

فیزیک کاربردی - ۱: مقدمه‌ای بر فیزیک اعصاب

رضا خانبابایی^۱ و مهسا تابش^۱

۱. گروه فیزیک، دانشگاه صنعتی نوشیروانی بابل، بابل

۲. دانشکده فیزیک، دانشگاه اتاوا، کانادا

پست الکترونیکی: rkhanbabaie@nit.ac.ir

(دریافت مقاله: ۱۳۹۴/۱/۲۰؛ دریافت نسخه نهایی: ۱۳۹۴/۶/۱۱)

چکیده

در سال‌های اخیر فیزیک از یک علم محض به یک علم کاربردی روزمره تبدیل شده است و دیگر در کمتر جایی فیزیک صرفاً به صورت یک رشته کارشناسی و یا مقاطع بالاتر بدون کاربرد مشخص تدریس می‌شود. این امر به دلیل راه‌کارهایی است که فیزیک برای پژوهش‌گران رشته‌های مختلف به ارمغان آورده است، که علت آن هم به واسطه مهارت‌های تحلیلی فیزیک‌پیشگان است. از اولین معادله دیفرانسیل ارائه شده برای پتانسیل عمل نوروهای مغز و اعصاب توسط هاجکین و هاکسلی گرفته تا پیشنهاد نانو فناوری توسط فاینمن همه راه‌کارهایی است که علوم پایه، و به خصوص فیزیک به جامعه پزشکی، صنعت و پژوهش‌گران رشته‌های مختلف ارائه داده است. در این مقاله مروری سعی می‌شود جایگاه فیزیک اعصاب به عنوان زیرشاخه‌ای از بیوفیزیک به دانشجویان و پژوهش‌گران فیزیک معرفی شود تا اهمیت همراه شدن با جامعه جهانی و آموزش دانشجویان فیزیک مطابق کاربردهای روز روشن‌تر گردد. ما ابتدا با معرفی دستگاه اعصاب مرکزی از دیدگاه فیزیک شروع کرده و سپس به معرفی قوانین و معادلات بنیادی فیزیک اعصاب می‌پردازیم. در آخر به فیزیک یادگیری و حافظه اشاره‌ای خواهیم داشت.

واژه‌های کلیدی: فیزیک اعصاب، علوم اعصاب، نورون، سیناپس، حافظه

۱. مقدمه

مختلفی وجود دارد. برخی از فیزیکدانان اعصاب^۱ ظهور چنین نظریه‌ای را در قرن جاری همانند ظهور مکانیک کوانتومی در قرن گذشته می‌دانند، که خود جای بسیار بحث دارد. از زمانی که نقش الکتریسیته در اعصاب توسط لوییجی گالوانی^۲ در نیمه دوم قرن ۱۸ هنگام مطالعه بدن قورباغه

از آنجا که بدن و مغز قسمتهایی از یک دنیای فیزیکی هستند باید یک نظریه کامل وجود داشته باشد که بتواند بدن و مغز را در غالب یک نظریه فیزیکی توضیح دهد. ساختار این نظریه فیزیکی به شدت به جنبه‌هایی که به زبان ذهن به صورت عملکرد عمدی و بازخوردهای تجربی توضیح داده می‌شود بستگی خواهد داشت [۱]. در مورد خصوصیات این نظریه و اصول آن نظریات بسیار

۱. Neurophysicists

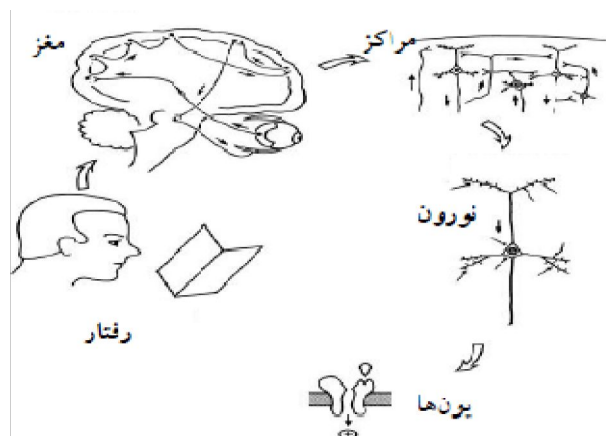
۲. Luigi Galvani

از یک کانال تنهای یونی توسط بیوفیزیکدانی بنام نهیر^۲ و یک فیزیولوژیست بنام سکمن^۳ راه برای کشف جزئیات کانال‌های تبادل یونی هموار شد [۱۲ و ۱۳]. هم اکنون به کمک روش‌های مولکولی حتی می‌توان معادلات فیزیکی غیرخطی این کانال‌ها را به دست آورد [۱۴]. با تحقیقات یک بیوفیزیکدان دیگر به نام برنارد کتز^۴ در مورد سیناپس‌ها راه برای ارائه نظریه حافظه هموار شد [۱۵-۱۷].

در این مقاله بعد از توصیف ساده ساختار فیزیکی مغز و اعصاب، به معرفی قوانین فیزیکی حاکم بر آن می‌پردازیم. به دنبال آن با معرفی انواع سیناپس‌ها، مبنای شکل‌گیری حافظه را مورد بررسی قرار می‌دهیم.

۱. دستگاه مغز و اعصاب از دیدگاه فیزیک

کار اصلی دستگاه اعصاب برقراری ارتباط و تحلیل اطلاعات است [۳]. به عنوان مثال وقتی کتابی را مطالعه می‌کنیم اطلاعات بینایی از طریق چشم و یاخته‌های دریافت‌کننده نور در شبکه به صورت پیام‌های الکتریکی رمزگذاری شده و به قسمت‌های خاصی در مغز منتقل می‌شود. این اطلاعات در مرکزهای نورونی مربوطه تحلیل شده و در نهایت منجر به تفسیر خاصی از آن جسم می‌شود، که ما آن را «دیدن» می‌گوییم [۱۸]. مغز با توجه به آن تفسیر، دستورات لازم را به قسمت‌های حرکتی داده و به این ترتیب با محیط اطراف خود ارتباط برقرار می‌کند. دقت در دریافت، ارسال و تجزیه و تحلیل این پیام‌ها جهت بقا و تامین مایحتاج روزانه بسیار مهم و حیاتی است. به همین ترتیب اطلاعات شنوایی، بویایی، چشایی و لامسه نیز در قسمت‌های مربوطه در مغز تجزیه و تحلیل می‌شوند. این مراکز نورونی شامل تعداد زیادی نورون می‌باشند که با نظم خاصی با یکدیگر ارتباط دارند شکل ۱ واحدهای ساختاری بنیادی این مراکز نورونی، نورون‌ها هستند. دستگاه اعصاب بدن ما حدود 10^{12} نورون داشته و در هر میلی متر مکعب از ماده مغزی حدود



شکل ۱. طرح نمادین مغز همراه با یک مرکز نورونی، یک نورون و یک کانال یونی.

تشریح شده مشخص شد، عملاً فیزیک وارد تحقیقات علوم اعصاب شد [۲]. بعد از اختراع میکروسکوپ، علوم اعصاب وارد فاز جدیدی شد. در ۶۰ سال اخیر و به خصوص بعد از شکل‌گیری نظریه نورون، به عنوان واحد بنیادی عملکرد مغز و تأیید آزمایشگاهی آن، و همچنین گزارش تحریک‌پذیری الکتریکی نورون‌ها و تأثیر آن بر حالت نورون‌های مجاور فیزیک‌دانان زیادی به این سیستم علاقه‌مند شدند [۳ و ۴]. بعد از ورود بیوفیزیک‌دانانی چون هاجکین و هاکسلی^۱ به این تحقیقات، علوم اعصاب که تا آن زمان بیشتر به صورت شاخه‌ای از روانشناسی بحث می‌شد شکلی بنیادی همراه با اندازه‌گیری و محاسبات به خود گرفت. به عنوان مثال قوانین گذردهیون‌ها و باز و بسته شدن دروازه کانال‌های یونی که حدود ۵۰ سال موضوع تحقیق فیزیولوژی اعصاب بود توسط این دو نفر به صورت آزمایشگاهی همراه با معادلات دیفرانسیل محاسباتی مربوطه ارائه شد [۵-۹].

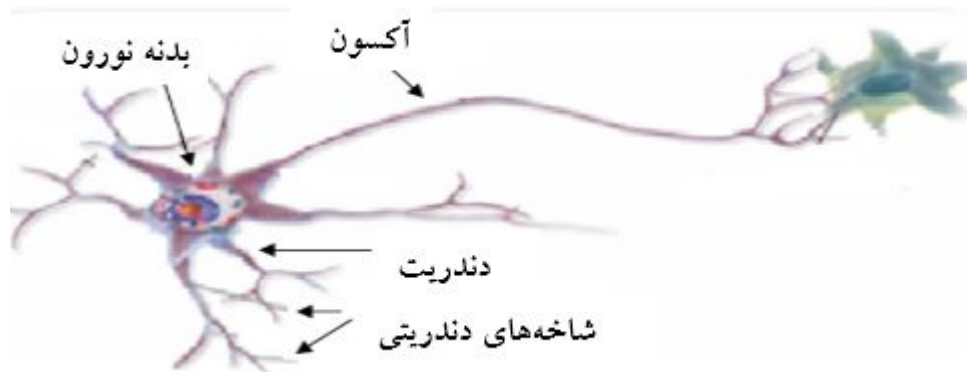
بعد از مدل فیزیکی-ریاضی هاجکین-هاکسلی علوم اعصاب با شتاب بسیار زیادی رشد کرده و به صورت یکی از وسیع‌ترین رشته‌های بین رشته‌ای درآمده است. در این بین فیزیک اعصاب خود به گرایش‌های مختلفی اعم از فیزیک اعصاب تجربی، محاسباتی، آماری و فلسفی تقسیم شده است [۱۰ و ۱۱]. با ابداع یک روش فیزیکی برای ثبت جریان گذرنده

۲. Neher

۳. Sekmen

۴. Bernard Katz

۱ Hodgkin and Huxley



شکل ۲. یک نورون همراه با اتصال سیناپسی.

اطلاعات را تجزیه و تحلیل کرده و به وسیله پیام‌های الکتریکی و شیمیایی به سایر نورون‌ها منتقل می‌کند. ساختار نورون‌ها متشکل از سه قسمت اصلی است: دندریت، بدنه نورون و آکسون (شکل ۲). پیام از طریق دندریت به بدنه نورون می‌رسد و در آنجا با توجه به شرایط مختلف منجر به تولید یا عدم تولید پتانسیل عمل می‌شود. در صورت تولید پتانسیل عمل، این پیام از طریق آکسون به نورون‌های دیگر منتقل می‌شود [۲۳ و ۲۴].

۱.۱.۲. آکسون

آکسون زائده‌ای باریک و معمولاً بلند است که نقش خروجی را در نورون داشته و پیام‌های عصبی را به نورون‌های بعدی هدایت می‌کند. آکسون دارای یک ساختار لوله‌ای با قطر تقریباً ثابت است که طول آن از چند میلی‌متر تا ۲ متر در بعضی موارد تغییر می‌کند. آکسون‌ها به دو گروه میلین‌دار و بدون میلین تقسیم می‌شوند. میلین یک ماده پروتئینی و چربی فسفیدرنگی است که بعضی از آکسون‌ها را به صورت یک غلاف ناپیوسته می‌پوشاند. همین ماده است که باعث رنگ سفید برخی اعصاب و بعضی از نواحی مغز و نخاع می‌شود. میلین با ایجاد نارسانایی بیشتر بر روی سطح تارهای عصبی باعث افزایش رسانایی پیام‌های عصبی در طول رشته‌های عصبی می‌شود و علاوه بر آن وظیفه نگهداری از یاخته‌های عصبی را به عهده دارد. از نظر عملکرد، آکسون معمولاً پیام‌ها را انتقال می‌دهد در حالی که دندریت‌ها پیام‌ها را دریافت می‌کنند. با این حال استثنا هم وجود دارد. بعضی از نورون‌ها دارای آکسون نیستند و

10^5 نورون وجود دارد [۱۹]. برخلاف سایر یاخته‌های بدن، مدت کوتاهی بعد از تولد، تقسیم یاخته‌ای نورون‌ها متوقف می‌شود. به همین دلیل برخی قسمت‌های مغز در دوران کودکی دارای تعداد نورون‌های بیشتری نسبت به دوران بزرگسالی است، زیرا نورون‌های مرده جایگزین نمی‌شوند. اما در عوض در تمام طول زندگی، نورون‌ها در حال ایجاد ارتباطات جدیدی با یکدیگر هستند که این نقص را جبران می‌کند [۲۰ و ۲۱]. خاصیت اصلی نورون‌ها در تحریک‌پذیر بودن آنها است. به این معنی که هرگاه تحریکی به این یاخته‌های مغزی وارد شود از خود پیام (پتانسیل عمل)^۱ تولید می‌کنند. بعضی از یاخته‌های دیگر بدن همانند یاخته‌های عضلانی (از جمله قلب) و غدد درون‌ریز، و همچنین یاخته‌های گیاهی نیز تحریک‌پذیر هستند ولی یاخته‌های تحریک‌پذیر اصلی همان نورون‌ها هستند [۲۲]. این پتانسیل‌های عمل از طریق شاخک‌های ورودی و خروجی مخصوصی به نام دندریت^۲ و آکسون^۳ به نورون‌های دیگر منتقل می‌شوند. جزئیات فیزیکی تولید پتانسیل عمل که عامل اصلی انتقال پیام‌های عصبی بین نورون‌ها است در ادامه خواهد آمد.

۱.۲. ساختار نورون

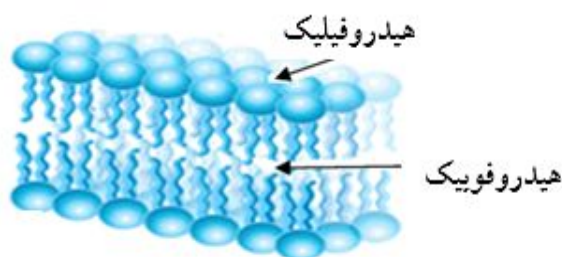
نورون یا یاخته عصبی، واحد بنیادی سازنده دستگاه اعصاب مرکزی^۴ (CNS) شامل مغز، نخاع و اعصاب جانبی است. یک نورون یک یاخته تحریک‌پذیر الکتریکی است که

۱. Action potential

۲. Dendrite

۳. Axon

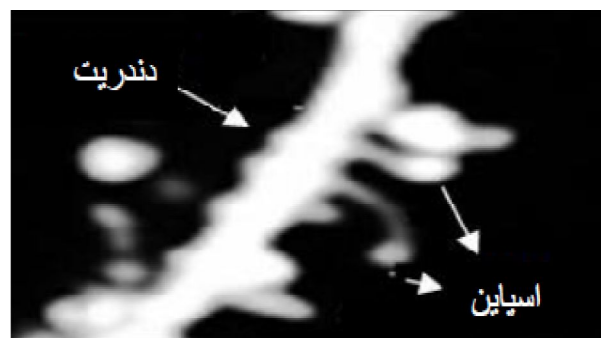
۴. Central Nervous system (CNS)



شکل ۴. قسمتی از غشاء دولایه‌ای بدن نورون (سوما).

حل هستند. در محیط آبی، این مولکول‌ها به طور طبیعی تشکیل ساختار دولایه می‌دهند، به طوری که سر قابل حل در چربی این مولکول‌ها (هیدروفوبیک)^۳ در وسط ساندویچ شده و سر قابل حل در آب (هیدروفیلیک)^۴ به سمت بیرون می‌رود [۳].

در سرتاسر این غشاء کانال‌های یونی وجود دارد (شکل ۵). کانال‌های یونی از پروتئین‌هایی تشکیل شده‌اند که درون و بیرون نورون را به هم مرتبط می‌کند. این کانال‌ها فقط به یون‌های خاصی اجازه عبور می‌دهند که به آن نفوذپذیری غشاء نسبت به آن یون خاص گفته می‌شود و قابل محاسبه است. در غشای نورون پمپ‌های یونی وجود دارند که با صرف انرژی ناشی از آدنوزین تری فسفات^۵ (ATP) یون‌ها را به سمت مورد نظر می‌رانند. تحقیقات تجربی و محاسباتی گسترده‌ای در حال حاضر برای کشف معادلات غیرخطی حاکم بر نحوه عملکرد این پروتئین‌ها در حال انجام است. سازوکار باز و بسته شدن این کانال‌ها به پارامترهای زیادی از جمله پتانسیل غشاء بستگی دارد. این کانال‌های یونی مسئول تحریک‌پذیر بودن غشاء هستند [۲۸-۳۱]. تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که تحریک‌پذیرترین قسمت بدن نورون قسمتی است که آکسون از آنجا خارج می‌شود^۶ [۳۲]. [۳۲]. در اثر نفوذپذیری غشاء نسبت به بعضی یون‌ها، یک اختلاف غلظت یونی بین درون و بیرون غشاء ایجاد می‌شود. این اختلاف غلظت منجر به یک اختلاف پتانسیل الکتریکی بین



شکل ۳. اسپاین در انتهای دندریت‌ها.

جالب اینجاست که قادرند پیام را از طریق دندریت انتقال دهند. محلی که آکسون‌ها به یاخته‌های بعدی متصل می‌شوند سیناپس نام دارد، که در قسمت‌های بعدی به آن اشاره می‌کنیم [۳ و ۴].

۲.۱.۲. دندریت

دندریت تحریک‌های الکتروشیمیایی رسیده از سایر نورون‌ها را به بدن نورون مورد نظر می‌رساند. معمولاً دندریت‌ها دارای شاخه‌های متعددی هستند (شکل ۲). در سرتاسر این شاخه‌ها زائده‌های بسیار کوچکی به نام اسپاین^۱ حضور دارند که در تشکیل سیناپس با آکسون نورون قبلی شرکت می‌کند (شکل ۳). عملکرد دقیق فیزیکی و سازوکارهای داخلی اسپاین هنوز به طور کامل شناخته شده نیست و تحقیقات به روزی در این زمینه در حال انجام است. خوشبختانه اسپاین‌ها به کمک میکروسکوپ‌های اسکن‌کننده لیزری دوفوتونی قابل مشاهده هستند [۲۵-۲۷].

۳.۱.۲. بدن نورون (سوما)

همان طور که در شکل ۴ نشان داده شده است، بدن نورون همانند سایر یاخته‌ها دارای یک غشای دولایه‌ای فسفات چربی (فسفولیپید) است که مایع درون یاخته‌ای را از محیط بیرون نورون جدا می‌کند. مولکول‌های این غشای دارای یک سر قطبی هستند که در آب یا محلول‌های آبی (سیتوپلاسم) قابل حل هستند. ولی سر دیگر آنها (اسید چرب) در چربی‌ها قابل

۳. Hydrophobic

۴. Hydrophilic

۵. Adenosine triphosphate (ATP)

۶. Axon hillock

۱. Spine

۲. Soma



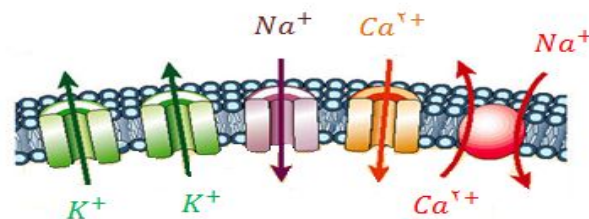
نورون حرکتی نورون حسی نورون ورودی

شکل ۶. (رنگی در نسخه الکترونیکی) نام‌گذاری نورون‌ها بر اساس وظایف آنها است.

جالب و درخور تحقیق است [۳۴]. نورون‌های حرکتی وظیفه انتقال اطلاعات از مغز به عضلات و نورون‌های بین نورونی (واسطه) وظیفه انتقال اطلاعات بین نورون‌های مختلف را به عهده دارند. انتقال این پیام‌ها از طریق اتصالات مخصوص بین نورون‌ها به نام سیناپس انجام می‌گیرد. تعدادی از این نورون‌ها می‌توانند با همدیگر مرتبط شده و تشکیل یک شبکه عصبی دهند [۲۴].

۴.۱.۲. مدل فیزیکی بدنه نورون

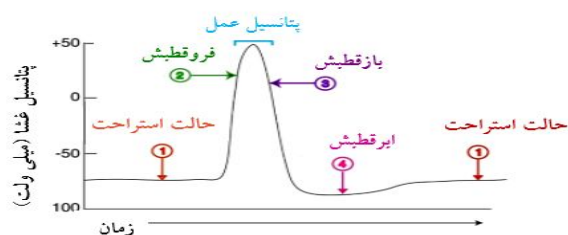
با در نظر گرفتن نورون به صورت یک خازن و همچنین با در نظر گرفتن کانال‌های یونی می‌توان مدل فیزیکی ساده‌ای برای غشای نورون در نظر گرفت. اگر V_{rest} را پتانسیل استراحت نورون، R مقاومت الکتریکی غشا، C ظرفیت الکتریکی غشا و V_m را پتانسیل غشاء در نظر بگیریم می‌توانیم مدار معادل الکتریکی سمت راست شکل ۷ را برای آن در نظر بگیریم. همچنین می‌توان نورون را با تزریق جریان بسیار کوچک الکتریکی I_{inj} در حد نانوآمپر تحریک مصنوعی کرد و با توجه به مدل ساده آن را تحلیل کرد. مدل‌سازی غشای نورون جهت محاسبه و پیش‌گویی پتانسیل غشای آن موضوع تحقیق روز افراد بسیاری از زیست‌شناسی، فیزیک، ریاضی، شیمی و مهندسی است [۳ و ۳۵].



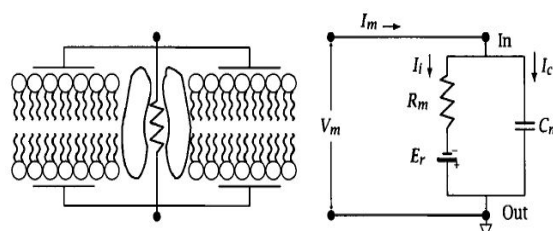
شکل ۵. (رنگی در نسخه الکترونیکی) کانال‌های یونی واقع در غشای نورون.

درون و بیرون این نورون‌ها می‌شود که به آن پتانسیل غشاء گفته می‌شود. این قطبش الکتریکی در تمام طول عمر نورون‌ها وجود خواهد داشت. نورونی که این اختلاف پتانسیل الکتریکی را از دست بدهد یک یاخته مرده محسوب می‌شود. پتانسیل غشای نورون‌ها در مغز حیوانات حدود -65 mV است (همیشه درون یاخته منفی در نظر گرفته می‌شود). به سادگی می‌توان فهمید که این اختلاف پتانسیل تولید یک میدان الکتریکی در عرض غشای نورون می‌کند. از آنجا که ضخامت غشاء نورون بسیار کم است (حدود $3/5 \text{ nm}$)، این اختلاف پتانسیل کوچک 65 mV می‌تواند گرادیان پتانسیل (میدان الکتریکی) بسیار بزرگی (حدود 190000 V/cm) را ایجاد کند. اگر این گرادیان را با اندازه گرادیان پتانسیل یک خط انتقال برق فشارقوی (حدود 200000 V/cm) مقایسه کنیم، به بزرگی آن پی می‌بریم. همچنین می‌توان ساختار یک خازن الکتریکی را در یک نورون دید. در آزمایش مشخص شده است ظرفیت غشای یک یاخته نوعی حدود $1 \mu\text{F/cm}^2$ است. این ظرفیت به این معنی است که برای داشتن 1 V اختلاف پتانسیل بین دو طرف غشاء نیاز به وجود 10^{-6} کولن بار خنثی نشده در هر طرف از غشایی به مساحت 1 cm^2 می‌باشد [۳، ۳۲ و ۳۳].

همان طور که در شکل ۶ نشان داده شده است، نورون‌ها با توجه به تخصص آنها در تحلیل انواع خاصی از اطلاعات نام‌گذاری می‌شوند. نورون‌های حسی وظیفه تحلیل اطلاعات حسی (بینایی، شنوایی، بویایی، چشایی و لامسه) را دارند. اخیراً نیز حس دیگری که به حس ششم معروف شده است در لیست حواس جای گرفته است. این حس که معمولاً در ماهی‌های الکتریکی به عنوان حس جایگزین بینایی عمل می‌کند، حس الکتریکی نام دارد. فیزیک حس الکتریکی بسیار



شکل ۸. (رنگی در نسخه الکترونیکی) پتانسیل عمل.



شکل ۷. مدار الکتریکی معادل غشای یک نورون.

۵.۱.۲. پتانسیل استراحت و پتانسیل آستانه

وقتی یک نورون در حالت استراحت بوده و هیچ تحریکی به آن وارد نشود پتانسیل غشای آن یک مقدار ثابت است که به آن پتانسیل استراحت می‌گویند. وقتی پیامی (یک اختلال الکتریکی) به دستگاه اعصاب می‌رسد، می‌تواند سبب واقطبی‌دگی^۱ (مثبت‌تر شدن پتانسیل غشا) و یا فراقطبی‌دگی^۲ (منفی‌تر شدن پتانسیل غشا) شود. در صورتی که قطبی‌دگی غشاء از حد آستانه (پتانسیل آستانه) بیشتر شود، ناگهان غشای نورون به قطبش خود ادامه داده و تا حدود $+100 \text{ mV}$ می‌رسد. سپس به طور خیلی سریع به پتانسیل استراحت خود برمی‌گردد شکل ۸. به کمک این مشخصات فیزیکی می‌توان یک شناسنامه الکتروفیزیولوژی برای هر نوع نورون تهیه کرد. به این تغییر پتانسیل ناگهانی غشای نورون پتانسیل عمل^۳ می‌گویند، که در مدت زمانی از مرتبه میلی‌ثانیه اتفاق می‌افتد. شکل پتانسیل عمل نورون‌ها تقریباً مشابه هم هستند، دامنه آنها یکی است و طول زمانی آنها تقریباً یکسان است [۳۶، ۳۷ و ۳۸]. به تحریکی که منجر به صدور پتانسیل عمل (واقطبی‌دگی غشاء یا افزایش پتانسیل غشا، مثلاً از -60 میلی‌ولت به $+40$ میلی‌ولت) شود تحریک وادارنده و اگر منجر به عدم صدور پتانسیل عمل (فراقطبی‌دگی یا کاهش پتانسیل غشا، مثلاً از -60 میلی‌ولت به -85 میلی‌ولت) شود تحریک بازدارنده (مهار) گفته می‌شود. شدت تحریک تأثیری در شکل پتانسیل عمل ندارد، بلکه سبب صدور قطاری از پتانسیل‌های عمل می‌شود. برخی از نورون‌ها

۱. Depolarization

۲. Hyperpolarization

۳. Action potential

بدون تحریک به طور مداوم و با آهنگ خاصی از خود پتانسیل عمل صادر می‌کنند (فعالیت خودبه‌خودی) و برخی دیگر کاملاً ساکت هستند. شکل ظاهری و نوع فعالیت نورون‌ها با هم اختلاف بسیار زیادی دارند. تنوع نورون‌ها در دسته مهره‌داران به 10000 نوع می‌رسد. حتی بعضی از نورون‌های هم‌شکل هم می‌توانند عمل‌کردهای مختلف داشته باشند. با تزریق رنگ‌های مخصوصی^۴ به درون این نورون‌ها می‌توان ساختار نورون‌ها را به وضوح مشاهده کرد. با توجه به تعداد زیاد انواع نورون‌ها و احتمال عملکرد مختلف با داشتن شکل ظاهری یکسان می‌توان تا حدودی به پیچیدگی ساز و کار فعالیت نورون‌ها پی برد [۳۹].

۲.۲. قوانین فیزیکی حاکم بر نورون‌ها

با وجود تنوع فراوان در انواع نورون‌ها و شکل و عملکرد آنها به نظر می‌رسد که توجیه همه این نتایج در غالب چند قانون غیر ممکن باشد. ولی خوشبختانه پس از تلاش‌های فراوان مشاهده شد که با چند قانون فیزیکی نسبتاً ساده می‌توان بخش مهمی از ویژگی‌ها و عملکرد نورون‌ها را توضیح داد. همه پیام‌های الکتریکی در دستگاه اعصاب انسان و حیوانات توسط یون‌های مجزا Na^+ ، Ca^{2+} ، K^+ ، Cl^- حمل می‌شود. در یاخته‌های تحریک‌پذیر، حرکت این یون‌ها سبب ایجاد تغییر پتانسیل الکتریکی در عرض پلاسمای غشاء می‌شود. این تغییر پتانسیل‌ها همان علامت‌هایی هستند که پیام‌های بیولوژیکی را از یک نقطه یاخته به نقطه دیگر، یا از یک یاخته به یاخته دیگر و یا از یک قسمت بدن به قسمت دیگر بدن حمل می‌کنند. غلظت این یون‌ها در درون و بیرون نورون‌ها یکسان نیست. به عنوان

۴. Dye

$\times$ (یک بعدی) در نظر بگیریم، برهم‌کنش بین بار الکتریکی یون‌ها و میدان الکتریکی موجود در عرض غشاء سبب وارد آمدن نیروی الکتریکی بر این ذرات باردار می‌شوند. اگر شار سوق را با J_{drift} با یکای $(\frac{\text{molecules}}{\text{sec-cm}^2})$ ، ∂_{el} رسانایی ویژه غشاء $(\frac{\text{molecules}}{\text{V-sec-cm}})$ ، E میدان الکتریکی (V/cm) باشد داریم:

$$J_{\text{drift}} = \partial_{\text{el}} E = -mz[C] \frac{\partial V}{\partial x}, \quad (2)$$

که در آن V پتانسیل الکتریکی (V) ، m تحرک ذره $(\frac{\text{cm}^2}{\text{V-sec}})$ ، z ظرفیت یون (بدون بعد)، و $[C]$ غلظت یون مورد نظر است. مجدداً علامت منفی به این معنی است که ذرات با بار مثبت به سمت پایین گرادیان پتانسیل الکتریکی سوق می‌یابند. این سوق در هر جا مستقیماً متناسب با اندازه آن گرادیان با ضریب تناسب $mz[C]$ است. دو قانون اول مربوط به دو فرآیند پخش ذرات در اثر اختلاف غلظت (پتانسیل شیمیایی) و سوق ذرات باردار در اثر اختلاف پتانسیل الکتریکی است. اما قانون سوم مربوط به ارتباط بین ضرایب تناسب دو فرآیند اول (ضریب پخش D و ضریب تحرک سوق m) است [۳].

۳.۲.۲. قانون سوم: رابطه اینشتین بین پخش و تحرک

اینشتین در سال ۱۹۰۵ پخش را به صورت یک فرآیند تصادفی توضیح داد. او نشان داد که مقاومت اصطکاکی که به وسیله محیط سیال در پدیده سوق وارد می‌شود همانند مقاومتی است که در تعادل حرارتی برای پخش اتفاق می‌افتد. ضریب پخش و ضریب تحرک با رابطه زیر به هم مربوط می‌شوند

$$D = \frac{kT}{q} m, \quad (3)$$

که در آن k ضریب بولتزمن $1.38 \times 10^{-23} \text{ joule/k}$ ، T دمای مطلق (K) و q بار الکتریکی مولکولی (C) می‌باشد. این رابطه بیان می‌دارد که فرآیندهای پخش و سوق در یک محیط با هم قابل جمع شدن هستند، زیرا مقاومت‌های ناشی از هر دو فرایند از یک جنس هستند. این رابطه کار را برای توصیف

مثال غلظت یون‌های K^+ درون یاخته‌های اکثر حیوانات بسیار بیشتر از غلظت آن در فضای بیرون آنهاست. این اختلاف غلظت منجر به گرادیان غلظت می‌شود، که به آن پتانسیل شیمیایی گفته می‌شود. بنا بر اصول ترمودینامیک، یون‌ها از ناحیه‌ای با غلظت بالا به ناحیه‌ای با غلظت پایین می‌روند که به آن پدیده پخش گفته می‌شود [۳]. قانون پخش اولین قانون فیزیک اعصاب است.

۱.۲.۲. قانون اول: قانون فیک^۱ برای پخش

اگر J_{diff} شار پخش با یکای $(\frac{\text{molecules}}{\text{sec-cm}^2})$ ، D ضریب پخش $(\frac{\text{cm}^2}{\text{sec}})$ ، و $[C]$ غلظت یون $(\frac{\text{molecules}}{\text{cm}^3})$ مورد نظر باشد داریم

$$J_{\text{diff}} = -D \frac{\partial [C]}{\partial x}, \quad (1)$$

علامت منفی به جریان یون‌ها از غلظت بالا به غلظت پایین دلالت دارد. این قانون بیان می‌دارد که گرادیان غلظت در همه جا مستقیماً متناسب با اندازه آن گرادیان با ضریب تناسب D است. از آنجا که یون‌های مجزا حامل بارهای الکتریکی هستند، حرکت آنها نه تنها به دلیل گرادیان‌های غلظت بلکه تحت تأثیر میدان‌های الکتریکی نیز می‌باشد. در بیشتر قسمت‌های بدن بار الکتریکی خالص مولکول‌های زیستی صفر است، که به آن اصل خنثی بودن بار- فضا می‌گویند. یکی از جاهایی که این اصل نقض می‌شود در پلاسمای غشای یاخته‌هاست. همان طور که در بالا توضیح داده شد غشاء به کمک کانال‌های یونی نسبت به بعضی از یون‌ها نفوذ پذیر و نسبت به بعضی دیگر نفوذ ناپذیر است و لذا یک جداسازی بار اتفاق می‌افتد. این امر منجر به ایجاد یک میدان الکتریکی شده و با قدرت سبب حرکت یون‌های باردار از میان کانال‌ها از یک طرف غشاء به طرف دیگر آن می‌شود [۳۸].

۲.۲.۲. قانون دوم: قانون اهم برای سوق

اگر حرکت یون‌ها از میان یکی از کانال‌های یونی را در راستای

۱. Fick

سطح گاوسی فرضی در فضای غشاء داریم.

$$\oint_{S_1} \vec{E} \cdot d\vec{S} = \frac{q_{enc}}{\epsilon} = \frac{1}{\epsilon} \int_{V_1} \rho dv, \quad (5)$$

که در آن $\vec{E}$ میدان الکتریکی غشای نورون، S_1 سطح بسته گاوسی، q_{enc} بار الکتریکی خالص موجود در سطح گاوسی، ϵ گذردهی الکتریکی محیط غشا، r چگالی حجمی بار در فضای غشاء و V_1 حجم غشاء محصور به وسیله سطح گاوسی است.

همان طور که در شکل ۹ مشاهده می‌شود، این میدان الکتریکی با دانستن مقدار خالص بار به سادگی قابل محاسبه است. با اعمال قانون گاوس برای سطح گاوسی S_2 دیده می‌شود که هیچ میدان الکتریکی در فضای بیرون غشاء وجود ندارد. به نظر می‌رسد چهار قانون فیزیکی فوق نقطه شروع خوبی برای فیزیک اعصاب محاسباتی باشند. به کمک این قوانین می‌توان معادلات مفیدی در فیزیک اعصاب، همانند معادلات نرنست-پلانک^۲ (NPE)، نرنست^۳ (NE)، گلدمن-هاجکین-کتز^۴ (GHK)، و معادلات تعادل دُنان^۵ به دست آورد [۴۰ و ۴۱]. از آنجا که هنوز توافق خاصی بر معادلات بنیادی فیزیک اعصاب وجود ندارد و هنوز در حال تکمیل شدن است، ما از این قوانین به عنوان معادلات فیزیک اعصاب نام می‌بریم.

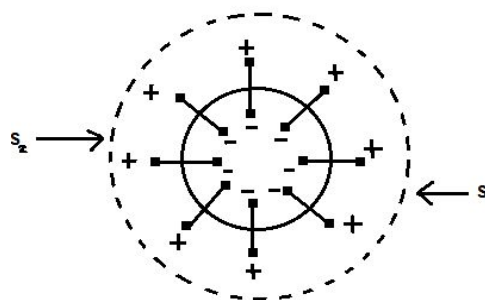
۳.۲. چهار معادله در فیزیک اعصاب

۱.۳.۲. معادله نرنست پلانک (NPE)

در شرایط فیزیولوژیکی، حرکت یون‌ها تحت تأثیر هردو عامل میدان الکتریکی و گرادیان غلظت (پتانسیل‌های الکترو شیمیایی) است. با توجه به قانون اینشتین می‌توان شار یونی را با ترکیب هر دو عامل چنین نوشت:

$$J = J_{drift} + J_{diff} = -mz[C] \frac{\partial V}{\partial x} - D \frac{\partial [C]}{\partial x} = - \left(mz[C] \frac{\partial V}{\partial x} + \frac{mkT}{q} \frac{\partial [C]}{\partial x} \right), \quad (6)$$

با تقسیم J بر عدد آووگادرو می‌توان شکل مولی معادله NPE



شکل ۹. سطح گاوسی برای غشاء نورون.

ریاضی حرکت یون‌ها در دستگاه‌های زیستی بسیار ساده‌تر می‌کند [۳۹ و ۴۰].

۴.۲.۲. قانون چهارم: اصل خنثی بودن بار-فضا

این قانون اصل اساسی جدایی بارها در دستگاه‌های زیستی است. به این معنی که در یک حجم معین، کل بارهای آنیون‌ها با کل بار کاتیون‌ها تقریباً با هم برابر است. به عبارت دیگر:

$$\sum z_i^c e [C_i] = \sum z_j^A e [C_j] \quad (4)$$

که در آن z_i^c ظرفیت کاتیون‌های نوع i ، z_j^A ظرفیت آنیون‌های نوع j ، e بار یک یون تک ظرفیتی، و $[C_j]$ و $[C_i]$ غلظت یون‌های مختلف هستند. خنثی بودن بار فضا برای اکثر قسمت‌های بدن برقرار است، به جز در فضای اطراف غشاء یاخته که آن هم به دلیل جدایی بارها از هم می‌باشد. در عمل در اکثر موارد بیش از ۹۹٪ بار یون‌ها به وسیله بارهای مخالف خنثی می‌شوند. جدایی بارها معمولاً به دلیل نفوذپذیری انتخابی غشاء (تعادل دُنان^۱ یا توزیع غیرفعال یون‌ها) برای بعضی یون‌ها مانند K^+ اتفاق می‌افتد. به این معنی که یون پتاسیم در راستای گرادیان غلظت ($[K_{in}^+] > [K_{out}^+]$) به بیرون یاخته پخش می‌شود و منجر به بار خالص منفی درون یاخته و بار مثبت در بیرون آن می‌شود. این جداسازی بارها در حالت استراحت یاخته سبب ایجاد میدان الکتریکی به سمت درون غشاء می‌شود. جهت وضوح بیشتر این اصل، از قانون گاوس در حجم غشای نورون استفاده می‌کنیم. مطابق شکل ۹ با تصور یک

۲. Nernst-Planck Equation

۳. Nernst

۴. Goldman- Hodgkin- Katz

۵. Donan equilibrium

۱. Donan

را به دست آورد

بر حسب mV چنین محاسبه کرد.

$$E_i = 62 \log_{10} \frac{[C]_{out}}{[C]_{in}} \quad (11)$$

این نتایج به طور آزمایشگاهی تأیید شده‌اند. در اکثر حیوانات غلظت یون‌ها در درون و بیرون نوروها به صورت زیر است:

$$\begin{aligned} [K^+]_{in} &> [K^+]_{out}, \\ [Na^+]_{in} &< [Na^+]_{out}, \\ [Cl^-]_{in} &< [Cl^-]_{out}, [Ca^{2+}]_{in} < [Ca^{2+}]_{out}. \end{aligned} \quad (12)$$

با توجه به توزیع یونی فوق و به کمک معادله نرنست می‌توان دید E_{Ca} و E_{Na} مثبت و E_K و E_{Cl} منفی هستند [۳].

۳.۳.۲. معادله دُنان

اکثر غشاهای زیستی برای یون‌های کوچکی چون K^+ و Cl^- نفوذپذیر هستند. لذا اگر ساز و کاری برای نگهداری پتانسیل غشاء نباشد بعد از مدتی غلظت یون‌ها در درون و بیرون یاخته با هم برابر شده و پتانسیل غشاء از بین می‌رود. در یاخته‌های زنده دو سازوکار برای حفظ پتانسیل غشاء وجود دارد، انتقال فعال یون‌ها (پمپ‌های یونی) و توزیع غیرفعال یون‌ها به دمنده‌های یونی قبلاً اشاره شد، ولی توزیع غیرفعال یونی به واسطه عبور انتخابی غشاء برای یون‌های بزرگ‌تری همانند Na^+ و Ca^{2+} و یا برای آنیون‌های نفوذ ناپذیری همانند SO_4^{2-} و پروتئین‌های باردار کوچک درون یاخته است. توزیع غیرفعال یون نیازی به انرژی ندارد. در صورتی که در یک یاخته انتقال فعال یونی وجود نداشته باشد، توزیع غیرفعال یونی مسئول ایجاد پتانسیل غشاء است. در این صورت اگر C^{+m} کاتیون با ظرفیت m و A^{-n} آنیون با ظرفیت n باشد، می‌توان پتانسیل تعادل هر یون نفوذپذیر را به کمک معادله نرنست، تعادل $V_m = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[C]_{out}}{[C]_{in}}$ نوشت و قاعده تعادل دُنان را چنین به دست آورد

$$\left[\frac{C_{out}^{+m}}{C_{in}^{+m}} \right]^{\frac{1}{m}} = \left[\frac{A_{in}^{-n}}{A_{out}^{-n}} \right]^{\frac{1}{n}} \quad (12)$$

از آنجا که تعداد زیادی از مولکول‌هایی با بار منفی (پروتئین‌هایی A^-) در سیتوپلاسم یاخته وجود دارند و قابلیت عبور از غشاء را

$$J = \frac{J}{N_A} = - (uz[C] \frac{\partial V}{\partial x} + u \frac{RT}{F} \frac{\partial [C]}{\partial x}), \quad (7)$$

که در آن J بر حسب $\frac{\text{mol}}{\text{sec-cm}^2}$ بیان می‌شود. N_A عدد آووگادرو، R ثابت گازها $(1.98 \frac{\text{cal}}{\text{K-mol}})$ ، F ثابت فاراده $(96480 \frac{\text{C}}{\text{mol}})$ و $u = \frac{m}{N_A}$ تحرک مولی یون بر حسب $\frac{\text{cm}^2}{\text{V-sec-mol}}$ است. با ضرب شار مولی یون در بار الکتریکی مولی کل آن می‌توان شکل چگالی جریان معادله NPE را چنین نوشت:

$$I = J \cdot zF = - (uz^2 F [C] \frac{\partial V}{\partial x} + uzRT \frac{\partial [C]}{\partial x}), \quad (8)$$

که I بر حسب $\frac{A}{\text{cm}^2}$ است. این معادله بیشترین استفاده را در محاسبات شار یونی در فیزیولوژی اعصاب دارد. چندین معادله اساسی توصیف‌کننده جریان الکتریکی گذرنده از عرض غشاء به کمک این معادله به دست می‌آید [۳].

۲.۳.۲. معادله نرنست (NE)

یاخته‌ها در اکثر زمان‌ها در حالت استراحت هستند، به این معنی که تحریک خاصی به آنها وارد نمی‌شود. شرط لازم برای حالت استراحت یاخته این است که جریان خالص گذراننده از عرض غشاء برابر صفر باشد (پتانسیل تعادل یون). اگر چگالی جریان را در معادله NPE برابر صفر قرار دهیم ($I = 0$)، شرط مورد نظر به دست می‌آید

$$\frac{\partial V}{\partial x} = \frac{-RT}{zF} \frac{1}{[C]} \frac{\partial [C]}{\partial x} \Rightarrow \quad (9)$$

$$\int_{V_i}^{V_f} dV = - \frac{RT}{zF} \Rightarrow V_f - V_i = - \frac{RT}{zF} \ln \frac{[C]_f}{[C]_i}.$$

اگر پتانسیل غشاء را به صورت $V_m = V_{in} - V_{out}$ تعریف کنیم، با توجه به پتانسیل تعادل داریم.

$$E_i = V_m (I_i = 0) = V_{in} - V_{out} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[C]_{out}}{[C]_{in}}, \quad (10)$$

که در آن i به یون مورد نظر اشاره دارد. به سادگی می‌توان در دمای $T = 37^\circ C$ و برای یک یون تک ظرفیتی پتانسیل تعادل را

باشد، با توجه به مستقل بودن حرکت یونها می‌توان جریان خارج شونده از یاخته و وارد شونده به آن را به صورت زیر نوشت:

$$\text{efflux: } I_{\text{out}} = PzFx \frac{[C]_{\text{in}}}{1-e^{-x}} \quad (۱۵) \quad \text{جریان خارج شونده}$$

$$\text{influx: } I_{\text{in}} = -PzFx \frac{[C]_{\text{out}} e^{-x}}{1-e^{-x}} \quad (۱۶) \quad \text{جریان وارد شونده}$$

معادله (۱۴) به معادله جریان GHK معروف است که رابطه بین جریان و ولتاژ غشاء (رابطه $I-V$) یا همان جریان یونی را ارائه می‌دهد. از آنجا که یون‌های اصلی عبورپذیر از غشاء نوروها Cl^- , Na^+ , K^+ هستند، با فرض عدم وجود پمپ‌های یونی، می‌توان با مساوی صفر قرار دادن کل جریان عبوری از غشاء ($I = I_K + I_{\text{Na}} + I_{\text{Cl}}$)، پتانسیل استراحت نوروها را چنین محاسبه کرد:

$$e^x = \frac{P_K[\text{K}^+]_{\text{out}} + P_{\text{Na}}[\text{Na}^+]_{\text{out}} + P_{\text{Cl}}[\text{Cl}^-]_{\text{in}}}{P_K[\text{K}^+]_{\text{in}} + P_{\text{Na}}[\text{Na}^+]_{\text{in}} + P_{\text{Cl}}[\text{Cl}^-]_{\text{out}}} \quad (۱۷)$$

$$V_{\text{rest}} = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K[\text{K}^+]_{\text{out}} + P_{\text{Na}}[\text{Na}^+]_{\text{out}} + P_{\text{Cl}}[\text{Cl}^-]_{\text{in}}}{P_K[\text{K}^+]_{\text{in}} + P_{\text{Na}}[\text{Na}^+]_{\text{in}} + P_{\text{Cl}}[\text{Cl}^-]_{\text{out}}} \rightarrow$$

$$V_{\text{rest}} = \frac{RT}{F} Z \quad (۱۸)$$

این معادله بسیار مهم، معادله ولتاژ GHK نامیده می‌شود، که پتانسیل حالت پایای (استراحت) غشاء نوروها را محاسبه می‌کند.

۵.۳.۲. رسانش غشا

با توجه به مدل فیزیکی غشاء نوروها (شکل ۷) و به‌کارگیری قانون‌های کیرشهف می‌توان معادله دیفرانسیل جریان کل I_m عبورکننده از واحد سطح $\frac{A}{\text{cm}^2}$ یک تکه غشا را نوشت. اگر C_m ظرفیت غشاء در واحد سطح $(\frac{F}{\text{cm}^2})$ ، R_m مقاومت واحد سطح غشا $G_m = \frac{1}{R_m}$ رسانش در واحد سطح غشاء $(\frac{S}{\text{cm}^2})$ و E_R پتانسیل استراحت غشا (V) باشد می‌توان I_m را چنین نوشت:

$$I_m = I_C + I_i = C_m \frac{dV_m}{dt} + \frac{(V_m - E_R)}{R_m} \quad (۱۹)$$

$$= C_m \frac{dV_m}{dt} + G_m(V_m - E_R),$$

ندارند می‌توان نوشت $[K^+]_{\text{out}} = [Cl^-]_{\text{out}}$ و $[K^+]_{\text{in}} = [Cl^-]_{\text{in}} + [A^-]_{\text{in}}$ با کمک این دو رابطه و قاعده دُنان

برای K^+ و Cl^- می‌توان نشان داد که حتی بدون انتقال فعال یونی می‌توان اختلاف غلظت و در نتیجه پتانسیل غشاء داشت.

$$[K^+]_{\text{in}}^y = [K^+]_{\text{out}}^y + [A^-]_{\text{in}}[K^+]_{\text{in}} \Rightarrow \quad (۱۳)$$

$$[K^+]_{\text{in}} > [K^+]_{\text{out}}, [Cl^-]_{\text{out}} > [Cl^-]_{\text{in}}$$

۴.۳.۲. معادله گلدمن-هاجکین-کتر (GHK)

معادله نرنست - پلانک برای کانال‌های یونی ساده رقیق آبکی (آبدار) به خوبی پتانسیل تعادل یونی را محاسبه می‌کند. برای حالت‌هایی که در آن کانال‌های یونی با سدهای انرژی پیچیده و محل‌های بندآورنده حرکت یونها وجود داشته باشند، این معادله پتانسیل غشاء را به درستی محاسبه نمی‌کند. جهت حل این مشکل مدلی توسط گلدمن، هاجکین و کتر پیشنهاد شد که بر اساس آن NPE هم‌چنان در این غشاء برقرار است و میدان الکتریکی آن نیز ثابت است. این مدل توانست بعضی از خواص الکتریکی غشاهای تحریک‌پذیر و برخی از جریان‌های یونی را درست محاسبه کند ولی برای محاسبه سایر خواص غشاء مناسب نیست. به این دلیل که یا میدان الکتریکی موجود در این غشاها ثابت نیست و یا این که معادله NPE در آنها برقرار نیست. سه فرض اصلی برای مدل GHK میدان ثابت وجود دارد: (۱) حرکت یون در عرض غشاء از معادله نرنست-پلانک تبعیت می‌کند، (۲) یونها به طور مستقل از هم از عرض غشاء عبور می‌کنند (برهم‌کنش ندارند) و (۳) میدان الکتریکی در عرض غشاء ثابت است، $E = -\frac{dV}{dx} = -\frac{V}{l}$. به کمک این سه فرض و حل معادله دیفرانسیل مربوطه می‌توان جریان عبوری از عرض غشاء را چنین محاسبه کرد [۲، ۴۲ و ۴۳]:

$$I = \frac{u^* z^2 F V b}{l} \left[\frac{[C]_{\text{out}} e^{\frac{-zFV}{RT}} - [C]_{\text{in}}}{e^{\frac{-zFV}{RT}} - 1} \right], \quad (۱۴)$$

که در آن b در رابطه $[C]_{x=0} = b[C]_{\text{in}}$ ، $[C]_{x=l} = b[C]_{\text{out}}$ تعریف می‌شود و u^* تحرک مولی یون i در غشاء

$$x = \frac{zVF}{RT} \quad \text{و} \quad P = \frac{bu^* RT}{lF} s \quad \text{اگر} \quad \left(\frac{\text{cm}^2}{V\text{-sec-mol}} \right) \text{ است.}$$

۱.۴.۲. مدل رسانش موازی

در صورتی که رسانش یونی با پتانسیل غشاء و زمان تغییر کند، می‌توان مطابق شکل ۱۰ مدل رسانش موازی را برای محاسبه جریان غشای آن در نظر گرفت

$$I_{\text{total}} = I_C + (I_K + I_{Na} + I_{Cl}) = C \frac{dV}{dt} + \quad (20)$$

$$g_K(V - E_K) + g_{Na}(V - E_{Na}) + g_{Cl}(V - E_{Cl}).$$

در حالت استراحت جریان $I_{\text{total}} = 0$ و $\frac{dV}{dt} = 0$ بوده و داریم

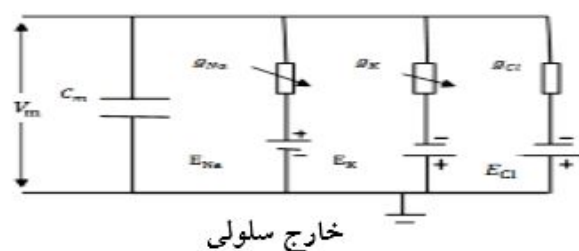
$$V = \frac{g_K E_K + g_{Na} E_{Na} + g_{Cl} E_{Cl}}{g_K + g_{Na} + g_{Cl}}. \quad (21)$$

به کمک معادله (۲۰) می‌توان جریان کل غشاء را برحسب پتانسیل استراحت و به کمک معادله (۲۱) پتانسیل استراحت را بر حسب رسانش‌های یونی محاسبه کرد. این دو معادله کاربرد زیادی در محاسبات فیزیولوژی اعصاب دارند [۳ و ۷].

۳. نظریه کابل خطی برای دندریت و آکسون

بعضی از قسمت‌های نورون همانند آکسون و قسمت‌هایی از دندریت‌ها را می‌توان با استوانه تقریب زد. این استوانه دارای هسته رسانا است که دور آن یک غشاء با خصوصیات الکتریکی مختلف وجود دارد. جهت تحلیل خصوصیات الکتریکی این رساناهای هسته‌دار می‌توان از ریاضیات مربوط به کابل‌های الکتریکی که سال‌ها قبل توسعه یافته است استفاده کرد. دستگاه اعصاب مرکزی (CNS) دارای شاخه‌های دندریتی فراوانی است که هزاران ورودی سیناپسی وادارنده، بازدارنده و تلفیقی را دریافت می‌کنند. به فرآیندی دینامیکی که طی آن دندریت‌ها همه این ورودی‌ها را با هم جمع کرده و در نهایت سبب تغییر پتانسیل مشخصی در نورون می‌شوند ادغام سیناپسی^۱ گفته می‌شود. برای طرح‌ریزی یک نظریه مناسب برای توصیف یک نورون کامل، ابتدا باید ساده‌سازی‌هایی انجام داد. از جمله فرض می‌کنیم که یک نورون دارای یک بدنه یاخته کروی هم‌پتانسیل است، همه دندریت‌ها را می‌توان به صورت یک استوانه و آکسون را نیز می‌توان به صورت یک استوانه دیگر در نظر گرفت. در زیر مدل فیزیکی ساده‌ای برای این دو قسمت ارائه می‌کنیم.

داخل سلولی



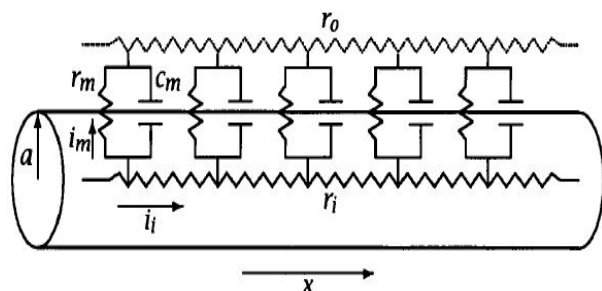
خارج سلولی

شکل ۱۰. مدار الکتریکی معادل غشاء نورون.

که در آن I_C جریان خازنی، I_i جریان یونی گذرنده از کانال‌ها، V_m پتانسیل غشاء، $V_m - E_R$ نیروی محرکه و R_m مقاومت کانال می‌باشد. با در نظر گرفتن یون‌های مهم در نورون‌ها می‌توان جریان یونی کل را به صورت مجموع آنها نوشت ($I = I_K + I_{Na} + I_{Cl} + \dots$). هر کدام از این جریان‌ها را هم می‌توان به صورت حاصل ضرب ضریب رسانش برای آن یون و اختلاف بین پتانسیل غشاء (در یک لحظه از زمان) و پتانسیل تعادل برای آن یون نوشت. (به عنوان مثال برای یون سدیم $(I_{Na} = g_{Na}(V_m - E_{Na}))$). معمولاً برای نیروی محرکه در عرض غشاء نورون از پتانسیل معکوس V_{rev} کل استفاده می‌کنند، که عبارت است از پتانسیل غشایی که به ازای آن قطبش جریان عوض می‌شود. رسانش‌های یونی می‌توانند با تغییر پتانسیل غشاء ثابت بمانند یا تغییر کنند. همچنین رسانش‌های یونی می‌توانند با ولتاژ غشاء و پیوندهای درون‌یاخته‌ای و بیرون‌یاخته‌ای به طور ناگهانی و یا آرام (وابسته به زمان) فعال شوند [۳].

۴.۲. غشای خطی و غیرخطی

رابطه بین جریان یونی غشای I_i و پتانسیل غشاء V_m می‌تواند خطی یا غیرخطی باشد. برای غشاء خطی رابطه $I - V$ یک تابع خطی است و برای غشای غیرخطی این رابطه یک تابع غیرخطی است. اگر G_m رسانش کل غشاء یک نورون باشد، برای غشای خطی می‌توان نوشت $I_i = G_m(V_m - E_i)$ ، که G_m یک مقدار ثابت است. برای غشای غیرخطی I_i می‌تواند فقط تابع پتانسیل $I_i = f(V)$ و یا تابعی از هر دو متغیر پتانسیل و زمان باشد $I_i = f(V, t)$.



شکل ۱۲. مدل استوانه‌ای برای آکسون و دندریت.

پتانسیل به مقدار حالت پایای پتانسیل غشاء برای جریان پله‌ای معروف است. در تحقیقات آزمایشگاهی نیز در اکثر موارد از جریان پله‌ای برای تحریک نورون استفاده می‌شود. بنا به قانون جریان کیرشهف می‌توان مقدار جریان در واحد سطح غشاء کروی را به دست آورد

$$I_m = \frac{I_0}{4\pi a^2}, \quad (25)$$

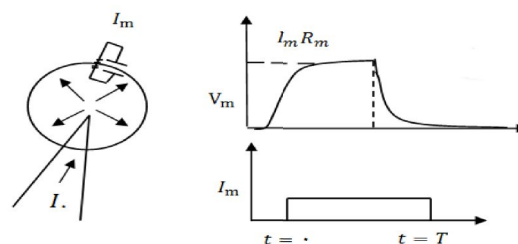
که در آن a شعاع یاخته است. مقاومت ورودی یک یاخته (بدون در نظر گرفتن هندسه یاخته) یکی از پارامترهای مهم است. مقاومت ورودی یک یاخته کروی به صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$R_N = \frac{V_m}{I_0} = \frac{I_m R_m}{I_m (4\pi a^2)} = \frac{R_m}{4\pi a^2}, \quad (26)$$

که نشان می‌دهد برای هر مقاومت غشاء R_m ، یاخته‌های بزرگ‌تر دارای مقاومت‌های ورودی کوچک‌تر هستند و برعکس [۳].

۲.۳. پتانسیل یاخته غیرهم پتانسیل (استوانه‌ای)

همان طور که در بالا اشاره شد بهترین و ساده‌ترین مدلی که برای آکسون و قسمت‌هایی از دندریت می‌توان تقریب زد استوانه است. شکل ۱۲ مدل الکتریکی چنین استوانه‌ای را نشان می‌دهد. جریان وارد شده به این استوانه بنا به قانون جریان کیرشهف به جریان‌های غشایی i_m و داخلی i_l تقسیم می‌شود. x فاصله در طول استوانه، a شعاع استوانه، r_i مقاومت داخلی (سیتوپلاسم) و r_0 مقاومت فضای بیرون



شکل ۱۱. سمت چپ: شکل ساده یک نورون کروی همراه با تزریق جریان I_0 و جریان غشاء I_m . سمت راست: نمودار جریان و ولتاژ غشاء بر حسب زمان.

۱.۳. مدل یاخته کروی هم پتانسیل

با توجه به ساده‌سازی‌های فوق مقاومت غشاء یک مقدار ثابت (R_m) و مستقل از ولتاژ فرض می‌شود. به عبارت دیگر یک یاخته اهمی است. همچنین پتانسیل استراحت نورون را برابر صفر در نظر می‌گیریم تا همه پتانسیل‌ها با مرجع صفر مقایسه شوند. اگر تحریک را به صورت تزریق جریان I_0 در نظر بگیریم، به دلیل هم پتانسیل بودن غشا، جریان به طور یکنواخت در غشاء توزیع می‌شود (شکل ۱۱).

مجدداً جریان گذرنده از واحد سطح غشاء را می‌توان به صورت مجموع جریان‌های خازنی و مقاومتی نوشت:

$$I_m = C_m \frac{dV_m}{dt} + \frac{V_m}{R_m}. \quad (27)$$

جریان تزریق شده بیرون‌رونده سبب واقطیدگی (مثبت‌تر) می‌شود و برعکس. اگر جریان تزریق شده را یک جریان پله‌ای با دامنه I_0 در مدت T در نظر بگیریم، جواب معادله دیفرانسیل بالا را می‌توان به سادگی همانند معادله شارژ خازن به دست آورد

$$V_m(t) = I_m R_m (1 - e^{-t/t_m}), \quad 0 < t < T \quad (28)$$

که ثابت زمانی غشاء در آن برابر $t_m = R_m C_m$ است. همچنین بعد از قطع جریان بعد از زمان T می‌توان جواب معادله را همانند تخلیه خازن به دست آورد

$$V_m(t) = I_m R_m e^{-t/t_m}, \quad T < t \quad (29)$$

به سادگی می‌توان دید که اگر جریان برای مدت طولانی اعمال شود، پتانسیل غشاء برابر $V_m(\infty) = I_m R_m$ می‌شود. این

$$\frac{1}{r_i} \frac{\partial^2 V_m(x,t)}{\partial x^2} = c_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + \frac{V_m}{r_m}. \quad (30)$$

معادله (۳۰) معادله کابل نام دارد. معادله کابل بسیار رابطه مهمی است که در موارد زیادی، از جمله کابل بی‌نهایت بلند، کابل محدود، و کابل محدود با بدنه کروی یاخته کاربرد دارد. ثابت زمانی غشاء برابر است با:

$$t_m = r_m c_m = R_m C_m, \quad (31)$$

می‌توان این معادله را به صورتی دیگر نوشت تا ثابت مکانی کابل نیز محاسبه شود

$$l^2 \frac{\partial^2 V_m(x,t)}{\partial x^2} = t_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + V_m, \quad (32)$$

که در آن $l = \sqrt{\frac{r_m}{r_i}}$ است. در صورتی که مقاومت فضای بیرون یاخته‌ای هم در نظر گرفته شود، تنها l به صورت $l = \sqrt{\frac{r_m}{r_i + r_o}}$ تغییر می‌کند که r_o مقاومت در واحد طول $(\frac{\Omega}{\text{cm}})$ است. اگر دو پارمتر بدون بعد ثابت طول $X = x/l$ و ثابت زمان $T = t/t_m$ را جهت هنجارش معادله کابل معرفی کنیم، معادله کابل به صورت زیر نوشته می‌شود:

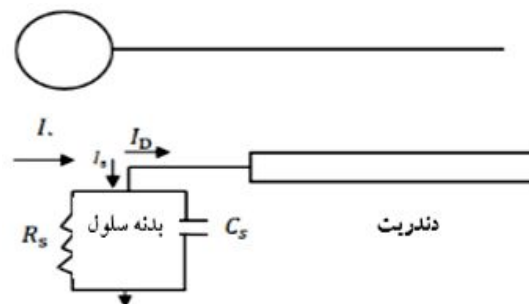
$$\frac{\partial^2 V_m}{\partial X^2} - \frac{\partial V_m}{\partial T} - V_m = 0. \quad (33)$$

جواب این معادله توسط گروه‌های مختلف برای شرایط مشخص ارائه شده است [۳]. به عنوان مثال برای کابل بی‌نهایت بلند و جریان پله‌ای، جواب عمومی معادله کابل به صورت زیر است:

$$V_m(T, X) = \frac{r_i I_0}{4} \left[e^{-X} \operatorname{erfc}\left(\frac{X}{2\sqrt{T}} - \sqrt{T}\right) - e^X \operatorname{erfc}\left(\frac{X}{2\sqrt{T}} + \sqrt{T}\right) \right], \quad (34)$$

که در آن $\operatorname{erfc}(X)$ تابع خطای الحاقی و $\operatorname{erf}(X)$ تابع خطا است. معمولاً جواب‌های حالت پایا $V_m(\infty, X)$ و گذرای آن $V_m(t, X)$ مورد بحث قرار می‌گیرد. با رسم نمودار نسبت به زمان t می‌توان تغییرات پتانسیل در نقاط مختلف کابل را به دست آورد [۳، ۴۴ و ۴۵].

برای تحلیل نورون بهتر است معادله کابل را برای کابل با



شکل ۱۳. مدل آب نبات چوبی نورون همراه با مدار الکتریکی معادل آن.

یاخته‌ای است.

برای سادگی بیشتر چند فرض را انجام می‌دهیم. اول این که فضای بیرون یاخته هم پتانسیل است. به عبارت دیگر $r_o = 0$ است. اما r_o می‌تواند در مواردی مانند حالتی که آکسون‌ها در یک خرطومی عصبی به صورت فشرده حضور داشته باشند، و یا در نورون‌های CNS که جریان جاری شده در فضای بیرون یاخته‌ای زیاد باشد مهم است و باید در مدل گنجانده شود. دوم این که پارامترهای غشاء خطی و یکنواخت هستند. به عبارت دیگر r_i, r_m و C_m ثابت هستند. اندازه آنها در همه نقاط نورون یکسان بوده و تابع پتانسیل غشاء نیستند. سوم فرض می‌کنیم جریان به طور یک‌بعدی در راستای طول کابل جریان دارد و از این رو جریان شعاعی را برابر صفر فرض می‌کنیم. اگر جریان در نقطه‌ای در طول استوانه تزریق شود، پتانسیل غشای استوانه V_m تابعی از زمان و فاصله از محل تزریق خواهد بود

$$\frac{\partial V_m(x,t)}{\partial x} = -r_i i_i. \quad (27)$$

این همان قانون اهم است. این استوانه می‌تواند دارای نشت هم باشد. مقدار نشتی جریان (مانند یک شیلنگ سوراخ‌دار) که در جهت شعاعی استوانه خارج می‌شود، برابر است با مقدار کاهش جریان در طول کابل یعنی:

$$\frac{\partial i_i}{\partial x} = -i_m, \quad (28)$$

بنابراین می‌توان نوشت

$$\frac{\partial^2 V_m(x,t)}{\partial x^2} = -r_i \frac{\partial i_i}{\partial x} = r_i i_m. \quad (29)$$

با توجه به این که جریان غشاء برابر است با جریان خازنی و جریان یونی $(I_m = I_C + I_i)$ ، معادله (۲۹) را می‌توان به صورت زیر بازنویسی کرد:

کاتیونی، دیده می‌شود در صورتی که $\frac{[C]_{out}}{[C]_{in}} > 1$ باشد (زمانی که E_r مثبت باشد) جریان یونی تک‌سویه درون‌رونده بوده^۲ و در صورتی که $\frac{[C]_{out}}{[C]_{in}} < 1$ باشد (زمانی که E_r منفی باشد) جریان یونی تک‌سویه بیرون‌رونده^۳ اتفاق می‌افتد. هرچند این مدل برای توصیف موردهایی مانند رسانش کلراید در عضلات استخوانی و همچنین برای رابطه $I-V$ آنی کانال‌های Na^+ و K^+ در اعصاب دارای پیه غلاف^۴ مناسب است، ولی موارد فراوانی وجود دارند که این مدل قادر به توصیف آنها نیست [۳].

۲.۳.۳. مدل سد انرژی (نظریه نرخ ایرینگ)^۵

این روش رابطه غیرخطی $I-V$ را با استفاده از راهکار ترمودینامیکی مدل می‌کند. به این ترتیب که ضرایب نرخ برهم‌کنش‌های شیمیایی به کمک سدهای انرژی که مواد برهم‌کنش‌کننده باید از آن عبور کنند بیان می‌شوند. برای جریان‌های یونی، این مدل فرض می‌کند که هر یون عبورکننده از غشاء باید از یک سد انرژی بگذرد (مدل سد تک-انرژی). برای مدل‌های پیچیده‌تر می‌توان چندین سد انرژی (مدل سد چند-انرژی) در نظر گرفت. بنا به قانون کنش جرمی برای برهم‌کنش‌های شیمیایی، شار یک کنش‌کننده متناسب با غلظت آن است، و ضریب تناسب آن ضریب نرخ k نامیده می‌شود. بنابراین برای شار یونی عبورکننده از یک سد تک-انرژی می‌توان شار ورودی و شار خروجی را چنین نوشت:

$$\begin{aligned} J_{inward} &= k_1 b [C]_{out}, \\ J_{outward} &= k_2 b [C]_{in}, \end{aligned} \quad (36)$$

که در آن J شار یونی تک‌سویه، k_1 و k_2 ضرایب نرخ، و b ضریب جدایی غشاء-آب برای یون است. در تعادل ترمودینامیکی، ضرایب نرخ به کمک ثابت بولتزمن به انرژی آزاد استاندارد

طول محدود و جریان پله‌ای حل کنیم. با اعمال شرایط مرزی می‌توان پتانسیل غشاء را برحسب زمان و مکان به دست آورد. سپس با ترکیب یک استوانه محدود با یک یاخته کروی که به انتهای آن چسبیده است (مدل آب نبات چوبی)، می‌توان ساده‌ترین مدل را برای نورون حل کرد. شکل ۱۳ ساختار این نورون ساده را همراه با مدار معادل آن نشان می‌دهد. اگر یک نورون دارای تعداد بیشتری دندریت و یا آکسون به همراه دندریت‌ها باشد می‌توان به کمک مدل رال^۱ طول معادل الکترونیکی هر کدام از دندریت‌ها و آکسون را به دست آورد و سپس همه این استوانه‌ها را با یک استوانه تنها به طول L و قطر d تقریب زد.

۳.۳. خصوصیات غیرخطی غشاهای تحریک‌پذیر

تا اینجا رسانش غشاها را ثابت در نظر گرفتیم، یعنی رابطه ولتاژ-جریان را خطی فرض کردیم. ولی در واقع محدوده ولتاژی که در آن رابطه $I-V$ خطی است بسیار محدود بوده و اکثر غشاهای زیستی رابطه غیرخطی $I-V$ دارند. معمولاً خصوصیات غیرخطی غشاء از وابستگی به ولتاژ و زمان به وجود می‌آید. جهت مدل‌سازی خصوصیات غیرخطی غشاء مدل‌های مختلفی ارائه شده است که در زیر به سه مورد آن اشاره می‌شود. این مدل‌ها نه تنها به خودی خود بسیار آموزنده هستند، بلکه می‌توانند به عنوان پایه‌ای برای ارائه مدل‌های بهتر و پیچیده‌تر برای شرایط مختلف باشند.

۱.۳.۳. مدل میدان ثابت (GHK)

این مدل همان طور که در بخش ۲-۳-۴ اشاره شد، به کمک معادله نرنست-پلانک و با فرض میدان ثابت در عرض غشاء و مستقل از هم بودن حرکت یونها، رابطه غیرخطی $I-V$ را به صورت زیر توجیه می‌کند:

$$I = P \frac{z^2 F^2}{RT} V \left(\frac{[C]_{in} - [C]_{out} e^{\frac{-zVF}{RT}}}{1 - e^{\frac{-zVF}{RT}}} \right) \quad (35)$$

با رسم نمودارهای $I-V$ به کمک این مدل برای جریان‌های

۲. Inward rectify

۳. Outward rectify

۴. Myelinated nerves

۵. Ring rate theory

۱. Rall

غیرخطی بودن غشاء یعنی وابستگی رسانش یونی به زمان را در مدل بگنجانند. هاجکین و هاکسلی جهت در نظر گرفتن هر دو عامل ولتاژ و زمان در رسانش‌های یونی آکسون اسکونید مدل دروازه‌ای را ارائه کردند. این دروازه‌ها در داخل کانال‌های یونی (پروتئین) عبور یون‌ها را کنترل می‌کنند. عامل این دروازه‌ها بارهای الکتریکی حساس به ولتاژ، یا ذرات دربان هستند. در حقیقت این مدل یک سد انرژی برای ذرات دربان محدود در پروتئین کانال در نظر می‌گیرد، در حالی که در مدل سد انرژی این سد برای یون‌های عبورکننده از غشاء بود. به دلیل اهمیت این مدل و وسعت کاربرد آن برای محققین علوم اعصاب این مدل را در زیر به طور دقیق‌تر مورد بررسی قرار می‌دهیم [۳].

۴. مدل هاجکین - هاکسلی برای پتانسیل عمل

از دیدگاه بیوفیزیک، پتانسیل عمل نتیجه عبور جریان از کانال‌های یونی است. دینامیک تولید پتانسیل عمل برای چندین دهه ذهن دانشمندان علوم اعصاب را به خود مشغول کرده بود. برای اولین بار هاجکین و هاکسلی اقدام به اندازه‌گیری عملی این جریان‌ها کرده و سپس برای اولین بار مدل پدیده‌شناسی جالبی را برای توضیح دینامیک پتانسیل عمل ارائه دادند. به دلیل فقدان وسایل اندازه‌گیری دقیق در آن زمان، آنها از یک حیوان دریایی به نام اسکونید که دارای آکسون بزرگی است استفاده کردند. آنها حتی به کمک ماشین حساب‌های موجود در آن زمان شبیه‌سازی و محاسبات عددی را برای مدل خود انجام دادند. این مدل در سال ۱۹۵۲ ارائه شد و به دلیل اهمیت این کار موفق به دریافت جایزه نوبل فیزیولوژی یا پزشکی در سال ۱۹۶۳ شدند. روش شبیه‌سازی هاجکین - هاکسلی اساس کار تحقیقات روز علوم اعصاب است [۹ و ۴۷].

۱.۴. خلاصه مدل هاجکین و هاکسلی

هاجکین و هاکسلی جریان الکتریکی را به آکسون درشت اسکونید اعمال کرده و تغییرات پتانسیل را در غشاء آن اندازه

فعال‌سازی ΔG_0 عبورکننده از غشاء به صورت $k_1 = k_2 = Ae^{-\Delta G_0/RT}$ مربوط می‌شوند.

اگر یک میدان الکتریکی به غشاء اعمال شود، سد انرژی برای یون‌های نفوذپذیر با عامل $d z F V$ تحت تأثیر قرار می‌گیرد، که d یک عامل عدم تقارن است که تأثیر جزئی V بر ΔG را می‌دهد. اگر سد انرژی در بیرون حاشیه غشا $d = 1$ باشد و اگر سد انرژی در درون محدوده غشاء باشد $d = 0$ است، بنابراین $0 < d < 1$. در این شرایط انرژی آزاد فعال‌سازی دیگر متقارن نبوده و ضرایب نرخ برابر نیستند ($k_1 \neq k_2$) بلکه به صورت زیر تغییر می‌کنند:

$$\begin{aligned} k_1 &= k_0 e^{-(1-d)zFV/RT}, \\ k_2 &= k_0 e^{dzFV/RT}, \end{aligned} \quad (37)$$

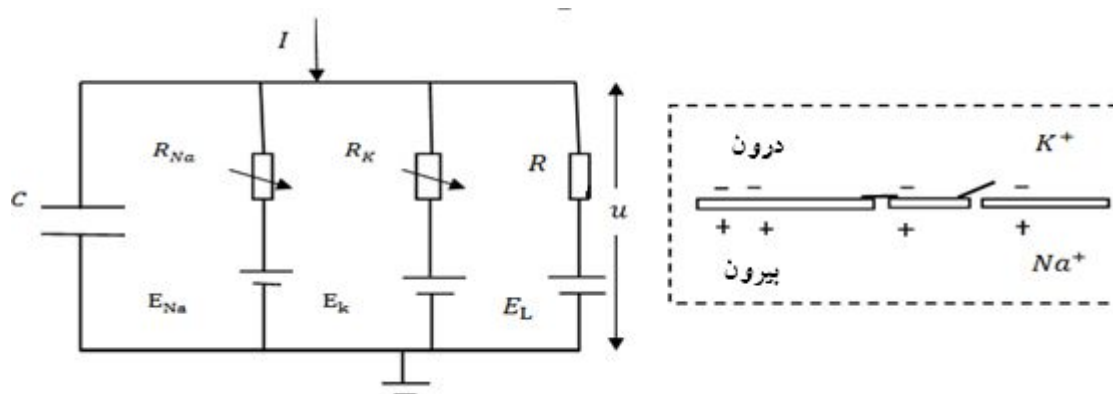
که در آن $k_0 = Ae^{-\Delta G_0/RT}$ است. از این رو جریان خالص گذرنده از عرض غشاء به صورت زیر محاسبه می‌شود

$$I = zF(J_{\text{outward}} - J_{\text{inward}}) = zFb k_0 [C]_{\text{in}} e^{dzFV/RT} - [C]_{\text{out}} e^{-(1-d)zFV/RT} \quad (38)$$

مدل سد تک‌انرژی بیشتر از مدل میدان ثابت کاربرد دارد [۳]. این مدل می‌تواند روابط $I-V$ با جریان‌های یونی تک‌سویه بیرون‌رونده یا درون‌رونده را با پتانسیل‌های معکوس مثبت یا منفی توصیف کند. در حالی که مدل میدان ثابت فقط می‌توانست جریان بیرون‌رونده را با پتانسیل معکوس E_r منفی و جریان درون‌رونده را با پتانسیل معکوس مثبت توصیف کند. در دستگاه‌های بیولوژیکی در نظر گرفتن سد تک-انرژی برای عبور همه یون‌ها از عرض غشاء با ضخامت حدود $100 \text{ \AA}$ خیلی واقع‌گرایانه به نظر نمی‌رسد. اگر یکی از سدهای انرژی بسیار بزرگتر از بقیه باشد، این مدل قابل کاربرد است ولی اگر سدهای انرژی تقریباً هم ارتفاع باشند، باید از مدل سد انرژی چند-گانه استفاده کرد [۴۶].

۳.۳.۳. مدل دروازه‌ای (مدل هاجکین و هاکسلی)

دو مدل میدان ثابت و سد انرژی که در بالا بحث شد، می‌توانند روابط غیرخطی $I-V$ را، وقتی رسانش غشاء فقط به پتانسیل بستگی داشته باشد، توصیف کنند. ولی نمی‌توانند اثر عامل دوم



شکل ۱۴. کانال‌های یونی و مدار الکتریکی معادل آنها در نورون.

گرفتند. اگر کانال‌های یونی موجود در غشای آکسون را K^+ و Na^+ در نظر بگیریم و بقیه را کانال‌های نشت بنامیم، می‌توانیم مدار معادل شکل ۱۴ را برای آن در نظر بگیریم. در این شکل u پتانسیل غشا، I جریان تزریق شده به آکسون، E_K و E_{Na} پتانسیل معکوس کانال پتاسیم و سدیم، R_K و R_{Na} مقاومت متغیر این کانال‌ها، C ظرفیت خازنی غشا، R_L مقاومت ثابت سایر کانال‌ها (نشت) و E_L پتانسیل معکوس کانال نشت است. بنا به قانون جریان کیرشهف، جریان اعمال شده را می‌توان به صورت مجموع جریان‌ها نوشت:

$$C \frac{du}{dt} = I(t) - g_K n^4 (u - E_K) - g_{Na} m^3 (u - E_{Na}) - g_L (u - E_L), \quad (41)$$

که در آن $\frac{1}{R_K} = g_K n^4$ و $\frac{1}{R_{Na}} = g_{Na} m^3$ است. برای کانال سدیم، هم نیاز به یک متغیر برای فعال شدن آن m^3 می‌باشد و هم یک متغیر برای غیرفعال شدن آن (h) . تغییر زمانی متغیرهای دروازه‌ای مطابق معادله دیفرانسیلی به شکل زیر انجام می‌گیرد

$$\dot{x} = -\frac{1}{\tau_x(u)} [x - x_\infty(u)], \quad (42)$$

که $\dot{x} = \frac{dx}{dt}$ است و x به جای m ، n و h می‌نشیند. معادله (۳۰) را می‌توان به این صورت تفسیر کرد که برای یک ولتاژ ثابت u ، متغیر x به یک مقدار هدف $x_\infty(u)$ با یک ثابت زمانی $\tau_x(u)$ نزدیک می‌شود. وابستگی ثابت زمانی و مقدار بیشینه x به ولتاژ در شکل ۱۵ رسم شده است. مهمترین خاصیت مدل هاجکین و هاکسلی توانایی آن در تولید هاجکین و هاکسلی این نمودارهای توابع تعادل برای متغیرهای m ، n و h و همچنین مقادیر بیشینه رسانش و پتانسیل‌های معکوس را با اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی به‌دست آوردند. داده‌های تجربی اصلی و مهم‌ترین خاصیت مدل هاجکین و هاکسلی

گرفتند. اگر کانال‌های یونی موجود در غشای آکسون را K^+ و Na^+ در نظر بگیریم و بقیه را کانال‌های نشت بنامیم، می‌توانیم مدار معادل شکل ۱۴ را برای آن در نظر بگیریم. در این شکل u پتانسیل غشا، I جریان تزریق شده به آکسون، E_K و E_{Na} پتانسیل معکوس کانال پتاسیم و سدیم، R_K و R_{Na} مقاومت متغیر این کانال‌ها، C ظرفیت خازنی غشا، R_L مقاومت ثابت سایر کانال‌ها (نشت) و E_L پتانسیل معکوس کانال نشت است. بنا به قانون جریان کیرشهف، جریان اعمال شده را می‌توان به صورت مجموع جریان‌ها نوشت:

$$I(t) = I_C(t) + I_K + I_{Na} + I_L.$$

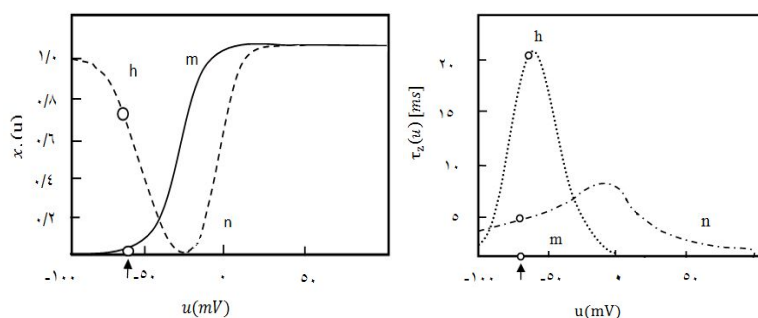
برای خازن می‌توان به جای I_C از معادله $I_C(t) = C \frac{du}{dt}$ استفاده کرد [۴۷، ۳].

$$C \frac{du}{dt} = I(t) - I_K - I_{Na} - I_L. \quad (39)$$

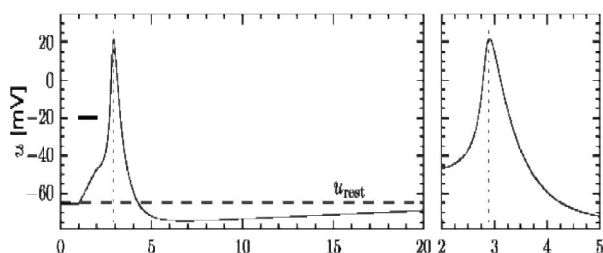
به کمک قانون اهم می‌توان جریان‌ها را به صورت زیر نوشت:

$$C \frac{du}{dt} = I(t) - \frac{u - E_K}{R_K} - \frac{u - E_{Na}}{R_{Na}} - \frac{u - E_L}{R_L}. \quad (40)$$

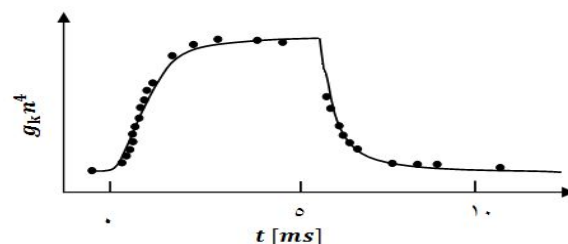
مشکل اصلی برای هاجکین و هاکسلی این بود که R ها ثابت نبودند بلکه با توجه به محیط، پتانسیل و تاریخچه فعالیت نورون تغییر می‌کردند. بنابراین می‌بایست ساز و کاری برای باز و بسته شدن کانال‌ها در مدل در نظر می‌گرفتند. یک کانال می‌تواند در مدت زمان مشخصی از حالت باز (۱) به حالت بسته (۰) تغییر حالت دهد و در حالت بین ۰ و ۱ نیز رسانایی خاص خود را دارد. لذا به جای $(\frac{1}{R_i})$ می‌توان $g_i a_i$ را جایگزین کرد که در آن g_i



شکل ۱۵. وابستگی ثابت زمانی و مقدار بیشینه x به ولتاژ در مدل هاجکین-هاکسلی.



شکل ۱۷. پتانسیل عمل محاسبه شده توسط یک جریان پله‌ای کوتاه در مدل هاجکین-هاکسلی.



شکل ۱۶. داده‌های تجربی اصلی و نمودار برازش شده توسط هاجکین و هاکسلی.

بطوری که نوروں تولید یک پتانسیل عمل کند، با اعمال مجدد این جریان لزوماً نوروں تولید پتانسیل عمل بعدی را نخواهد کرد. اول این که اگر جریان مورد نظر در فاصله زمانی کمتر از مدت مردگی غشاء وارد شود به هیچ عنوان نوروں قادر به تولید پتانسیل عمل بعدی نیست. در علوم اعصاب این مدت زمان دوره مقاومت نام دارد. در این مدت، غشاء در حال برگشت به حالت استراحت خود بوده و امکان برگشت به شرایط صدور پتانسیل عمل را ندارد. دوم این که حتی اگر جریان تحریک کننده بعد از دوره مقاومت اعمال شود احتمال صدور پتانسیل عمل بعدی کاملاً احتمالاتی است. هرچند ممکن است این جریان‌ها منجر به تحریک‌های زیرآستانه‌ای شوند ولی همیشه نمی‌توانند منجر به تولید پتانسیل عمل شوند. نمونه‌ای از این احتمال را می‌توان در مورد نوروں‌های تشخیص دهنده حرکت اجسام در قسمت تکتوم نوری مغز جوجه مشاهده کرد. محاسبات مربوط به احتمال تولید مجدد پتانسیل عمل‌های بعدی در مرجع [۱۸] آمده است (این آزمایشات توسط دکتر رضا خان‌بابایی، نویسنده این مقاله انجام شده است و در مجله نیچر نروسانس چاپ شده است) [۲۴].

توانایی آن در تولید پتانسیل‌های عمل است. با اعمال جریان‌های مختلف ورودی $I(t)$ می‌توان با حل چهار معادله غیرخطی هم‌بسته $h(t)$ ، $m(t)$ ، $n(t)$ ، $u(t)$ و دینامیک غشاء را تحلیل کرد و تابع $u(t)$ را بر حسب زمان رسم کرد. پتانسیل عمل محاسبه شده به وسیله این مدل که توسط یک جریان الکتریکی پله‌ای کوتاه در شکل ۱۷ نشان داده شده است.

۱.۱.۴. پتانسیل عمل و مدت مردگی غشاء

شرط تولید پتانسیل عمل واقعبینانه کافی در غشاء نوروں است. به عبارت دیگر اگر جریانی به نوروں اعمال شود و اختلاف پتانسیل ناشی از آن از سد پتانسیل خاصی بگذرد، ناگهان پتانسیل عمل تولید می‌شود. جزئیات شرط تولید پتانسیل عمل (همانند شکل پیام، طول زمانی پیام و آستانه مؤثر) را می‌توان در مراجع [۳ و ۴۷] یافت.

ولی نکته مهم در وجود مدت زمان مردگی غشاء همانند زمان مرگ آشکارساز گایگر-مولر برای آشکارسازی ذرات هسته‌ای است [۴۸]. اگر جریان به اندازه کافی قوی باشد

به عنوان مثال کانال یونی $Kv1$ اولین زیرکانال و $Kv3$ دومین زیرکانال از کانال حساس به ولتاژ Kv از خانواده پتاسیم است. اگر در یک آزمایش اطلاعات کانال‌های یونی به این صورت به دست آمده باشند، می‌توان به کمک راهکار هاجکین و هاگسلی به صورت زیر این دستگاه را مدل کرد

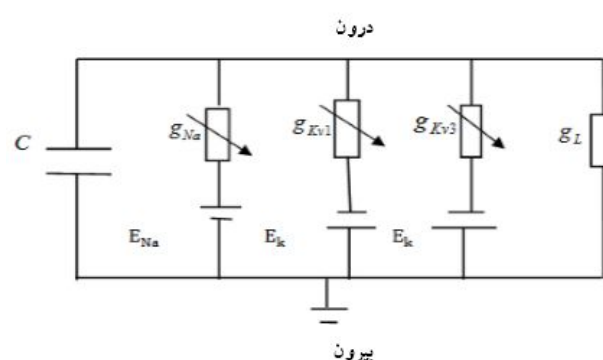
$$C \frac{du}{dt} = -g_{Na} m^3 h (u - E_{Na}) - g_{Kv1} n_{Kv1}^4 (u - E_K) - g_{Kv3} n_{Kv3}^4 (u - E_K) - g_L (u - E_L) \quad (43)$$

توجه شود که توان‌های n_{Kv1} و n_{Kv3} با هم یکسان نیستند. این توان‌ها نیز با اندازه‌گیری چگالی کانال‌ها در نظر گرفته می‌شود.

۵. سیناپس و حافظه

به محل اتصال نورون‌ها به یکدیگر سیناپس گفته می‌شود. سیناپس‌ها محل اصلی ارتباط نورون‌ها با یکدیگر هستند. مغز انسان حدود 10^{15} سیناپس دارد [۳]. سیناپس‌ها به دو نوع الکتریکی و شیمیایی دسته‌بندی می‌شوند. سیناپس الکتریکی به تونل‌هایی که درون دو نورون را به هم ارتباط می‌دهند و اجازه عبور جریان بین آن دو را می‌دهند گفته می‌شود. این سیناپس‌ها معمولاً در قسمت گاف اتصال (محل اتصال عصب به عضله) یافت می‌شوند ولی در CNS انسان‌های بزرگسال بسیار به ندرت یافت می‌شوند. نوع دیگر سیناپس، سیناپس شیمیایی است که به تعداد بسیار زیاد در دستگاه اعصاب مرکزی انسان یافت می‌شوند. سیناپس‌های شیمیایی با آزاد کردن پیام‌رسان‌های شیمیایی یا پیام‌رسان عصبی^۲ پیام‌ها را از نورون پیش‌سیناپسی به نورون پس‌سیناپسی منتقل می‌کنند. پیام‌رسان‌های عصبی معمولاً در کیسه‌های خاصی (وسیكل^۳) در نورون پیش‌سیناپسی ذخیره شده‌اند و با تغییرات پتانسیل در انتهای آکسون این پیام‌رسان‌ها آزاد شده و به محوطه فعال بین این دو نورون می‌روند. اتصالات سیناپسی در دستگاه اعصاب بسیار پیچیده است.

بعضی از نورون‌ها با نورون‌های همسایه اتصال برقرار می‌کنند ولی بعضی دیگر آکسون‌هایی بسیار طولانی ایجاد کرده و



شکل ۱۸. مدار معادل نورون با کانال‌های یونی $Kv1$ ، $Kv3$ و Na .

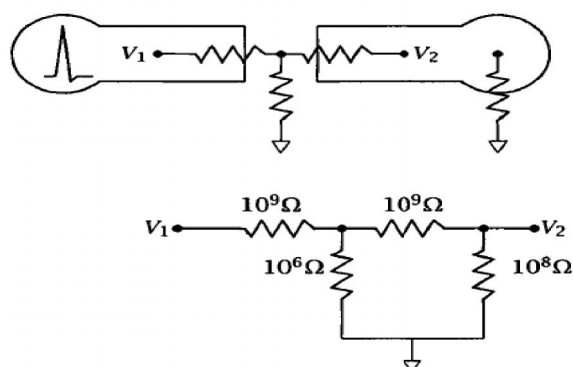
۲.۴. مدل‌سازی نورون‌ها

هرچند مدل هاجکین-هاگسلی برای آکسون اسکویید و برای سه نوع کانال یونی به دست آمد ولی یک مسیر مشخص نظری-تجربی را برای تحلیل هر نوع غشائی ترسیم کرده است. هم اکنون می‌دانیم که بعضی از غشاها همانند غشای نورون‌های کورتکس^۱ دارای انواع بسیار بیشتری از کانال‌های یونی هستند، ولی عملکرد همه آنها در همین چارچوب است. این مدل، به دلیل عدم وجود امکانات آزمایشگاهی در آن زمان برای تعداد بی‌نهایت زیاد کانال‌های یونی (نه انواع آن) به دست آمد. در حال حاضر می‌توان به کمک آزمایشگاه‌های ژنتیکی معین کرد که چه نوع کانال‌هایی حضور دارند و سپس اقدام به شبیه‌سازی آنها کرد. جهت تشخیص نوع کانال‌های موجود می‌توان قطره‌ای از آن غشاء را جهت تشخیص ترکیب پیام‌رسان RNA نورون تحت آزمایش قرار داد. کانال‌های یونی از پروتئین‌های پیچیده‌ای تشکیل شده‌اند که به صورت‌های مختلف وجود دارند. کانال‌های یونی را می‌توان به کمک شناسه‌های خاصی مانند تسلسل ژنتیکی، نوع یونی که از کانال می‌گذرد (سدیم، پتاسیم، کلسیم و...)، وابستگی به ولتاژ کانال، حساسیت آن به پیام‌رسان‌های دوم مانند کلسیم درون‌یاخته‌ای، عملکرد احتمالی آن و پاسخ آن به داروهای شیمیایی و تغییر دهنده‌های عصبی مانند استیل‌کولین و دوپامین مشخص کرد. امروزه بیش از ۲۰۰ نوع کانال شناخته شده است [۴۷، ۴۹ و ۵۰].

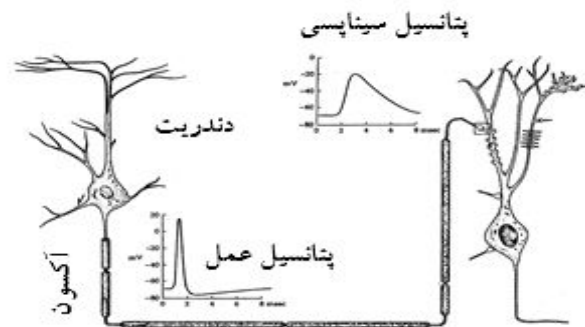
۲. Neurotransmitter

۳. Vesicle

۱. Cortex



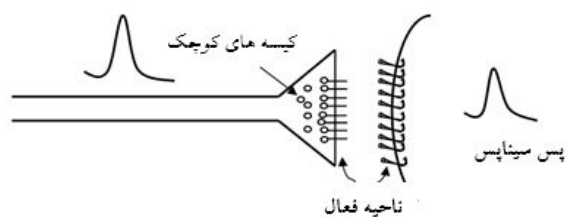
شکل ۲۰. مدار معادل در صورت عدم وجود سیناپس بین دو نورون افت پتانسیل در صورت عدم وجود سیناپس بسیار زیاد خواهد بود.



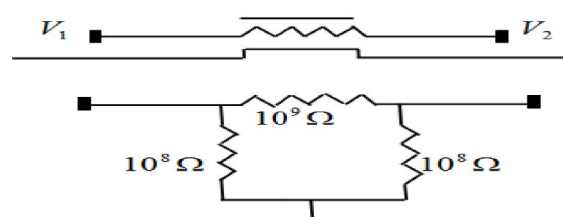
شکل ۱۹. شکل ساده‌ای از سیناپس و انتقال پتانسیل عمل از نورون پیش‌سیناپسی به نورون پس‌سیناپسی.

تا فواصل حدود یک متر با سایر نورون‌ها اتصال برقرار می‌کنند. تعداد اتصالات سیناپسی در دستگاه اعصاب بسیار زیاد است. سیناپس‌ها معمولاً یک‌طرفه نیستند (فقط به جلو نیستند) بلکه به طور بازخوردی (فیدبک) نیز اتصال برقرار می‌کنند. به این معنی که فقط از نورون اول به نورون دوم سیناپس نمی‌زنند بلکه می‌توانند سیناپس‌هایی از نورون دوم به اول هم وجود داشته باشد. علاوه بر این بسیاری از نورون‌ها سیناپس‌هایی به اطراف خود نیز می‌زنند (به طور جانبی نیز با نورون‌های دیگر ارتباط برقرار می‌کنند). نورون‌ها با برقراری اتصالات پی‌درپی و محلی بین یکدیگر حلقه‌های نورونی ایجاد می‌کنند. در قسمت بعدی اشاره می‌شود که این حلقه‌های سیناپسی نورونی محتمل‌ترین محل برای نگهداری اطلاعات یا حافظه است. تحقیقات فراوانی برای درک بیشتر عملکرد سیناپس هم‌اکنون در دنیا در حال انجام است. ما در این جا به طور خلاصه به اصول اولیه فیزیکی سیناپس اشاره می‌کنیم و برای مطالعه جزئیات عملکرد سیناپس به مراجع ارجاع داده می‌شود [۳ و ۱۵].

سوال اول این است که چرا نورون‌ها برای ارتباط با نورون‌های هم‌جوار از سیناپس استفاده می‌کنند و پیام به سادگی به طور مستقیم از یک نورون به نورون دیگر منتقل نمی‌شود؟ می‌توان این مسئله را به طور فیزیکی تحلیل کرده و پاسخ آن را یافت. فرض کنید مقاومت غشای پایانه‌های بین نورون اول و دوم $1000 M\Omega$ باشد، مقاومت ورودی نورون دوم برابر $100 M\Omega$ و مقاومت فضای بین آکسون و دندریت



شکل ۲۲. شکل نمادین یک سیناپس شیمیایی.



شکل ۲۱. مدار معادل برای حضور سیناپس بین دو نورون با وجود سیناپس انتقال پیام بسیار آسان تر خواهد بود.

آماري مورد بررسی قرار می‌دهیم.

۵-۱ فرضیه کوانتایی (گسسته) آزادسازی پیام‌رسان‌های

عصبی

در سیناپس بین نورون‌های حرکتی و یاخته‌های عضلانی^۱ منطقه‌ای فعال وجود دارد که در آن آکسون نورون حرکتی غلاف چربی خود را در طولی حدود ۳۰ nm قبل از غشای یاخته عضله از دست می‌دهد. این منطقه همان شکاف سیناپسی است که در آن مولکول‌های پیام‌ساز آزاد می‌شوند. جهت افزایش سطح تماس غشای یاخته عضلانی با شکاف سیناپسی، فرو رفتگی‌هایی در غشای یاخته عضلانی ایجاد می‌شود که به صفحات انتهایی حرکتی معروف است. در فیبرهای نزدیک این صفحات کاهش قطبش‌های خود به‌خودی وجود دارد شکل ۲۳ که به پتانسیل‌های کوتاه صفحه انتهایی^۲ معروف شده است MEPP ها با فاصله‌های زمانی تصادفی رخ داده و دارای بسامدی حدود ۱ HZ است. یک MEPP با آزاد شدن یک کیسه هیستوگرام دامنه‌های حاوی پیام‌رسان‌های عصبی ایجاد می‌شود [۳].

MEPP ها یک توزیع با یک بیشینه را نشان می‌دهد (شکل ۲۴). واریانس این هیستوگرام می‌تواند از منابع مختلفی همانند تعداد پیام‌رسان‌های عصبی در هر کیسه، تعداد مولکول‌های چسبیده به دریافت‌کننده‌ها، تعداد دریافت‌کننده‌های پس‌سیناپسی، و احتمال بازشدن کانال غشای پس‌سیناپسی بعد از چسبیدن مولکول پیام‌رسان باشد.

پتانسیل عمل به ترمینال پیش‌سیناپسی تعداد زیادی از کانال‌های حساس به ولتاژ فعال می‌شوند. اطلاعات دقیقی از انواع کانال‌های موجود در این ترمینال‌ها در دست نیست [۳]، کاهش پتانسیل ترمینال به وسیله پتانسیل عمل، حداقل کانال‌های کلسیم با دروازه حساس به ولتاژ را فعال کرده و اجازه ورود یون‌های Ca^{2+} را می‌دهد. ورود این یون‌ها سبب بروز رخداد‌های دیگری می‌گردد که در نهایت منجر به ترکیب پلاسمای غشای سیناپس کیسه‌های حاوی پیام‌رسان‌ها عصبی می‌شود. این خود سبب آزادسازی یک یا بیشتر مواد شیمیایی در شکاف سیناپسی می‌شود. به این عمل برون‌رانی گفته می‌شود.

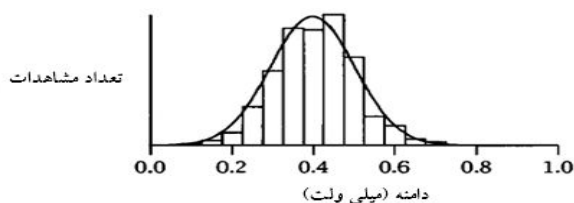
پیام‌رسان‌ها عصبی در شکاف سیناپسی پخش شده و با غشاء پس‌سیناپسی تماس برقرار می‌کند. این پیام‌رسان‌ها به دریافت‌کننده‌های مخصوصی در غشای پس‌سیناپسی می‌چسبند. چسبیدن این مولکول‌ها سبب بازشدن سریع کانال‌های یونی می‌شوند. باز شدن این کانال‌ها سبب تغییر در پتانسیل غشای نورون پس‌سیناپسی می‌شود. این مراحل در کمتر از ۱ ms اتفاق می‌افتند.

بعد از اتمام مرحله برون‌رانی، غشای کیسه‌ها از غشای پلاسمای سیناپس جدا شده و طی فرآیند درون‌رانی، کیسه‌های حاوی پیام‌رسان‌ها عصبی را برای فعالیت‌های بعدی آماده می‌کنند.

مطالعات اتصال عصبی-عضلانی مهره‌داران منجر به نظریه کوانتایی (گسسته) آزادسازی پیام‌رسان‌ها عصبی شد. جهت روشن‌تر شدن بیشتر این نظریه در قسمت بعدی آن را از دیدگاه

۱. Neuromuscular junction

۲. Miniature End-Plate Potential (MEPP)



شکل ۲۴. هیستوگرام پتانسیل‌های کوتاه صفحه انتهایی در محل سیناپس عصب به عضله.



شکل ۲۳. کاهش قطبش‌های خودبه‌خودی صفحات انتهایی حرکتی.

همه جایگاه‌های آزادسازی یکسان و دارای متوسط $\bar{P}$ به ازای هر پتانسیل عمل باشد. همچنین این احتمال یکنواخت در نظر گرفته می‌شود ($P = \bar{P}$). از این رو تعداد متوسط واحدهایی که به ازای هر پتانسیل عمل آزادسازی کرده‌اند برابر $m = n\bar{P}$ است. (ج) فرض می‌کنیم تعداد دریافت‌کننده‌های موجود بسیار بیشتر از تعداد پیام‌رسان‌های آزادشده از هر واحد آزادسازی است. این منجر به این فرض می‌شود که تعداد مولکول‌های موجود در هر جایگاه با هم یکسان نیستند و همین سبب افت و خیز در دامنه MEPP می‌شود.

(د) فرض می‌کنیم n بزرگ است و آزادسازی هر جایگاه مستقل از سایرین باشد (رخدادهای مستقل).
(ه) آزادسازی هر واحد (کیسه) یک کوانتوم در نظر گرفته می‌شود.

اگر فرض کنیم متوسط آزادسازی MEPP برابر $\frac{r}{\text{sec}}$ باشد، و اولین آزادسازی در زمان $t = 0$ اتفاق بیافتد، می‌خواهیم معادله احتمال آزادسازی بعدی را برحسب زمان به دست آوریم. این معادله توزیع فاصله‌های زمانی بین MEPP‌های پی‌درپی را می‌دهد. احتمال یک آزادسازی در Δt برابر $r\Delta t$ و احتمال عدم آزادسازی برابر $1 - r\Delta t$ است. لذا احتمال آزادسازی صفر کوانتا در $t + \Delta t$ برابر است با (شکل ۲۵)

$$P(0, t + \Delta t) = P(0, t) \cdot (1 - r\Delta t), \quad (44)$$

اگر $\Delta t \rightarrow 0$ می‌توان با حل معادله دیفرانسیل ساده مرتبه اول به رابطه زیر رسید:

$$P(0, t) = e^{-rt}. \quad (45)$$

محاسبه فوق برای کمک به محاسبه اصلی یعنی احتمال

جالب اینجاست که اگر با تزریق یون‌های مختلف سعی در تغییر قدرت مخابره سیناپس عصبی-عضلانی کنیم، در متوسط دامنه‌ها تغییری ایجاد نمی‌شود (حدود 0.4 mV). از این رو کاستیلو^۱ و کتز^۲ به این نتیجه رسیدند که تغییر پتانسیل نهایی این سیناپس ناشی از ترکیب تک‌تک MEPP‌هاست بنابراین پیشنهاد کردند که افت و خیز در دامنه این تغییر پتانسیل‌ها ناشی از تغییر در تعداد MEPP‌ها یا کوانتاهای آزاد شده است. این فرضیه به فرضیه کوانتایی معروف شده و یکی از پایه‌های اساسی فیزیک انتقال سیناپسی را تشکیل می‌دهد [۵۳].

۱.۱.۵. بررسی آماری فرضیه کوانتایی آزادسازی

پیام‌رسان‌های عصبی

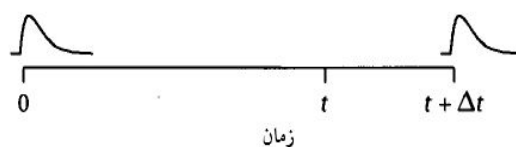
ابتدا به معادلات ریاضی فرضیه کوانتایی اشاره کرده و سپس به انتقال یک پتانسیل عمل از یک سیناپس می‌پردازیم. اکثر فیزیک‌پیشگان با نظریه آماری آشنا بوده و لذا ما فقط به کلیات شرایط حاکم بر این پدیده اشاره می‌کنیم. فرض می‌کنیم:

(الف) تعداد n واحد (یا جایگاه) برای آزادسازی پیام‌رسان‌های عصبی در دسترس هستند و هر واحد فقط یک آزادسازی (یک کیسه) انجام می‌دهد.

(ب) در غیاب پتانسیل عمل، احتمال محدود ولی بسیار کوچکی برای آزادسازی وجود دارد. این احتمال بسیار کوچک منجر به ظهور MEPP غیرتکراری می‌شود. اگر یک پتانسیل عمل به انتهای آکسون برسد، احتمال آزادسازی برای مدت کوتاهی به شدت زیاد می‌شود. فرض می‌شود این احتمال برای

۱. Castillo

۲. Ketz



شکل ۲۵. توزیع فاصله‌های زمانی بین MEPP های پی‌درپی.

کوتاه (k) علاقه‌مند هستیم. برای محاسبه آن می‌توان مدل‌های آماری مختلفی را در نظر گرفت. مدل پواسون^۱ اولین مدلی است که ما در نظر می‌گیریم. اگر m را میانگین تعداد کوانتاهای آزادشده بعد از یک پتانسیل عمل بعد از تکرار زیاد تعریف کنیم، $m = rt$ ، که t زمان بعد از یک پتانسیل عمل است. احتمال آزاد شدن k کوانتا $P(k)$ عبارت است از:

$$P(k) = \int_0^t \frac{r^k t^{k-1} e^{-m}}{(k-1)!} dt = \frac{r^k t^k e^{-m}}{k!}. \quad (51)$$

از آنجایی که بلافاصله بعد از پتانسیل عمل متوسط نرخ آزادسازی r بسیار بالاست، $p(k)$ به تابع پواسون منتهی خواهد شد

$$P(k) = \frac{m^k e^{-m}}{k!}, \quad (52)$$

که برای آن واریانس برابر میانگین است، به عبارت دیگر $s^2 = m$ ، و به m حجم کوانتایی گفته می‌شود. در حالتی که تعداد بسیار زیادی کوانتا برای آزاد شدن موجود نباشد (n کوچک باشد)، و هرکدام احتمال بزرگتری برای آزاد شدن داشته باشند (p کوچک نباشد)، نمی‌توانیم از توزیع پواسون برای توصیف آزادسازی پیام‌رسان استفاده کنیم. در این صورت می‌توانیم از توزیع دو-جمله‌ای استفاده کنیم. اگر تعداد واحدهای آزادکننده برابر n باشد و P متوسط احتمال آزادسازی یک کوانتم از هر جایگاه باشد، و P برای همه جایگاه‌ها یکسان باشد (n و P با زمان تغییر نکنند)، احتمال این که k کوانتا آزاد شود عبارت است از:

$$P_n(k) = \frac{n!}{k!(n-k)!} \cdot p^k (1-p)^{n-k}, \quad (53)$$

که این توزیع دوجمله‌ای است و در آن $m = nP$ و $S^2 = m(1-P)$. مدل دوجمله‌ای به ازای $(P \rightarrow 0)$ $n \rightarrow \infty$ به مدل پواسون تقلیل می‌یابد. باید توجه داشت که فرض یکنواخت بودن احتمال آزادسازی برای هر جایگاه آزادکننده، محدودیت شدیدی است و بعضی اوقات خطای بزرگی در محاسبات وارد می‌کند. در این حالت باید از مدل دوجمله‌ای ترکیبی استفاده شود، به طوری که برای هر کدام از n جایگاه آزادکننده مقدار خاص P را در نظر بگیریم [۳ و ۴۷].

آزادسازی یک کوانتم در $t + \Delta t$ است در حالی که $\Delta t \rightarrow 0$

$$P(1, t + \Delta t) = P(1, t) + P(0, t) \cdot (1 - r\Delta t), \quad (46)$$

تابع چگالی احتمال عبارت است از:

$$\begin{aligned} \frac{d[P(1, t)]}{dt} &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(1, t + \Delta t) - P(1, t)}{\Delta t} \\ &= P(0, t) \frac{P(1, \Delta t)}{\Delta t} = r e^{-rt} = f_1(t) \end{aligned} \quad (47)$$

تابع $f_1(t)$ برابر است با تابع چگالی احتمال برای بازه‌های زمانی آزادسازی برای محاسبه تابع چگالی احتمال برای زمان آزادسازی دوم باید همه مقادیر ممکن برای زمان بین آزادسازی‌های پی‌درپی $u(t)$ را در نظر بگیریم. اگر یک آزادسازی در زمان u با احتمال $f_1(u)$ و دیگری در زمان $t - u$ با احتمال $f(t - u)$ به طور مستقل رخ دهد. داریم

$$f_2(t) = \int_0^t f_1(t-u) f_1(u) du, \quad (48)$$

و همین طور برای آزادسازی k ام می‌توان تابع چگالی احتمال را چنین نوشت:

$$f_k(t) = \int_0^t f_1(t-u) f_{k-1}(u) du \quad (49)$$

با حل معادله انتگرالی همگشت فوق به کمک تبدیل لاپلاس می‌توانیم تابع چگالی احتمال آزادسازی k ام را به صورت زیر به دست آوریم:

$$f_k(t) = \frac{r^k t^{k-1} e^{-rt}}{(k-1)!} \quad (50)$$

از آنجایی که $(k-1)!$ در مخرج تابع گامای k یا $\Gamma(k)$ است، به $f_k(t)$ یک توزیع گاما گفته می‌شود [۵۴].

تفاوت اصلی آزادسازی هنگام تحریک با آزادسازی خودبه‌خودی این است که هنگام تحریک، چندین کوانتای پیام‌رسان در یک بازه زمانی کوتاه به دنبال پتانسیل عمل آزاد می‌شوند. در این حالت ما به تعداد کوانتاهای آزادشده در مدت

۱. Poisson

۲.۵. تغییرات سیناپسی و فرضیه یادگیری و حافظه

قدرت اتصال سیناپسی می‌تواند به دلایل مختلف تغییر کند. یکی از دلایل این تغییر فعالیت سیناپسی یا استفاده از سیناپس است. این تغییرات به دو دسته اصلی کوتاه‌مدت^۱ و بلندمدت^۲ تقسیم می‌شوند. تغییرات سیناپسی کوتاه‌مدت (از چند دقیقه تا نیم ساعت) خود به سه دسته تقویت‌کننده، افزایش‌دهنده (PTP^۳) هنگام تکرار تحریک و تضعیف‌کننده تقسیم می‌شود. زمانی که دو علامت تحریکی را با فاصله زمانی خاصی به یک سیناپس وارد کنیم و ارتفاع پاسخ دوم را نسبت به پاسخ اول با هم مقایسه کنیم، اگر افزایشی در ارتفاع نسبی پالس دوم مشاهده شود به آن تغییر تقویت‌کننده و اگر کاهش نسبی داشته باشد، به آن تغییر سیناپسی تضعیف‌کننده می‌گویند. در صورتی که با تکرار تحریک سیناپس، افزایشی در تقویت یا تضعیف شدن آن ایجاد شود به آن تغییر افزایش‌دهنده تکراری می‌گویند. تغییر سیناپسی دراز-مدت (چندین ساعت تا ماه‌ها) به دو دسته اصلی تقویت‌کننده دراز مدت (LTP^۴) و تضعیف‌کننده دراز مدت (LTD^۵) تقسیم می‌شود. LTP یک تغییر دراز مدت در دامنه پاسخ سیناپسی بعد از اعمال یک تحریک سیناپسی با بسامد زیاد است. LTP در اغلب سیناپس‌های وادارنده دستگاه اعصاب مرکزی مشاهده شده است و در دو فاز القا و نگهداری اتفاق می‌افتد، فاز القا اندکی بعد از تحریک بسامد بالا شروع می‌شود در حالی که فاز نگهداری مدت زمانی بعد از القا است که تأثیر سیناپسی آن نمایان می‌شود. ساز و کار شروع LTP هنوز شناخته شده نیست. همچنین مدت زمان حضور آن هم شناخته شده نیست، ولی شواهد بر عدم دائمی بودن آن دلالت دارد. LTP در طول روزها یا هفته‌ها و در بعضی شرایط ماه‌ها واپاشی می‌کند. احتمال مختلف بودن ساز و کار LTP در سیناپس‌های مختلف نیز وجود دارد. عواملی هم شناخته شده‌اند

۱. Short-term

۲. Long-term

۳. Post-tetanic potentiation

۴. Long-term potentiation

۵. Long-term depression

که سبب تغییر در آن می‌شوند. نحوه تأثیر این عوامل بر LTP هنوز شناخته شده نیست، ولی احتمال دخالت پیام‌رسان‌های ثانویه وجود دارد [۵۵-۵۹]. بهترین گزینه برای نگهداری اطلاعات LTP است. با توجه به تعداد بسیار زیاد اتصالات سیناپسی، می‌توان حجم بسیار بالای قابل دستیابی برای حافظه مغز را به طور فیزیکی درک کرد.

در سال ۱۹۴۹ دانالد هب^۶ قاعده‌ای را برای تغییر سیناپسی پیشنهاد کرد که ثابت شد برای درک یادگیری مغز بسیار مهم است. او پیشنهاد کرد که فعالیت هم‌زمان در قسمت‌های پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی سبب افزایش بازدهی سیناپس می‌شود. بعد از این پیشنهاد پژوهش‌های زیادی بر روی فعالیت‌های هم‌زمان^۷ انجام گرفته و هم‌چنان ادامه دارد [۶۰-۶۲]. جهت مدل‌سازی محاسباتی حافظه نیز ماتریس هم‌بستگی به عنوان محل نگهداری حافظه معرفی شده است [۶۳]. به نظر می‌رسد کشف اساس فیزیکی-شیمیایی ساز و کار تغییرات دراز مدت سیناپسی راز یادگیری و حافظه را خواهد گشود. از این نگاه، حافظه عبارت از تغییر دراز مدت سیناپس است و کنترل تغییرات سیناپسی منجر به یادگیری می‌شود. اگر بتوانیم به درک فیزیکی کامل حافظه دست یابیم چه بسا بتوانیم به طور مصنوعی اطلاعاتی در مغز بگنجانیم و یا این که اطلاعاتی که منجر به بیماری‌های روانی می‌شود را از حافظه مغز پاک کنیم. رسیدن به این اهداف با توجه به پیشرفت‌های علوم اعصاب به هیچ عنوان رویا محسوب نمی‌شود.

۶. بحث و نتیجه‌گیری

کاربرد فیزیک در تحلیل مسائل مختلف بر کسی پوشیده نیست. مغز پیچیده‌ترین دستگاه ناشناخته فیزیکی در حال حاضر بوده و علوم اعصاب تبدیل به وسیع‌ترین رشته بین‌رشته‌ای شده است [۶۴ و ۶۵]. در این مقاله مروری سعی شده است به طور خلاصه به فیزیک اعصاب که همان نحوه به‌کارگیری قوانین فیزیک در تحلیل عملکرد مغز و اعصاب

۶. Donald O Hebb

۷. Synchrony

قدردانی

در اینجا باید از همه اساتیدی که در هدایت بنده به سمت یادگیری این شاخه جدید فیزیک نقش داشتند تشکر کنم. از جمله این اساتید دکتر مجید مدرس، دکتر علی پذیرنده و دکتر فیروز آرش هستند. همچنین از دوستان و همکارانی که موجب آشنایی بنده با پژوهشگران جوان فیزیک و ریاضی در مراکز مختلف پژوهشی شدند قدردانی می‌نمایم. از جمله این دوستان دکتر حسین استکی، دکتر رضا ابراهیم‌پور، دکتر حسین فضلی، دکتر رضا اجتهادی، دکتر پیمان صاحب‌سرا، دکتر حسین مهری دهنوی و سایر اعضای گروه فیزیک دانشگاه صنعتی نوشیروانی بابل هستند.

است اشاره شود. کشف اسرار مغز و اعصاب نیاز به ورود افراد زیادی با تخصص‌های گوناگون دارد. هم‌اکنون فیزیک اعصاب، شیمی اعصاب، ریاضی اعصاب، مهندسی اعصاب، آمار اعصاب، آموزش بر اساس علوم اعصاب، اقتصاد بر اساس علوم اعصاب، بازاریابی بر اساس علوم اعصاب و غیره گرایش تحقیقاتی افراد زیادی را تشکیل می‌دهد [۴۷، ۶۶ و ۶۷]. به نظر می‌رسد باید دانشجویان کوشای فیزیک را، با ارائه نمودن درس فیزیک اعصاب در دوره کارشناسی و یا کارشناسی ارشد، با این پژوهش‌ها آشنا کرد تا بتوانیم در این زمینه همراه با سایر پژوهش‌گران جهان به کشفیاتی دست یابیم. از آنجا که یادگیری و حافظه در نهایت یک پدیده فیزیکی است انتظار می‌رود در این قرن یک مدل جامع فیزیکی برای آن ارائه شود.

مراجع

- Springer (2008).
18. B Sakmann and E Neher, "Single Channel Recording", Plenum Press (1983).
19. E Neher and B Sakmann, *Nature* **260** (1976) 779.
20. R E Fisher, R Gray and D Johnston, *J. Neuro physiol.* **64** (1990)91.
21. B Katz, "Muscle and Synapse", McGraw-Hill (1966).
22. E T Rolls, "Models of Brain Function", Cambridge University Press (1989).
23. E T Rolls, "The Computing Neuron", Addison-Wesley (1989).
24. H Luksch, R Khanbabaie, R Wessel, *Nature Neuroscience* **7**, 4 (2004) 380.
25. P S Churchland and T J Sejnowski, "The Computational Brain", MIT Press (1992).
26. O Bergmann et al., *Neuron* **74** (2012) 634.
27. P Rakic, *Nature Rev. Neurosci.* **3** (2002) 65.
28. D J Aidley, "The Physiology of Excitable Cells", 3rd Edition, Cambridge University Press (1989).
29. D L Jewett and M D Rayner, "Basic Concepts of Neuronal Function", Little, Brown and Company (1984).
30. J G Nicholls, A R Martin and B G Wallace, "From Neuron to Brain", 3rd Edition, Sinauer (1992).
31. H C Tuckwell, "Introduction to Theoretical Neurobiology", Cambridge University Press (1988).
32. T H Brown, A M Zador, Z F Mainen, and B J Claiborne, "Hebbian Computations in Hippocampal Dendrites and Spines", Academic Press (1992).
33. C Koch, A Zador and T H Brown, *Science* **256** (1992) 973.
34. J A Connor and C F Stevens, *J. Physiol.* **213** (1971) 1.
1. H Stapp, "Physics in Neuroscience", John Benjamins Publishing Co. (2003).
2. W James, "The Principles of Psychology", Wiley (1890).
3. N Bohr, "On Atomic Physics and Human Knowledge", Chapman & Hall (1958).
4. J M Schwartz, H P Stapp, M Beauregard, *Phil. Trans. R. Soc. B* **360** (2005) 1309.
5. S Hagen, S Hameroff, and J Tuszynski, *Phys. Rev. E* **65** (2002) 061901.
6. H. P Stapp, "Symposium on the Foundations of Modern Physics", World Scientific (1990) 403.
7. H P Stapp, "Mind, Matter, and Quantum Mechanics", Springer-Verlag (2003).
8. J von Neumann, "Mathematical Foundations of Quantum Theory", Princeton University Press (1955).
9. M Bresadola, *Brain Research Bulletin* **46**, 5 (1998) 367.
10. D Johnston, S Miao-Sin Wu, "Foundations of Cellular Neurophysiology", MIT Press (1997).
11. D J Aidley, "The Physiology of Excitable Cells", 3rd Edition, Cambridge University Press (1989).
12. D Noble, *Physiol. Rev.* **46** (1966) 1.
13. A L Hodgkin and A F Huxley, *J. Physiol.* **116** (1952) 449.
14. A L Hodgkin, and A F Huxley, *J. Physiol.* **116** (1952) 473.
15. A L Hodgkin. and A F Huxley, *J. Physiol.* **116** (1952) 497.
16. A L Hodgkin and A F Huxley, *J. Physiol.* **117** (1952) 500.
17. P B Graben, "Foundations of Neurophysics",

- (1981) 503.
61. N A Hessler, A M Shirke and R Malinow, *Nature* **366** (1993) 569.
 62. L W Swanson, T J Teyler and R F Thompson, *Neurosci. Res. Program Bull.* **20** (1982) 613.
 63. G Mongillo, O Barak and M Tsodyks, *Science* **319** (2008) 1543.
 64. T V P Bliss and G L Collingridge, *Nature* **361** (1993) 31.
 65. M J Chacron, A Longtin, M St-Hilaire and L Maler, *Phys. Rev. Lett.* **85** (2000) 1576.
 66. R C Froemke, M M Merzenich and C E Schreiner, *Nature* **450** (2007) 425.
 67. D O Hebb, "*Organization of Behavior*", Wiley (1949).
 68. T J Sejnowski and G Tesauro, "*Neural Models of Plasticity*", Academic Press (1989).
 69. A Zador, C Koch, and T H Brown, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **87** (1990) 6718.
 70. T Kohonen, *IEEE Trans. Comp. C* **21** (1972) 353.
 71. P Cisek, T Drew, and J Kalaska, "*Theoretical Insights into Brain Function*", Elsevier Science, Vol. **165** (2007).
 72. C J Shatz, *Sci. Am.* **267** (1992) 60.
 73. R F Thompson, "*The Brain*", 2nd Edition, W H Freeman and Company (1993).
 74. B W Agranoff, "*Encyclopedia of Life Sciences*", Wiley (2003).
 75. J George, R W Albers, S T Brady and D L Price, "*Basic Neurochemistry*", 7th Edition, Academic Press (2006).
 76. A I Galushkin, V A Sudarikov and E V Shabanov, "*Neuroinformatics and Neurocomputers*", RNNS/IEEE Symposium (1992).
 77. "*Neural Engineering*", from http://en.wikipedia.org/wiki/Neural_engineering (2014).
 78. R Betensky, "*Training in Neurostatistics and Neuroepidemiology*", from http://www.hsph.harvard.edu/biostats/research/training_grants/neurostatistics (2014).
 79. A P Georgopoulos and E Karageorgiou, *Statist. Med.* **27** (2008) 407.
 80. "*Neuro-Education Initiative*", (2014) <http://education.jhu.edu/research/nei>.
 81. Center for Neuroeconomics Study at Duke University, (2014) <http://dibs.duke.edu/research/d-cides/research/neuroeconomics>.
 82. G Loewenstein, S Rick, and J Cohen, *Annual Reviews* **59** (2008) 647
 83. Uma R Karmarkar, "*Note on Neuromarketing*", Harvard Business School (2011).
 35. J A Connor and C F Stevens, *J. Physiol.* **213** (1971) 21.
 36. A P Fox, M C Nowycky, and R W Tsien, *J. Physiol.* **394** (1987b) 173.
 37. W A Catterall, *Physiol. Rev.* **72** (1992) 515.
 38. D Purves, et al., "*Neuroscience*", 5th Edition Sinauer Associates Inc. (2012).
 39. K S Cole, "*Membranes, Ions and Impulses: A Chapter of Classical Biophysics*", University of California Press (1968).
 40. R Khanbabaie, W H Nesse, A Longtin and L Maler, *J. Neurophysiol.* **103** (2010) 3337.
 41. A M Zador, "*Biophysics of Computation in Single Hippocampal Neurons*", Ph.D. dissertation, Yale University (1992).
 42. L Cohen, H P Hopp, J Y Wu and C Xiao, *Annu. Rev. Physiol.* **51** (1989) 527.
 43. J W Woodbury, "*Physiology and Biophysics*", Saunders (1965).
 44. J Crank, "*The Mathematics of Diffusion*", 2nd Edition, Clarendon Press (1975).
 45. A Einstein, "*Investigations on the Theory of Brownian Movement*", Dover Publications Inc. (1956).
 46. H G Ferreira and M W Marshall, "*The Biophysical Basis of Excitability*", Cambridge University Press (1985).
 47. J D Jackson, "*Classical Electrodynamics*", Wiley (1962).
 48. D E Goldman, *J. Gen. Physiol.* **27** (1943) 37.
 49. A L Hodgkin and B Katz, *J. Physiol.* **108** (1949) 37.
 50. H C Tuckwell, "*Introduction to Theoretical Neurobiology*", Vol. I, Cambridge University Press (1988).
 51. W Rail, "*Handbook of Physiology*". Sec. 1, Am. Physiol. Soc. (1977).
 52. B Hille, *J. Gen. Physiol.* **66** (1975) 535.
 53. G Wulfram, W M Kistler, R Naud and L Paninski, "*Neuronal Dynamics: From Single Neurons to Networks and Models of Cognition*", Cambridge University Press (2014).
 54. N Tsoulfanidis and S Landsberger, "*Measurement and Detection of Radiation*", CRC Press (2010).
 55. R Ranjan et al., *Front. In Neuroinform.* **5** (2011) 36.
 56. M Toledo-Rodriguez et al., *Cerebral Cortex* **14** (2004) 1310.
 57. H Korn and D S Faber, "*Synaptic Function*", Wiley (1987).
 58. G D Pappas and P D Purpura, "*Structure and Function of Synapses*", Raven Press (1972).
 59. L I Zhang, H W Tao, C E Holt, W A Harris and M M Poo, *Nature* **395** (1998) 37.
 60. J E Zengel and K L Magleby, *J. Gen. Physiol.* **77**