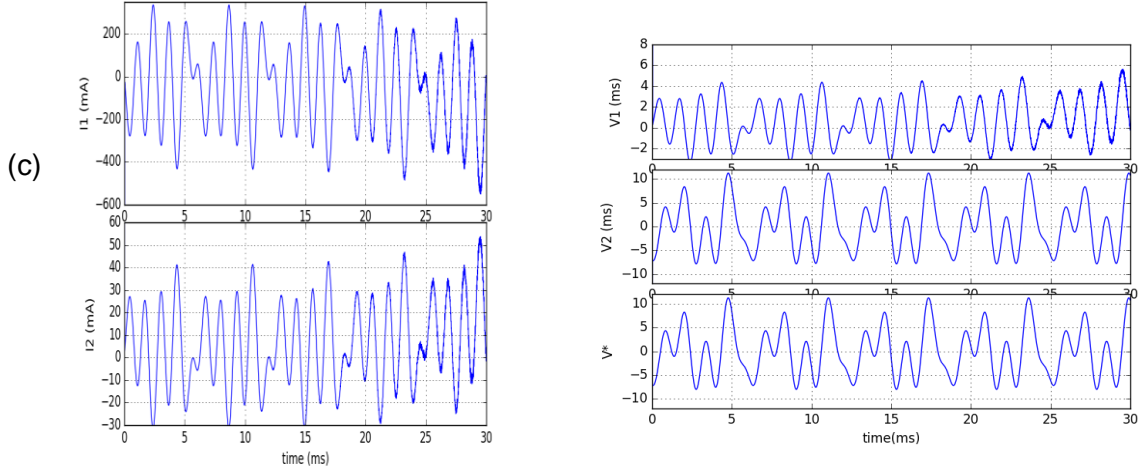
Aksiyon potansiyelleri  $v_1, v_2$  ve hedef  $v^*$



(b)







**Şekil 10.** Nörondaki kontrol akımı ile nöron 2'nin aksiyon potansiyelini takip eden hedef çekici 1: (a) gürültüsüz, (b) beyaz gürültü, (c) pembe gürültü. Burada  $T = 0.01$ ,  $C_M = 1$ , gürültünün genliği  $a = 1$ . Yatay eksen ms için zamandır.

Tüm çizimlerde aksiyon potansiyeli  $v_2$ , hedef potansiyel  $v_*$ 'yi, 4%'ü aşmayan bir hata ile izler. HÇ algoritmasında (30) yardımcı hedef fonksiyonu  $v_{1,*}$ 'in varlığı, nöron çifti için simülasyonun süresini büyük ölçüde artırır. Bu problem doğrusal zincirdeki ve daha sonra halka konfigürasyonlarındaki nöronların sayısının artmasıyla artacaktır.

#### 4.2.3 İzleme hatasının gürültü amplitüdüne bağımlılığı

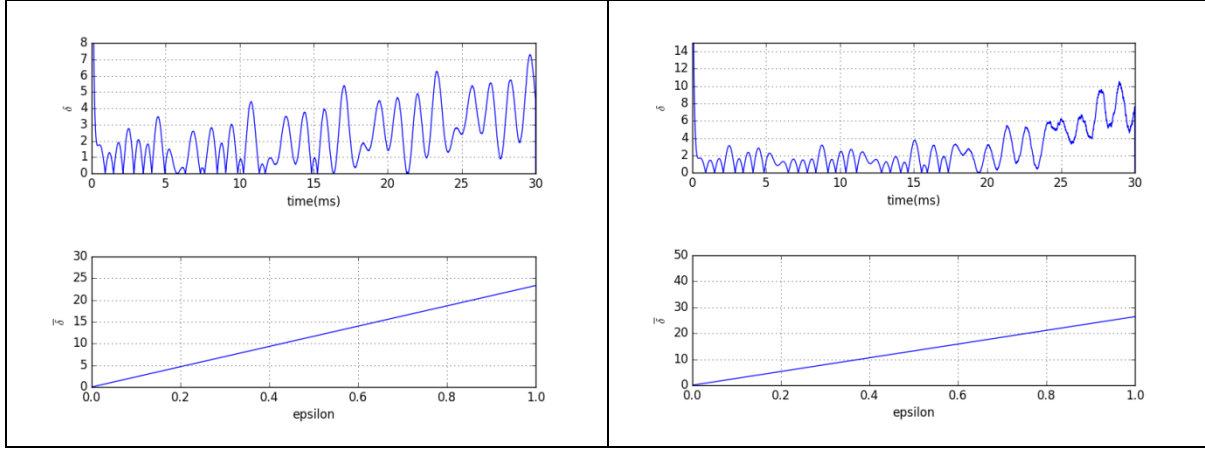
İki HH nöronunun lineer zinciri için gürültü genliğinde hatanın bağımlılığını değerlendirmek için potansiyel  $v_2$  izleme hatasını çizelim:

$$\delta(t) = |v_2(t) - v_*(t)| \quad (31)$$

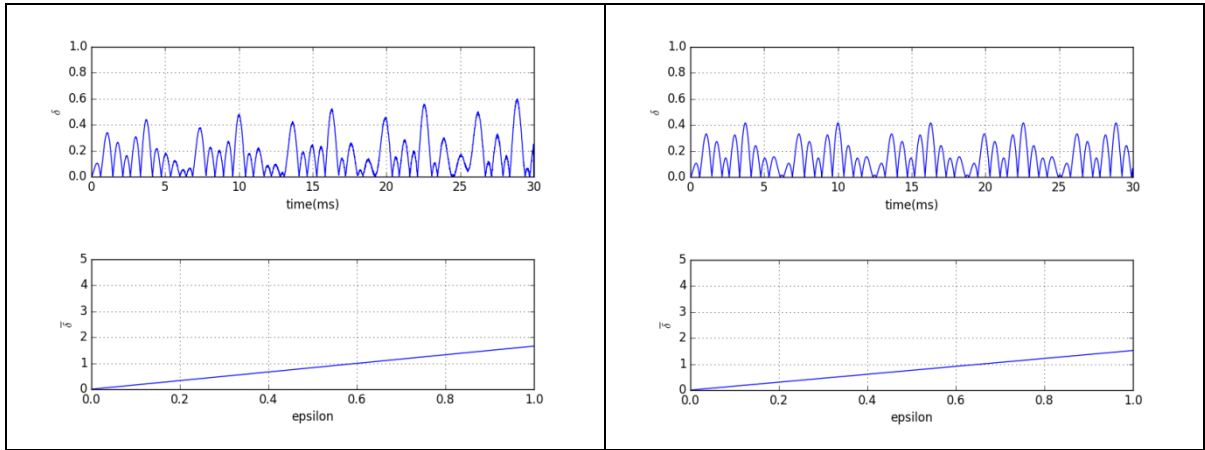
Tek nöron için izleme hatasına (25) benzer ve izleme kontrol süresi  $\tau$  boyunca bir zaman ortalaması yaparak ortalama hatayı değerlendirin:

$$\bar{\delta}(\tau) = \frac{1}{\tau} \int_0^{\tau} |v_2(t) - v_*(t)| dt \quad (32)$$

Gürültünün amplitüdü burada  $a \in [0,1]$ 'dan  $\varepsilon \in [-1,1]$ 'a yeniden skalalanır  $\varepsilon = 2a - 1$  gibi.



**Şekil 11.** Hızlı gradyan algoritması ile ortalama hata izlemesinin bağımlılığı. **Sol:** beyaz gürültü, **Sağ:** pembe gürültü.



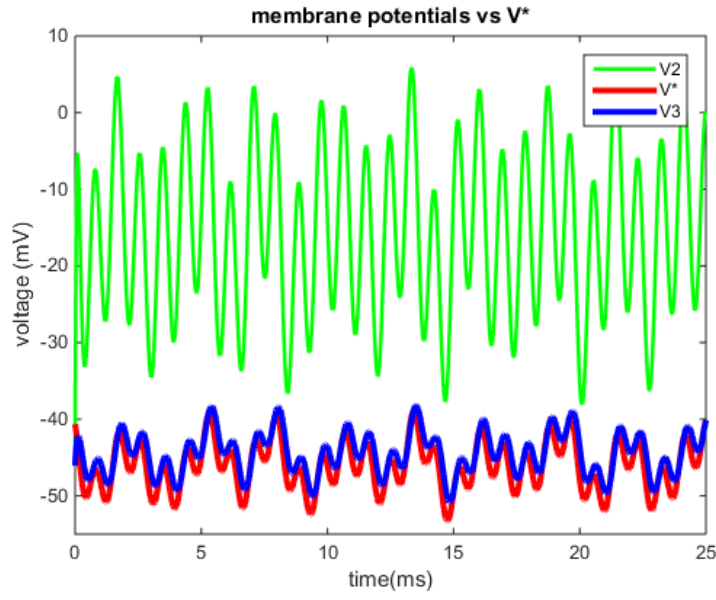
**Şekil 12.** Hedef çekici algoritması ile ortalama hata izlemesinin bağımlılığı. **Sol:** beyaz gürültü, **Sağ:** pembe gürültü.

Şekil 11-12'de ortalama hataizlemesinin gürültü genliğine doğrusal olarak bağlı olduğunu görüyoruz.

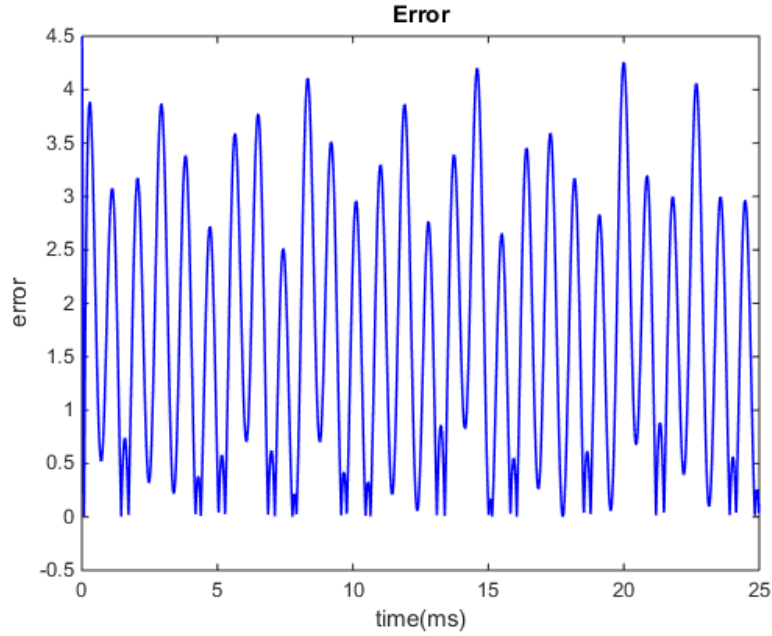
#### 4.2.4 Üç HH nöronlu zincir için simülasyonlar ve izleme hatasının HH nöron lineer zincirine yayılması

Aynı şekilde, kontrol akımı ilk nörona uygulanırken, hedef voltajının zincirdeki üçüncü nöron tarafından takip edildiği, üç ve daha fazla nöron zincirinde izleme yapar.

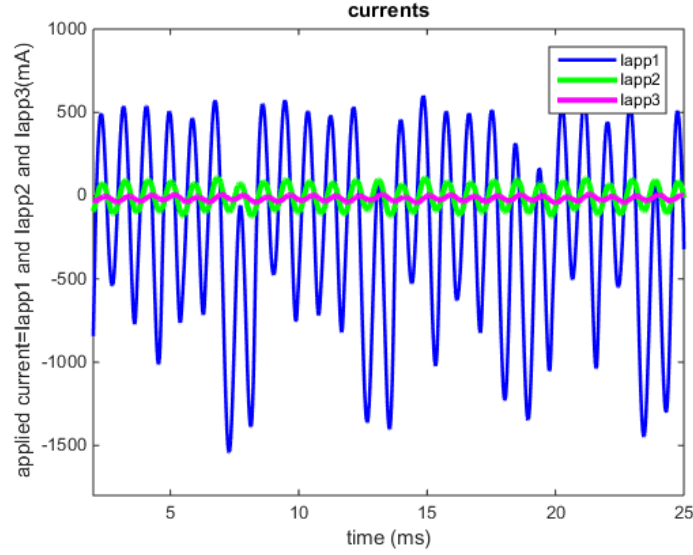
Üç HH nöronlu zincirdeki izlemenin sayısal sonuçları, hızlı gradyan algoritması için Şekil 13-15'te gösterilmektedir. Hedef voltaj fonksiyonu olarak buradaki sinyal (23)'ü kullanırız.



**Şekil 13.** Aksiyon potansiyelleri, ikinci nörondaki  $v_2$  (yeşil), üçüncü nörondaki izleme aksiyon potansiyeli  $v_3$  (mavi) ve hedef potansiyel  $v^*$  (kırmızı). Yatay eksen ms için zamandır.



**Şekil 14.** Üçüncü norön için izleme hatası  $|v_3 - v^*|$ . Yatay eksen ms için zamandır.



**Şekil 15.** İlk nörondaki kontrol akımı  $I(t) = I_1$  (mavi) ve doğrusal HH-zincirinin ikinci ve üçüncü nöronlarındaki  $I_2$  (yeşil) ve  $I_3$  (pembe) akımları. Yatay eksen ms için zamandır.

1, 2 ve 3 nöronlu zinciri için mV seviyesindeki tipik izleme hataları, 2, 3 ve 4 mV civarındaki anlamlara sahiptir, yani buna göre %4, %6.5 ve %9:  $e = 2.5\% \cdot N + 1.5\%$ . İzleme hatası, kontrol akımı tarafından yönlendirilen ilk nörondan zincirde son nörona izlemenin aktarıldığı lineer zincirdeki nöronlarının sayısının  $N$  uzatılmasıyla lineer olarak artar.

#### 4.2.5 HH nöron lineer zincirinde kontrol için başarı kriterleri ve sonuçlar

HH nöronlarının lineer zincirinde kontrol için **başarı kriterleri**, Bölüm 4.1 ile aynı prensipleri takip eder.

- Hedef potansiyelinin izleme hatası %4'ü aşmaz
- Dinamik değişkenler için başlangıç koşulları, HG ve HÇ, her iki algoritma için hedef başarılabilirliğini hemen hemen etkilemez.
- Maksimum kontrol gücü, canlı hücreye zarar verebileceği seviyeye ulaşamaz (Huguenard, McCormick, 1994).
- İzleme hatası, nispeten küçük gürültünün izleme hatasının belirgin bir şekilde artmasına sebep olmadığı şekilde, gürültünün genliğine doğrusal olarak bağlıdır.

Böylece, HG ve HÇ, her iki yaklaşımın, zar kapısı parametrelerinin nispeten küçük beyaz/pembe gürültü dalgalanmaları altında HH nöronlarının doğrusal zincirlerinde izleme algoritmalarının başarısını gösterdiğini düşünebiliriz.

Kontrol akımı tarafından yönlendirilen zincirdeki ilk nörondan son nörona taşınan izleme doğrusal yapıdaki HH nöronlarının sayısının artması, zincirdeki nöronların sayısına lineer olarak bağlı olan kontrol hatasının artmasına sebep olur.

İlave açıklama, uzun bir HH nöron zincirlerine HÇ algoritması uygulaması üzerinden yapılmalıdır: Bu durumda HG algoritması ile karşılaştırdığımızda hesaplama süresi büyük ölçüde artar.

### 4.3 HH nöronlarının kapalı devre konfigürasyonlarında HG ve HÇ kontrolü ve genel algoritma özeti

#### 4.3.1 Kapalı halkalı çift HH nöronları

Şu anda üçgen halka konfigürasyonunda izlemenin genel özellikleri aktif araştırmamız altındadır. Burada kapalı döngüye (gürültü bozulması olmadan) bağlanan HH nöron çiftinin basitleştirilmiş konfigürasyonundan gelen bazı ön sonuçları paylaşıyoruz:

$$\begin{aligned}
C_M \cdot \frac{dv_1}{dt} &= -g_{Na} m_1^3 h_1 \cdot (v_1 - E_{Na}) - g_K n_1^4 \cdot (v_1 - E_K) - g_{Cl} \cdot (v_1 - E_{Cl}) + I(t) + I_1 ; \\
C_M \cdot \frac{dv_2}{dt} &= -g_{Na} m_2^3 h_2 \cdot (v_2 - E_{Na}) - g_K n_2^4 \cdot (v_2 - E_K) - g_{Cl} \cdot (v_2 - E_{Cl}) + I_2 ; \\
I_1 &= \alpha \cdot (v_* - v_{rest}) ; \\
v_{1,*} &= \frac{1}{\alpha} I_2 + v_{rest} ; \\
\frac{dm_k}{dt} &= \alpha_m(v_k) \cdot (1 - m_k) - \beta_m(v_k) \cdot m_k ; \\
\frac{dn_k}{dt} &= \alpha_n(v_k) \cdot (1 - n_k) - \beta_n(v_k) \cdot n_k ; \\
\frac{dh_k}{dt} &= \alpha_h(v_k) \cdot (1 - h_k) - \beta_h(v_k) \cdot h_k ; \\
k &= 1, 2 .
\end{aligned} \tag{33}$$

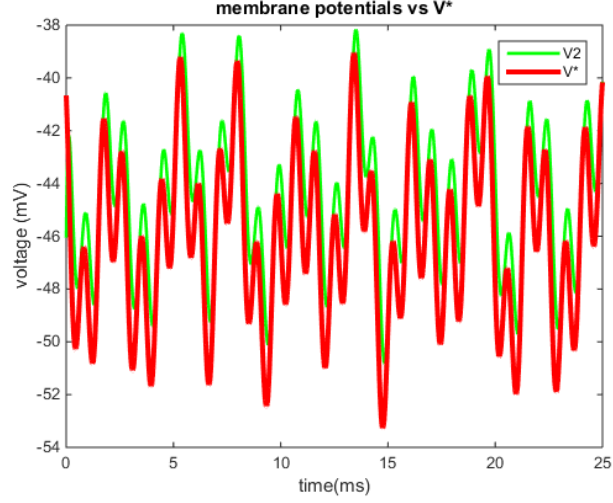
burada hızlı gradyan yöntemi için akımlar (11) ile verilir:

$$\begin{aligned}
I(t) &= -\frac{\gamma}{C_M} (v_1 - v_{1,*}) ; \\
I_2 &= -\frac{\gamma}{C_M} (v_2 - v_*),
\end{aligned} \tag{34}$$

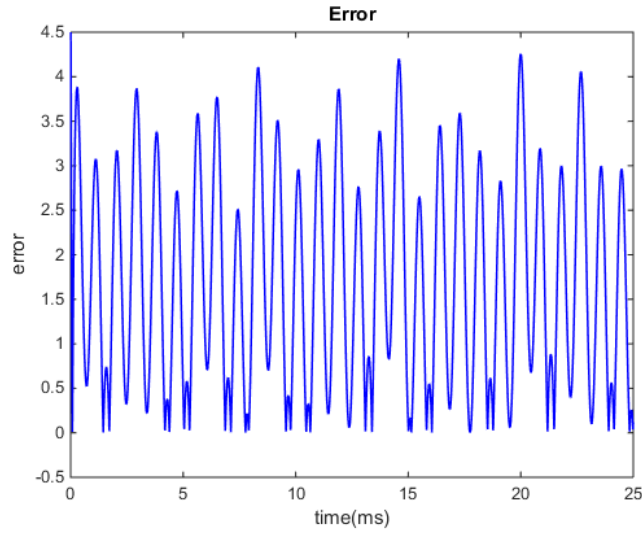
veya hedef çekici yöntemi için (18) ile:

$$\begin{aligned}
I(t) &= C_M \cdot \left[ \frac{dv_{1,*}}{dt} - \frac{1}{T} (v_1 - v_{1,*}) \right] + g_{Na} m_1^3 h_1 \cdot (v_1 - E_{Na}) + \\
&+ g_K n_1^4 \cdot (v_1 - E_K) + g_{Cl} \cdot (v_1 - E_{Cl}) ; \\
I_2 &= C_M \cdot \left[ \frac{dv_*}{dt} - \frac{1}{T} (v_2 - v_*) \right] + g_{Na} m_2^3 h_2 \cdot (v_2 - E_{Na}) + \\
&+ g_K n_2^4 \cdot (v_2 - E_K) + g_{Cl} \cdot (v_2 - E_{Cl}) .
\end{aligned} \tag{35}$$

Döngüsel-bağlı HH nöronlarının çifti için izlemenin sayısal sonuçları, hızlıgradyan algoritması için Şekil 16-17'de gösterilmektedir. Hedef voltaj fonksiyonu olarak burada sinyal (23)'ü kullanırız.



**Şekil 16.** Hızlı gradyan izleme modeli (33)-(34) vasıtasıyla, ikinci nöronda aksiyon potansiyelleri  $v_2$  (yeşil) ve hedef potansiyeli  $v_*$  (kırmızı). Yatay eksen ms için zamandır.

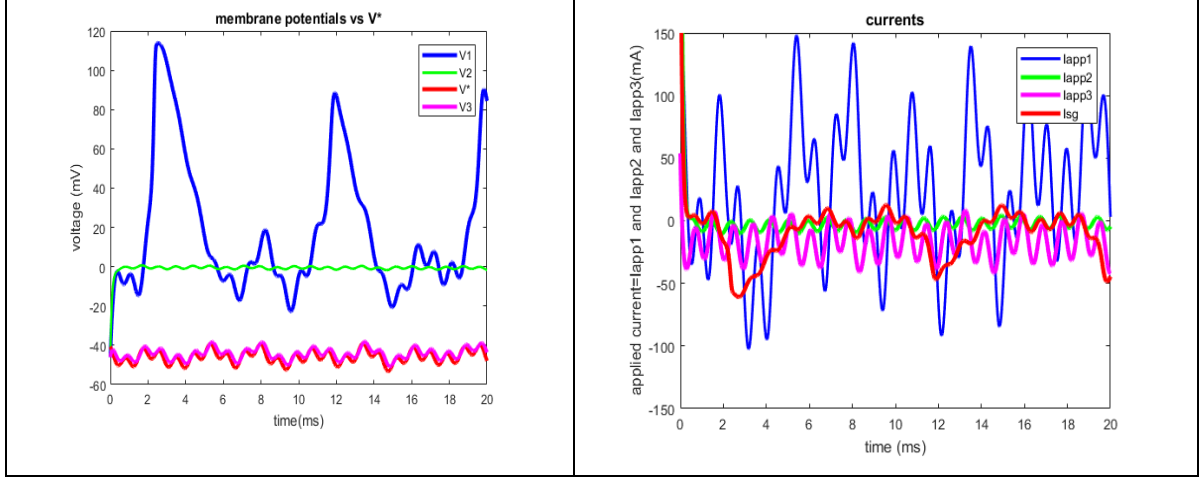


**Şekil 17.** Hızlı gradyan izleme modeli (33)-(34) ile ikinci nöronda izleme hatası  $e(t)$ . Yatay eksen ms için zamandır.

İki nöron döngüsü için, HG veya HÇ algoritmalarının uygulamalarında herhangi bir ilave özellik gözlemlenmedi.

### 4.3.2 HH nöron zincirlerinin halka tipi konfigürasyonları

Aynı kontrol algoritması, HH nöron zincirlerinin halka tipi yapılandırmaları durumunda da uygulanır. Bu sistemin tipik davranışı Şekil 18'de üç nöron halkası için sunulmuştur. Kontrol, nöron 3'teki aksiyon potansiyelini izlemek için nöron 1 üzerine uygulanır. Bu potansiyel  $v_3$ , aynı zamanda, nöron 1'in kendisinin girişine bir geri bildirim döngüsü oluşturur.



**Şekil 18.** HH üçlü nöron halkasında HG izlenimi.  $v_1$  (mavi),  $v_2$  (yeşil) ve  $v_3$  (pembe), 1, 2 ve 3 nöronların aksiyon potansiyelleri.  $v_*$  (kırmızı),  $v_3$  için hedef potansiyelidir. Yatay eksen ms için zamandır.

O, dinamik sisteme

$$C_M \cdot \frac{dv_1}{dt} = -g_{Na} m_1^3 h_1 \cdot (v_1 - E_{Na}) - g_K n_1^4 \cdot (v_1 - E_K) - g_{Cl} \cdot (v_1 - E_{Cl}) + I(t) + I_{31};$$

$$C_M \cdot \frac{dv_2}{dt} = -g_{Na} m_2^3 h_2 \cdot (v_2 - E_{Na}) - g_K n_2^4 \cdot (v_2 - E_K) - g_{Cl} \cdot (v_2 - E_{Cl}) + I_2;$$

$$C_M \cdot \frac{dv_3}{dt} = -g_{Na} m_3^3 h_3 \cdot (v_3 - E_{Na}) - g_K n_3^4 \cdot (v_3 - E_K) - g_{Cl} \cdot (v_3 - E_{Cl}) + I_3;$$

$$\frac{dm_k}{dt} = \alpha_m(v_k) \cdot (1 - m_k) - \beta_m(v_k) \cdot m_k; \quad (36)$$

$$\frac{dn_k}{dt} = \alpha_n(v_k) \cdot (1 - n_k) - \beta_n(v_k) \cdot n_k;$$

$$\frac{dh_k}{dt} = \alpha_h(v_k) \cdot (1 - h_k) - \beta_h(v_k) \cdot h_k;$$

$$k = 1, 2, 3,$$

ve

$$\begin{aligned}
I_{app1} &= \alpha \cdot (v_3 - v_{rest}) ; & I_{app2} &= \alpha \cdot (v_1 - v_{rest}) ; \\
I_{app3} &= \alpha \cdot (v_2 - v_{rest}) ; & I_{app3,*} &= -\frac{\gamma}{C_M} (v_3 - v_*) ; \\
v_{2,*} &= \frac{1}{\alpha} I_{app3,*} + v_{rest} ; & I_{app2,*} &= -\frac{\gamma}{C_M} (v_2 - v_{2,*}) ; \\
v_{1,*} &= \frac{1}{\alpha} I_{app2,*} + v_{rest} ; & I_{SG} &= -\frac{\gamma}{C_M} (v_1 - v_{1,*})
\end{aligned} \tag{37}$$

karşılıkgelir.

Proje çerçevesinde ana sorulardan biri şudur: 3- ve 4-hücreli döngülerdeki HH nöronları arasındaki doğrusal olmayan bağlantılar, ünlü sayısal Fermi-Pasta-Ulam deneyinde (1955) gözlemlenenle benzer kararlı ortak dalgalanmaların etkisini yaratabilir. Böylece, açık doğrusal HH zincirlerinde izleme ile HH nöral döngüleri arasında temel fark var mı diye çalışıyoruz. Sayısal uyarılar, kontrol algoritmamız için böyle biretkinin bulunmadığını göstermektedir.

#### 4.3.3 Genel başarı kriterileri ve tartışma

Tüm proje için **başarı kriterleri** İş Paket 1-3'ün ilkelerini izleyecektir.

- Hedef potansiyelin izleme hatası 4%'ü aşmamalıdır.
- Dinamik değişkenlerin başlangıç koşulları neredeyse hedefe ulaşılabilirlik üzerinde etkili olmamalıdır.
- Maksimum kontrol gücü, canlı hücrelere zarar verebileceği seviyeye erişmemelidir.

Projede geliştirilen algoritmanın temel özellikleri aşağıdaki gibidir:

- Sayısal sinyaller, (22)'deki zaman gecikmesinin bu algoritma için çok iyi çalışmadığını gösterir.
- Dinamik eşitliklerdeki “pembe gürültünün” küçük amplitüdü, kontrol algoritmasını yok etmez.
- Kontrol, her iki form, hız gradyanı ve hedef çekici, için dinamik değişkenlerin başlangıç koşullarına karşı hassas değildir.
- Kontrol, zincirdeki nöron sayısına karşı hassas: çürüme (enerji kaybı) nedeniyle çok uzun HH nöron kanallarında daha az etkili aktarılandır.



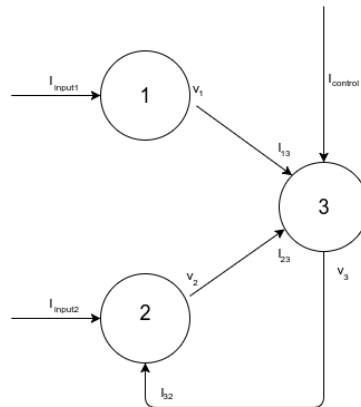
#### 4.4 Epileptiform bastırmanın (*suppression*) temel modeli

##### 4.4.1 HH nöron ağlarında epilepsinin modeli

Epilepsi, genellikle habersiz başlayan ve hastanın hayatını, kişisel yaşamını, hafızasını, akıl fonksiyonlarını tehdit eden ölümcül olabilen bir nöbet bozukluğudur. Dünya sağlık örgütünün verilerine göre dünyada 65 milyon, Türkiye de ise 700 bin epilepsi hastası vardır. Modern sinirbilimi biyolojik nöronların toplu kaotik durumları ile ilgili çalışmalar konusunda büyük mesafeler kaydetti fakat matematiksel modelleme kısmında hala yeterli gelişme sağlanamamıştır. Hodgkin-Huxley sistemi toplu fırlamanın görüldüğü bazı olası durumları (iyon kanalı mutasyonları ve aksonun içinden ve dışına doğru iyon konsantrasyonu değişimdeki dalgalanmalar (Naze, Bernard, Jirsa, 2015)) kapsamaktadır (Rubio, Rubio-Osornio, vs., 2010). Fradkov hız değişimi geri beslemesi (Fradkov, 2007) aksondaki aksiyon potansiyelini kullanarak Hodgkin-Huxley nöron kümesindeki toplu fırlama kontrol etmek için uygulandı. Algoritma kaotik durumların izlerinin süğürülmesini, normal ve kaotik durumlar arasında geçiş yapmayı ve toplu fırlamaların uyarılmasına da baskılanmasını mümkün kılmaktadır. Önerilen algoritma biyolojik nöron ağlarındaki ani yükseliş ve fırlama tarzı epileptik davranışları çalışma, belirleme ve baskılama için verimli bir şekilde kullanılabilir.

##### 4.4.2 Epileptiform bastırma için kontrol modeli

Burada, epileptiform bastırma için temel bir modeli sunuyoruz. Üç HH nöronunun alt kümesini ele alalım, konfigürasyon Şekil 19'de sunuluyor (Borisenok, Çatmabacak, Ünal, 2017).



**Şekil 19.** Üçlü Hodgkin-Huxley nöronun kümesinde epileptiform bastırma için temel model.

Burada nöronlar 1 ve 2, sinirsel popülasyondaki diğer hücrelerden gelen akımlar  $I_{input1}$  ve  $I_{input2}$  tarafından uyarılan kollektif fırlamalara karışırlar. Nöron 3, bastırma algoritması için anahtarı açıp kapayan bir izleme elemanıdır. Onu iki işlevi vardır. Birincisi, giriş akımları  $I_{13}$  ve  $I_{23}$  aracılığıyla nöronlar 1 ve 2'den gelen sinyallerin aşırı senkronizasyonunu tespit eder (1 ve 2 nöronları da büyük kümedeki diğer nöronları uyarabilir, Şekil 19'de gösterilmezler). İkincisi, eğer nöron 3 belirli bir zaman aralığında aşırı senkronizasyonu gözlemliyorsa, bastırmanın kontrol algoritmasını tetikler (mevcut  $I_{32}$  tarafından nöron 2'ye geri besleme döngüsü yoluyla). Kontrol akımı  $I_{control}$ , nöron 3 için iç serbestlik derecesini yansıtır. Böylece, bu eleman, eğer nöron 1 ile aşırı senkronizasyon tespit ederse, fırlama rejiminden dinlenmeye kadar nöron 2'yi çalıştıran bir otomat olarak çalışır. Şekil 19'de Eşitlik (36)'ya benzer dinamik eşitliklerle resmedilen üç HH nöronundan oluşan yapı görülmektedir:

$$\begin{aligned}
C_M \cdot \frac{dv_1}{dt} &= -g_{Na} m_1^3 h_1 \cdot (v_1 - E_{Na}) - g_K n_1^4 \cdot (v_1 - E_K) - g_{Cl} \cdot (v_1 - E_{Cl}) + \\
&\quad + I_{input1} ; \\
C_M \cdot \frac{dv_2}{dt} &= -g_{Na} m_2^3 h_2 \cdot (v_2 - E_{Na}) - g_K n_2^4 \cdot (v_2 - E_K) - g_{Cl} \cdot (v_2 - E_{Cl}) + \\
&\quad + I_{input2} + I_{31} ; \\
C_M \cdot \frac{dv_3}{dt} &= -g_{Na} m_3^3 h_3 \cdot (v_3 - E_{Na}) - g_K n_3^4 \cdot (v_3 - E_K) - g_{Cl} \cdot (v_3 - E_{Cl}) + \\
&\quad + I_{13} + I_{23} + I_{control} ; \\
\frac{dm_k}{dt} &= \alpha_m(v_i) \cdot (1 - m_k) - \beta_m(v_k) \cdot m_k ; \\
\frac{dn_k}{dt} &= \alpha_n(v_k) \cdot (1 - n_k) - \beta_n(v_k) \cdot n_k ; \\
\frac{dh_k}{dt} &= \alpha_h(v_k) \cdot (1 - h_k) - \beta_h(v_k) \cdot h_k ; \quad k = 1,2,3,
\end{aligned} \tag{38}$$

sinaptik bağlantılar ile:

$$\begin{aligned}
I_{13}(t) &= \alpha \cdot [v_1(t) - v_{rest}] ; \\
I_{23}(t) &= \alpha \cdot [v_2(t) - v_{rest}] ; \\
I_{31}(t) &= \alpha \cdot [v_3(t) - v_{rest}] .
\end{aligned} \tag{39}$$

Burada dış akımların  $I_{input1}$  ve  $I_{input2}$  fonksiyonları nöron çiftindeki (1 ve 2) toplu fırlama durumunu uyarmaktadırlar. 3. nöron ise kontrolün uygulandığı nöronudur. HH nöronu için ız değişimi algoritmasının denkleme dökülmüş haliyle “geriye yayılan” hedef yöntemi:

$$I_{control}(t) = -\gamma \cdot [v_3(t) - v_{3^*}(t)] . \tag{40}$$

3. nöronda iz süren beklenen potasyiel  $v_{3^*}$ 'ün Eşitlik (2.4)'e göre ters fonksiyon halinde yazılmış hali:

$$v_{3^*}(t) = \frac{I_{31^*}(t)}{\alpha} + v_{rest} \cdot \quad (41)$$

Böylece kontrol akımı  $I_{control}$ , 2. nörondaki (40) ve (41) eşitlikleri vasıtasıyla 3. Nörona giriş yapar nöronal 3'e giren kontrol akımı  $I_{control}$  ayrıca HG formunda (11) verilir:

$$I_{31^*}(t) = -\gamma \cdot \Delta(I_{13}(t) - I_{23}(t)) \cdot [v_2(t) - v_{rest}] , \quad (42)$$

burada  $\Delta$ , delta fonksiyonu modelini temsil etmektedir:

$$\Delta(x) = \frac{1}{\sqrt{\pi d}} \exp\left\{-\frac{x^2}{d^2}\right\} ; d = \text{const} > 0 . \quad (43)$$

Eşitlik (43)'deki (42) eşitliği kontrolü sadece  $I_{13}$  ve  $I_{23}$  akımları senkronize olduğu zaman aktif hale getirmek üzere tasarlanmış ve 2. nöronun durgun durumdaki membran potansiyelinde kararlı hale geçmesini sağlamaktadır.

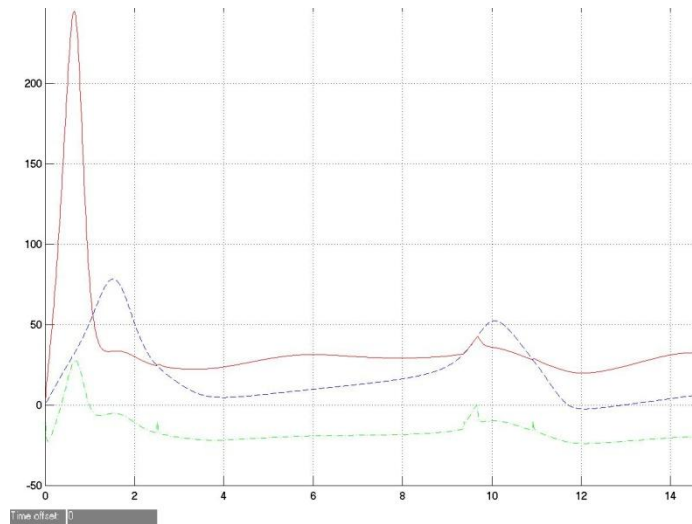
Bu algoritma, daha fazla hücre sayısı ile toplulukta fırlamayan nöronları ve popülasyondaki geribildirim bağlantıları için kolay genişletilebilir.

#### 4.4.3 Epileptiform bastırma için sayısal simülasyonlar

Sayısal simülasyonlar için aşağıdaki parametreler seti seçilmiştir:

$$I_{input1} = 50 ; I_{input2} = 50 ; \alpha = 10 ; \gamma = 50 ; C_M = 1 ; d = 0.1 . \quad (44)$$

Simülasyonun sonuçları Şekil 40'ta sunulmuştur.



**Şekil 20.** Epileptiform bastırma modelindeki zamana karşı nöron membran potansiyelleri  $v_1$  (mavi kesikli çizgi),  $v_2$  (kırmızı katı çizgi) ve  $v_3$  (yeşil çizikli noktalı çizgi).

Şekil 40'ta, başlangıçtan sonra  $t = 2$  ölçeğindeki istikrarsızlıktan sonra, potansiyel  $v_2$ , fırlamayan potansiyeli  $v_1$  ile karşılaştırmak üzere yaklaşık olarak iki kez bastırıldığını görebilir. Bu sonuç, böyle basit bir kontrol modeli için çok iyi görünüyor. Toplu senkronize fırlama büyümeye başladığında ( $t = 10$ 'a kapalı), kontrol mekanizması devreye girerek nöronun 2 potansiyelini senkronizasyona kadar uzatır.  $t = 12$  olduğunda aynı olay gerçekleşir. Tabii, sunulan algoritma fırlama bastırmasının sadece temel özelliklerini yansıtıyor.

#### 4.4.4 Epileptiform bastırma modeli için sonuçlar

(Borisenok, Ünal, 2017)'de tek HH nöronunun membran potansiyelini izlemek için geliştirilen kontrol algoritması epileptiform (epileptik özellikler) gösteren küçük HH nöron yapısı için uygulanabilir. Bu popülasyonda nöronlardan bir tanesi kontrol unsuru rolünde ağ üzerindeki komşusu ile aşırı senkronize olmuş nöronları tespit ederek nöronları epileptiformdan çıkarak geri besleme sinyalini aktif hale getirir.

Çalışmada önerilen model biyolojik nöron ağlarında epileptik davranışları otonom bir şekilde gözlemleyen ve baskılayan birkaç nöron boyutunda özel kontrol unsurları geliştirmeyi olanaklı kılmaktadır.

## 5. PROJE ARAŞTIRMASI İLE İLGİLİ DİĞER SORUNLAR

### 5.1 Projeye katılan öğrencilerin araştırma becerilerini geliştirmesi

Proje boyunca öğrencilerin çalışmaları sırasında aşağıdaki araştırma becerileri geliştirildi:

- Araştırma konusuyla ilgili bilimsel kaynakları kendi başlarına incelemesi ve sunması;
- Araştırma grubunda çalışmak ve meslektaşları ile görev ve sorumluluklarını yeniden dağıtması;
- Farklı bilimsel geçmişten gelen meslektaşlar ile etkileşim kurması: uygulamalı matematik ve teorik fizik (Sergey Borisenok, Önder Çatmabacak) ve mühendislik (Zeynep Ünal);
- Matematiksel algoritmaların sayısal simülasyonunun gerçekleştirilmesi (Zeynep Ünal lisans düzeyinde bu konuda sınırlı bir deneyime sahipti);
- Çalışmaların sonuçlarının çalıştaylarda, ulusal ve uluslararası konferanslarda sunulması (Zeynep Ünal, AGÜ'de II.Yaşam Bilimleri Kongresi'nde bir poster sundu, Uluslararası Teorik ve Uygulamalı Bilgisayar Bilimi ve Mühendislik Uluslararası Konferansı (ICTACSE 2017) ve 15. Uluslararası Bilim ve Teknoloji Araştırmaları Konferansı'nda (ICRST 2017) sunum ve tartışmalarımıza katıldı);
- Disiplinlerarası alanaçık araştırması (Önder Çatmabacak çoğunlukla astrofizik objeler üzerine araştırmada deneyime sahipti).

### 5.2 Konferans ve çalıştaylarda sunulmuş araştırma sonuçları

Proje için elde edilen araştırma sonuçları aşağıdaki konferans ve çalıştaylarda sunulmuştur:

- II. Yaşam Bilimleri Kongresi, Abdullah Gül Üniversitesi, Kayseri, 23-25 Şubat 2017;
- 'Controlling Dynamics in Mathematical Models of Real Neurons' adlı çalıştay, Matematik Araştırmaları Enstitüsü (INSPEM), Malezya Putra Üniversitesi (University Putra Malaysia), Serdang, Malezya, 20-21 Haziran 2017;
- 15th International Conference on Researches in Science and Technology (ICRST), Malaya Üniversitesi, Kuala Lumpur, Malezya, 23-24 Haziran 2017, konferansın en iyi sunumu ödülü;
- International Conference on Theoretical and Applied Computer Science and Engineering 2017 (ICTACSE 2017), Ankara Üniversitesi, Ankara, 10-11 Kasım 2017.

### 5.3 Dönem içinde proje kapsamında yapılan veya hazırlanan yayımlar

- Borisenok, S., Ünal, Z. 2017. "Tracking of Arbitrary Regimes for Spiking and Bursting in the Hodgkin-Huxley Neuron", MATTER: International Journal of Science and Technology, 3, 560-576.
- Borisenok, S., Çatmabacak, Ö., Ünal, Z. 2017. "Control of Collective Bursting in Small Hodgkin-Huxley Neuron Clusters", Ankara University Communication Journal, gönderilen.
- Borisenok, S., Çatmabacak, Ö., Ünal, Z. 2018. "Transfer of Tracking Control in the Linear Chains of Hodgkin-Huxley Neurons", yayın için hazırlanma.
- Borisenok, S., Çatmabacak, Ö., Ünal, Z. 2018. "Suppressing of Epileptiform Collective Bursting of Hodgkin-Huxley Neurons via Feedback Controller", yayın için hazırlanma.

## 6. SONUÇ

Projede geliştirilecek detaylı matematiksel modeller ve sayısal çözümler aşağıdaki **etkileri** sağlayacaktır: biyolojik nöronal ağlarda ani yükseliş ve fırlama mekanizmaları için çalışan etkin bir araçtır; biyolojik nöronal ağlarda gerçek zamanlı kontrolün pratiksel gerçekleşmesi için teorik bir temeldir.

Tüm proje için **başarı kriterleri** izleyecektir:

- Hedef potansiyelin izleme hatası 4%'ü aşmamalıdır.
- Dinamik değişkenlerin başlangıç koşulları neredeyse hedefe ulaşılabilirlik üzerinde etkili olmamalıdır.
- Maksimum kontrol gücü, canlı hücrelere zarar verebileceği seviyeye erişmemelidir.

Projede geliştirilen algoritmanın **temel özellikleri** aşağıdaki gibidir:

- Dinamik eşitliklerdeki “pembe gürültünün” küçük amplitüdü, kontrol algoritmasını yok etmez.
- Kontrol, her iki form, hız gradyanı ve hedef çekici, için dinamik değişkenlerin başlangıç koşullarına karşı hassas değildir.
- Kontrol, zincirdeki nöron sayısına karşı hassas: çürüme (enerji kaybı) nedeniyle çok uzun HH nöron kanallarında daha az etkili aktarılandır.

### **Projenin başlıca çıktıları:**

- Tüm İş Paketler için araştırma başarıyla tamamlandı.
- Önerilen algoritmanın başarı kriterleri tamamen tatmin edicidir.
- Önerilen algoritma gerçek biyolojik sinir ağlarının modellenmesi için kullanılabilir.
- Epileptiform bastırmanın modeli algoritmanın temelinde önerilmektedir. Bu model, gelecek TÜBİTAK 1001 Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projesi için bir ön araştırma görevi görebilir.
- Araştırma sonuçlarını takiben iki yayın bitti ve ayrıca ikisi de bitirme aşamasındadır.
- Proje araştırmasının sonuçları bir ulusal ve iki uluslararası konferans ve bir çalıştayda sunulmuştur.
- Projeye katılan iki bursiyerin araştırma ve iletişim becerileri geliştirildi.

## 7. KAYNAKLAR

Abbott, L. F., Marder, E., Hooper, S. I. 1991. "Oscillating Networks: Control of Burst Duration by Electrically Coupled Neurons", *Neural Computation*, 3, 487-497.

Adhikari, B. M., Prasad, A., Dhamala, M. 2011. "Time-Delay-Induced Phase-Transition to Synchrony in Coupled Bursting Neurons", *Chaos*, 21, 023116.

Agi, E., Özgen, C., Purali, N. 2010. "Modeling of Gate Control Neuronal Circuitry Including Morphologies and Physiologies of Component Neurons and Fibres", *Proceedings of the 9th International Symposium on Dynamics and Control of Process Systems (DYCOPS 2010)*, Leuven, Belgium, 857-862.

Ahmadian, Y., Packer, A. M., Yuste, R., Paninski, L. 2011. "Designing Optimal Stimuli to Control Neuronal Spike Timing", *Journal of Neurophysiology*, 106 (2), 1038-1053.

Awadalla M. H. A., M. Sadek, M. A. 2012. "Spiking Neural Network-based Control Chart Pattern Recognition", *Alexandria Engineering Journal*, 51, 27-35.

Batista, C. A., Viana, R. L., Ferrari, F. A., Lopes, S.R., Batista, A.M., Coninck, J. C. 2013. "Control of Bursting Synchronization in Networks of Hodgkin-Huxley-type Neurons with Chemical Synapses", *Physical Review E*, 87 (4), 042713.

Beck, F. 2008. "Synaptic Quantum Tunnelling in Brain Activity", *NeuroQuantology*, 2, 140-151.

Borisenok, S., Fradkov, A., Proskurnikov, A. 2010. "Speed Gradient Control of Qubit State", *Periodic Control Systems*, 4 (1), 81-86.

Borisenok, S. 2012. "Mathematical Models of Brain Dynamics: Progress and Perspectives", *AIP Conference Proceedings*, 1450, 18.

Borisenok, S. 2013. "Quantum Statistical Approach to Brain Dynamics", 6-th World Conference on 21st Century Mathematics, Lahore: Abdus Salam School of Mathematical Sciences, 10-11.

Borisenok, S., Pechen, A. 2015. "Energy Transfer in Two-Level Quantum System via Speed Gradient-Based Algorithm", *The 1st IFAC Conference on Modelling, Identification and Control of Nonlinear Systems*, St. Petersburg: ITMO University, 39.

Borisenok, S. 2015. "Tracking with Target Attractor Feedback in Superconducting Josephson Junction", 7th International Scientific Conference on Physics and Control, Istanbul Technical University, 65.



- Borisenok, S., Ünal, Z. 2017. "Tracking of Arbitrary Regimes for Spiking and Bursting in the Hodgkin-Huxley Neuron", *MATTER: International Journal of Science and Technology*, 3, 560-576.
- Borisenok, S., Çatmabacak, Ö., Ünal, Z. 2017. "Control of Collective Bursting in Small Hodgkin-Huxley Neuron Clusters", *Ankara University Communication Journal*, gönderilen.
- Borisenok, S., Çatmabacak, Ö., Ünal, Z. 2018. "Transfer of Tracking Control in the Linear Chains of Hodgkin-Huxley Neurons", yayın için hazırlanma.
- Bower, J. M. (Ed.). 2013. *20 Years of Computational Neuroscience*. New York: Springer Series in Computational Neuroscience.
- Brody, C. D., Hopfield, J. J. 2003. "Simple Networks for Spike-Timing-Based Computation, with Application to Olfactory Processing", *Neuron*, 37, 843-852.
- Campbell, S. A. 2007. "Time Delays in Neural Systems". In: *Handbook of Brain Connectivity*. Berlin: Springer, 65-90.
- Cardin, J. A., Carlen, M., Meletis, K., Knoblich, U., Zhang, F., Deisseroth, K., Tsai, L.-H., Moore, C. I. 2009. "Driving Fast-Spiking Cells Induces Gamma Rhythm and Controls Sensory Responses", *Nature*, 459, 663-668.
- Chang Y.-T., Chen, B.-Sh. 2010. "A Fuzzy Approach for Robust Reference-Tracking Control Design of Nonlinear Distributed Parameter Time-Delayed Systems and Its Application", *IEEE Transactions on Fuzzy Systems*, 18 (6), 1041-1057.
- Chen, B.-S., Li, C.-W., 2010. "Robust Observer-Based Tracking Control of Hodgkin-Huxley Neuron Systems Under Environmental Disturbances", *Neural Computation*, 22 (12), 3143-3178.
- Coombes, S., Bressloff, P.C. 2001. "Mode Locking and Arnold Tongues in Integrate-and-Fire Neural Oscillators", *Physical Review E*, 63, 059901.
- Coombes S., Laing, C. 2009. "Delays in Activity-Based Neural Networks", *Philosophical Transactions A*, 367, 1117-1129.
- Coombes, S., Thul, R., Wedgwood, K. 2012. "Nonsmooth Dynamics in Spiking Neuron Models", *Physica D*, 241, 2042-2057.
- Crotty, P., Schult, D., Segall, K. 2010. "Josephson Junction Simulation of Neurons", *Physical Review E*, 82, 011914.
- Cymbalyuka, G. S., Calabrese, R. L., Shilnikov, A. L. 2005. "How a Neuron Model Can Demonstrate Co-existence of Tonic Spiking and Bursting", *Neurocomputing*, 6566, 869875.

- Danzl, P., Moehlis, J. 2008. "Spike Timing Control of Oscillatory Neuron Models Using Impulsive and Quasi-Impulsive Charge-Balanced Inputs", 2008 American Control Conference, Seattle, 171-176.
- Demirkol, A. Ş., Özoğuz, S. 2013. "A Low Power Real Time Izhikevich Neuron with Synchronous Network Behavior", İstanbul Ticaret Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi, 24, 39-52.
- DiLorenzo, P. M., Victor, J. D. (Eds.). 2013. Spike Timing: Mechanisms and Function. Boca Raton: CRC Press.
- Ding, L., Hou, C. 2010. "Stabilizing Control of Hopf Bifurcation in the Hodgkin-Huxley Model via Washout Filter with Linear Control Term", Nonlinear Dynamics, 60, 131-139.
- Donald, M. J. 1990. "Quantum Theory and the Brain", Proceedings of the Royal Society of London A, 427, 43-93.
- Doruk, R. Ö. 2010. "Washout Filter Based Control for the Hodgkin-Huxley Nerve Cell Dynamics", Turkish Journal of Electrical Engineering and Computer Sciences, 18 (4), 553-570.
- Drion, G., Bonjean, M., Waroux, O., Scuvee-Moreau, J., Liegeois, J.-F., Sejnowski, T. J., Sepulchre, R., Seutin, V. 2010. "M-type Channels Selectively Control Bursting in Rat Dopaminergic Neurons", European Journal of Neuroscience, 31, 827-835.
- Eftaxias, K., Minadakis, G., Athanasopoulou, L., Kalimeri, M., Potirakis, S. M., & Balasis, G. 2011. "Are epileptic seizures quakes of the brain? An approach by means of nonextensive Tsallis statistics", arXiv preprint arXiv:1110.2169.
- Elibol, R., Şengor, N. S. 2014. "Model of Medium Spiny Neurons and Synchronization by Dopamine Level", Journal of the Istanbul Faculty of Medicine, 77 (Suppl. 1), 72.
- Elson, R. C., Huerta, R., Abarbanel, H. D. I., Rabinovich, M. I., Selverston, A. 1999. "Dynamic Control of Irregular Bursting in an Identified Neuron of an Oscillatory Circuit", Journal of Neurophysiology, 82 (1), 115-122.
- Fei, X., Wang, J., Chen L. 2006. "Bifurcation Control of Hodgkin-Huxley Model of Nerve System", Proceedings of the 6th World Congress on Intelligent Control and Automation, Dalian, 9406-9410.
- FitzHugh, R. 1955. "Mathematical Models of Threshold Phenomena in the Nerve Membrane", Bulletin of Mathematical Biophysics, 17, 257-278.

- Fourcaud-Trocme, N., Hansel, D., van Vreeswijk, C., Brunel, N. 2003. "How Spike Generation Mechanisms Determine the Neuronal Response to Fluctuating Inputs", *The Journal of Neuroscience*, 23 (37), 11628-11640.
- Fradkov, A. L., Pogromsky, A. Yu. 1998. *Introduction to Control of Oscillations and Chaos*. Singapore: World Scientific.
- Fradkov A. L. 2007. *Cybernetical Physics: From Control of Chaos to Quantum Control*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Franović I., Todorović, K., Vasović, N., Burić, N. 2011. "Stability, Bifurcations, and Dynamics of Global Variables of a System of Bursting Neurons", *Chaos*, 21 (3), 033109.
- Fröhlich, F., Jezernik, S. 2005. "Feedback Control of Hodgkin-Huxley Nerve Cell Dynamics", *Control Engineering Practice*, 13 (9), 1195-1206.
- Guckenheimer, J., Labouriau, I. S. 1993. "Bifurcation of the Hodgkin and Huxley Equations: A New Twist", *Bulletin of Mathematical Biology*, 55(5), 937-952.
- Guckenheimer, J., Oliva, R. A. 2002. "Chaos in the Hodgkin-Huxley Model", *The SIAM Journal on Applied Dynamical Systems*, 1(1), 105-114.
- Haddad, W. M., Hui, Q., Bailey, J. M. 2014. "Human Brain Networks: Spiking Neuron Models, Multistability, Synchronization, Thermodynamics, Maximum Entropy Production, and Anesthetic Cascade Mechanisms", *Entropy*, 16, 3939-4003.
- Hindmarsh, J. L., Rose, R. M., 1984. "A Model for Neuronal Bursting Using Three Coupled Differential Equations", *Proceedings of the Royal Society of London B*, 221, 87-102.
- Hodgkin A. L., Huxley A. A. 1952. "A Quantitative Description of Membrane Current and Its Application to Conduction and Excitation in Nerve", *Journal of Physiology*, 117, 500-544.
- Hoppensteadt, F. 2013. "Heuristics for the Hodgkin-Huxley System", *Mathematical Biosciences*, 245 (1), 56-60.
- Hornig, T.-L., Huang, M.-W. 2006. "Spontaneous Oscillations in Hodgkin-Huxley Model", *Journal of Medical and Biological Engineering*, 26(4): 161-168.
- Huguenard, J., McCormick, D. A. (1994). *Electrophysiology of the Neuron*. New York-Oxford: Oxford University Press.
- Izhikevich, E. M. 2000. "Neural Excitability, Spiking and Bursting", *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 10 (6), 1171-1266.
- Izhikevich, E. M. 2001. "Resonate-and-Fire Neurons", *Neural Networks*, 14, 883-894.

- Izhikevich, E. M. 2003. "Simple Model of Spiking Neurons", IEEE Transactions on Neural Networks, 14 (6), 1569-1572.
- Jaeger, D. 2003. "The Control of Spiking by Synaptic Input in Striatal and Pallidal Neuron", Advances in Behavioral Biology, 54, 209-216.
- Jolivet, R., Lewis, T. J., Gerstner, W. 2003. "The Spike Response Model: A Framework to Predict Neuronal Spike Trains", ICANN/ICONIP 2003, LNCS 2714, 846-853.
- Kitajima, T., Feng, Zh. 2014. "Subthreshold Resonance Oscillation and Generation of Action Potential", Preprints of the 19th World Congress, The International Federation of Automatic Control, Cape Town, 11818-11823.
- Kolesnikov, A. 2012. Synergetic Control Methods for Complex Systems. Moscow: URSS Publ.
- Kolesnikov, A. 2014. "Introduction of Synergetic Control", 2014 American Control Conference, Portland, 3013-3016.
- Korogodski, L. (2010). Brain and Evolution. [www.pinknoise.net/pdf/PinkNoise-BrainAndEvolution.pdf](http://www.pinknoise.net/pdf/PinkNoise-BrainAndEvolution.pdf)
- Lewis, J. E., Lindner, B., Laliberte, B., Groothuis, S. 2007. "Control of Neuronal Firing by Dynamic Parallel Fiber Feedback: Implications for Electrosensory Reafference Suppression", Journal of Experimental Biology, 210, 4437-4447.
- Li, L., Brockmeier, A., Chen, B., Seth, S., Joseph T. Francis, J. T., Sanchez, J. C., Príncipe, J. C. 2013. "Adaptive Inverse Control of Neural Spatiotemporal Spike Patterns with a Reproducing Kernel Hilbert Space (RKHS) Framework", IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, 21 (4), 532-543.
- Liu, Ch., Wang, J., Yua, H. Deng, B., Tsang, K. M., Chan, W. L., Wong, Y. K. 2014. "The Effects of Time Delay on the Stochastic Resonance in Feed-forward-loop Neuronal Network Motifs", Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation, 19 (4), 1088-1096.
- Livshitz, L., Rudy, Y. (2009). Uniqueness and Stability of Action Potential Models during Rest, Pacing, and Conduction Using Problem-Solving Environment. Biophysical Journal, 97, 1265-1276.
- Mamat, M., Kurniawan, P. W., Kartono, A. 2013. "Development of Dynamics and Synchronization Model for Coupled Neurons Using Hindmarsh-Rose Model", Applied Mathematical Sciences, 7 (3), 135-152.

- Marzantowicz, W., Signerska J. 2015. "On the Interspike-Intervals of Periodically-Driven Integrate-and-Fire Models", *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 423, 456-479.
- Meisel, C., Klaus, A., Kuehn, C., Plenz, D. 2015. "Critical Slowing Down Governs the Transition to Neuron Spiking", *PLoS Computational Biology*, 11 (2), 1004097.
- Nabi, A., Moehlis, J. 2012. "Time Optimal Control of Spiking Neurons", *Journal of Mathematical Biology*, 64 (6), 981-1004.
- Nagumo J., Arimoto S., Yoshizawa S. 1962. "An Active Pulse Transmission Line Simulating Nerve Axon", *Proceedings of the Institute of Radio Engineers*, 50, 2061-2070.
- Naze, S., Bernard, Ch., Jirsa, V. 2015. "Computational Modeling of Seizure Dynamics Using Coupled Neuronal Networks: Factors Shaping Epileptiform Activity", *PLOS Computational Biology*, 1-21, DOI: 10.1371/journal.pcbi.1004209.
- Neefs P. J. 2008. "On Time-Delayed Coupled Hindmarsh-Rose Neurons: Stability of Equilibria and Synchronization", PhD thesis, Queen Mary University of London.
- Neiman, A. B., Dierkes, K., Lindner, B., Han, L., Shilnikov, A. L. 2011. "Spontaneous Voltage Oscillations and Response Dynamics of a Hodgkin-Huxley Type Model of Sensory Hair Cells", *The Journal of Mathematical Neuroscience* 2011, 1, 1-24.
- Orosz, G., Moehlis, J. 2009. "Controlling Neural Clustering Using Delayed Inputs", 8th IFAC Workshop on Time-Delay Systems, University of Craiova, Romania, 435-439.
- Öz, P. 2011. *Theoretical Analysis of Membrane Properties Underlying Action Potential Phase-Locking in Noise-Driven Cells*, PhD thesis, Göttingen.
- Panchuk, A., Rosin, D. P., Hövel, P., Schöll, E. 2013. "Synchronization of Coupled Neural Oscillators with Heterogeneous Delays", *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 23 (12), 1330039.
- Perlikowski, P., Yanchuk, S., Popovych, O. V., Tass, P. A. 2010. "Periodic Patterns in a Ring of Delay-Coupled Oscillators", *Physical Review E*, 82, 036208
- Petkov, G., Goodfellow, M., Richardson, M. P., & Terry, J. R. 2014. "A critical role for network structure in seizure onset: a computational modeling approach", *Frontiers in neurology*, 5.
- Plotnikov, S., Lehnert, J., Fradkov, A., Scholl, E. 2015. "Control of Synchronization in Delay-Coupled Neural Heterogeneous Networks", 7th International Scientific Conference on Physics and Control, Istanbul Technical University, 31.

- de Pontes, J. C. A., Viana, R. L., Lopes, S. R., Batista, C. A. S., Batista, A. M. 2008. "Bursting Synchronization in Non-Locally Coupled Maps", *Physica A*, 387, 4417-4428.
- Purali, N. 2002. "Firing Properties of the Soma and Axon of the Abdominal Stretch Receptor Neurons in the Crayfish (*Astacus leptodactylus*)", *General Physiology and Biophysics*, 21, 205-226.
- Qin, Y.-M., Wang, J., Men, C., Chan, W.-L., Wei, X.-L. Deng, B. 2013. "Control of Synchronization and Spiking Regularity by Heterogenous Aperiodic High-Frequency Signal in Coupled Excitable Systems", *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 18 (10), 2775-2782.
- Rabinovich, M. I., Abarbanel, H. D. I. 1998. "The Role of Chaos in Neural Systems", *Neuroscience*, 87 (1), 5-14.
- Raesi, B. 2012. "Classification of Global Phase Portraits of Morris-Lecar Model for Spiking Neuron", *Advanced Studies in Biology*, 4 (4), 175-194.
- Reynolds, E. H. 2005. "Epilepsy: the disorder", *Epilepsy atlas. WHO*, 16-27.
- Rubio, C., Rubio-Osornio, M., Retana-Márquez, S., López, M., Custodio, V., & Paz, C. 2010. "In vivo experimental models of epilepsy", *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Central Nervous System Agents)*, 10(4), 298-309.
- Schultheiss, N. W., Prinz, A. A., Butera, R. J. 2011. *Phase Response Curves in Neuroscience: Theory, Experiment, and Analysis*. New York: Springer Science & Business Media.
- Segall, K., Guo, S., Crotty, P., Schult, D., Miller, M. 2014. "Phase-Flip Bifurcation in a Coupled Josephson Junction Neuron System", *Physica B*, 455, 71-75.
- Schöll, E., Hiller, G., Hövel, P., Dahlem, M. A. 2009. "Time-Delayed Feedback in Neurosystems", *Philosophical Transactions of the Royal Society A*, 367, 1079-1096.
- Stoop, R., Buchli, J., Christen, M. 2004. "Phase and Frequency Locking in Detailed Neuron Models", 2004 International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications (NOLTA2004), Fukuoka, Japan, 43-46.
- Strogatz, S., Stewart, I. 1993. "Coupled Oscillators and Biological Synchronization", *Scientific American*, Dec. 1993, 102-109.
- Strogatz, S. 1994. *Nonlinear Dynamics and Chaos: With Applications to Physics, Biology, Chemistry, and Engineering*. Massachusetts: Perseus Books Publishing.

- Sucapane A., Cellot G., Prato, M., Giugliano, M., Parpura, V., Ballerini, L. 2008. "Interactions between Cultured Neurons and Carbon Nanotubes: a Nanoneuroscience Vignette", *Journal of Nanoneuroscience*, 1, 1-7.
- Tehovnik, E. J., Tolias, A. S., Sultan, F., Slocum, W. M., Logothetis, N. K. 2006. "Direct and Indirect Activation of Cortical Neurons by Electrical Microstimulation", *Journal of Neurophysiology*, 96 (2), 512-521.
- Teschl, G. 2012. *Ordinary Differential Equations and Dynamical Systems*. Providence: American Mathematical Society.
- Tonnelier, A. 2005. "Categorization of Neural Excitability Using Threshold Models", *Neural Computation*, 17 (7), 1447-1455.
- Touboul, J., Brette, R. 2009. "Spiking Dynamics of Bidimensional Integrate-and-Fire Neurons", *SIAM Journal on Applied Dynamical Systems*, 8(4), 1462-1506.
- Tuckwell, H. C., Jost, J., Gutkin, B. S. 2009. "Inhibition and Modulation of Rhythmic Neuronal Spiking by Noise", *Physics Review Letters*, 80, 031907-031908.
- Tuckwell, H. C., Jost, J. 2010. "Weak Noise in Neurons May Powerfully Inhibit the Generation of Repetitive Spiking But Not Its Propagation", *PLOS Computational Biology*, 1000, 6 (5), e1000794.
- Ullah, G., Schiff, S. J. 2009. "Tracking and Control of Neuronal Hodgkin-Huxley Dynamics", *Physical Review E*, 79 (4), 040901(R).
- Uzuntarla, M., Uzun, R., Yılmaz, E., Özer, M., Perc, M. 2013. "Noise-Delayed Decay in the Response of a Scale-Free Neuronal Network", *Chaos, Solitons and Fractals*, 56, 202-208.
- Vasovic, N., Buric, N., Todorovic, K., Grozdanovica, I. 2012. "Synchronization of the Minimal Models of Bursting Neurons Coupled by Delayed Chemical or Electrical Synapses", *Chinese Physics B*, 21 (1), 010203.
- Visser, S., van Gils, S. A. 2014. "Lumping Izhikevich Neurons", *EPJ Nonlinear Biomedical Physics*, 2, 6.
- Wang, J., Chen, L., Fei, X. 2007. "Analysis and Control of the Bifurcation of Hodgkin-Huxley Model", *Chaos, Solitons and Fractals*, 31 (1), 247-256.
- Wang, J., Zhang, T., Che, Y. 2007. "Chaos control and synchronization of two neurons exposed to ELF external electric field", *Chaos, Solitons and Fractals*, 34 (3), 839-850.
- Wang, L., Liu, Sh., Zeng, Y. 2013. "Diversity of Firing Patterns in a Two-Compartment Model Neuron: Using Internal Time Delay as an Independent Variable", *Neural Network World*, 3 (13), 243-254.

- Wendling, F., Benquet, P., Bartolomei, F., & Jirsa, V. 2016. "Computational models of epileptiform activity. *Journal of neuroscience methods*", 260, 233-251.
- Yılmaz, E., Özer, M. 2013 "Collective Firing Regularity of a Scale-Free Hodgkin-Huxley Neuronal Network in Response to a Subthreshold Signal", *Physics Letters A*, 377(18), 1301-1307.
- Yılmaz, E., Baysal, V., Özer, M. 2015. "Enhancement of Temporal Coherence via Time-Periodic Coupling Strength in a Scale-Free Network of Stochastic Hodgkin-Huxley Neuron", *Physics Letters A*, 379, 1594-1599.
- Yılmaz, E., Özer, M. 2015. "Delayed Feedback and the Detection of Weak Periodic Signal in a Stochastic Hodgkin-Huxley Neuron", *Physica A*, 421, 455-462.
- Yu, Z., McKnight, T.E., Ericson, M.N., Melechko, A.V., Simpson, M.L., Morrison, B. 3rd. 2012. "Vertically Aligned Carbon Nanofiber as Nano-Neuron Interface for Monitoring Neural Function", *Nanomedicine*, 8(4), 419-423.
- Yu, H., Wang, J., Liu, Ch., Deng, B., Wei, X. 2013. "Delay-Induced Synchronization Transitions in Small-World Neuronal Networks with Hybrid Electrical and Chemical Synapses", *Physica A*, 392, 5473-5480.
- Zheng, Y. G., Wang, Z. H. 2012. "Time-Delay Effect on the Bursting of the Synchronized State of Coupled Hindmarsh-Rose Neurons", *Chaos*, 22, 043127.
- Zrubec, V. 1994. "Bioelectric Signals in Neurons Structures and the Josephson Effect", *Medical Hypotheses*, 43 (5), 273-284.



**TÜBİTAK  
PROJE ÖZET BİLGİ FORMU**

Proje Yürütücüsü:	Doç. Dr. SERGEY BORİSENOK
Proje No:	116F049
Proje Başlığı:	Hodgkin-Huxley Nöronlarında Ani Yükseliş Ve Fırlama Dinamiklerinin Kontrolü
Proje Türü:	3001 - Başlangıç AR-GE
Proje Süresi:	18
Araştırmacılar:	
Danışmanlar:	
Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi:	ABDULLAH GÜL Ü.
Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri:	01/07/2016 - 01/01/2018
Onaylanan Bütçe:	92250.0
Harcanan Bütçe:	54369.24
Öz:	<p>Ani yükselen nöronları içeren ağlar, pek çok örüntü tanıma ve hesaplamalı nörobilim uygulamalarında önemli bir rol oynamaktadır. Modern deneysel bilim, biyolojik nöronların dinamiklerinin manipülasyonunda büyük bir ilerleme göstermektedir. Fakat tek hücrenin ve kolektif ani yükseliş ve fırlama ile ilgili doğrusal olmayan davranışlarının kontrolünün matematiksel modellemesindeki teoretik algoritmaların geliştirilmesine ihtiyaç duymaktadır. Projenin amacı, biyolojik nöronları modelleyen dört boyutlu dinamik sistemlerin ani yükseliş ve fırlama dinamiklerini dizayn etmek için etkili matematiksel kontrol algoritmaları geliştirmektir. Bu amaç için, deneysel olarak en çok kabul edilen ve nöronların matematiksel modellemesi için gerçekçi olan dört boyutlu Hodgkin-Huxley (HH) doğrusal olmayan dinamik sistemi seçilmiştir. Membran aksiyon potansiyelleri sistem çıkışı olması rağmen, nöronal kümelerde dolaşan elektrik akımları kontrol sinyali olarak hizmet etmektedir. HH modelindeki ani yükseliş rejimlerini tasarlamak ve sistemin dinamik davranışı üzerine yüklemek için, iki alternatif kontrol metodu kullanılır: hız gradyanı (HG) ve hedef çekicisi (HÇ) geribeslemeli kontrol. Son zamanlarda ispat ettiğimiz gibi, her iki metod dayankı-ve-yangın nöronların basitleştirilmiş iki boyutlu modellerinde dinamik davranışlarını kontrol etmek için yüksek verimlilik ve dayanıklılık göstermektedir.</p> <p>Bu projede teorik kontrol algoritmasının HG ve HÇ iki farklı formu, Hodgkin-Huxley nöron ağının aksiyon potansiyelini izlemek için tasarlanmıştır. Metod, tek nöron üzerinde aktif kontrol uygulayarak, seçilmiş nöron kümesi düzeni (doğrusal ve halka şeklinde nöron zinciri) için isteğe bağlı anyükseliş (spike), ani yükseliş dizisi (spike train) ve fırlama (burst) şekillerinin üretilmesine izin verir.</p> <p>Projede geliştirilen algoritma küçük bir Hodgkin-Huxley nöron kümesi için epileptik yapıdaki toplu fırlamaları baskılamak için kullanılmaktadır.</p> <p>Böylece, proje biyolojik nöronların matematiksel modelleri için uygulanan kontrol teorisinde uygun bir yer edinebilir ve Hodgkin - Huxley nöronal ağlarının temel küme yapılarındaki isteğe bağlı ani yükseliş veya fırlama rejiminin etkin nesili için özgün bir algoritma geliştirebilir.</p>
Anahtar Kelimeler:	Hodgkin-Huxley nöronu, hız gradyan metodu, hedef çekicisi geribeslemesi
Fikri Ürün Bildirim Formu Sunuldu Mu?:	Hayır
Projeden Yapılan Yayınlar:	1- Tracking of Arbitrary Regimes for Spiking and Bursting in the Hodgkin-Huxley Neuron (Makale - Diğer Hakemli Makale), 2- Tracking in Small Hodgkin-Huxley Neuron Clusters (Bildiri - Uluslararası Bildiri - Sözlü Sunum), 3- Feedback Control of Hodgkin-Huxley Neuron Collective Bursting (Bildiri - Uluslararası Bildiri - Sözlü Sunum),