

ساخت شبیه‌ساز پتانسیل عمل سلول عصبی

علیرضا جلفایی

کارشناس ارشد ریاضی و رمز، دانشگاه جامع امام حسین(ع)، دانشکده و پژوهشکده فناوری اطلاعات و ارتباطات

E-mail: Jolfaei@yahoo.com

(دریافت: ۸۸/۱۰/۲۰، پذیرش: ۸۹/۰۷/۰۵)

چکیده

در این مقاله سازوکار تولید پتانسیل عمل یک سلول عصبی و عوامل مؤثر بر ضربان‌سازی آن بررسی شده است. با استفاده از اسیلاتورهای مدل‌کننده یک نرون عصبی، می‌توان سازوکار پتانسیل عمل سلول را از طریق ساخت مدار معادل برای جریان‌های یکسو شده یونی بررسی کرد. مدار معادل با استفاده از خازن، مقاومت و ترانزیستور شبیه‌سازی و با تغییر در ظرفیت غشاء و مقاومت نشستی کانال سدیمی و پتاسیمی، تغییر در پتانسیل عمل مشاهده شد. در گام بعدی مدارهای مدل‌کننده نرون عصبی در میکروکنترلر پیاده‌سازی شدند. جهت ارسال معادلات به میکروکنترلر ابتدا باید آن‌ها را به فرم گسسته تبدیل نمود که به همین منظور، روش گسسته‌سازی معادلات ارائه شده و معادلات مدل FHN به فرم گسسته حل و شبیه‌سازی شدند. فایل هگزر معادله مربوطه تولید و با استفاده از آن میکروکنترلر پروگرام گردید. در واقع مدار معادل به گونه‌ای ساخته شد که بتوان تک‌تک پارامترها را توسط آن کنترل نمود تا بتواند شبیه‌ساز مناسبی برای بیماری‌ها و نارسایی‌های سلولی باشد.

کلیدواژه‌ها: پتانسیل عمل؛ اسیلاتور؛ جریان‌های یکسو شده یونی؛ مدل FHN

Fabrication of a Simulator for Neuron Cell's Action Potential

A. Jolfaei

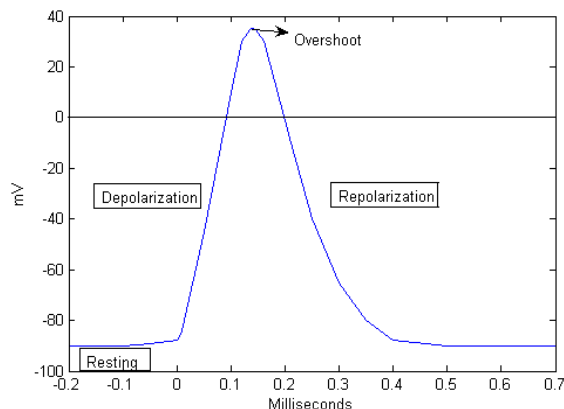
Faculty and Research Center of Communication and Information Technology, Imam Hossein University

Email: Jolfaei@yahoo.com

Abstract

In this paper, neuron cell's action potential and its effective parameters over beating are analyzed. Cell's action potential mechanism can be simulated by fabrication of an equivalent circuit for directed ionic currents using a neuron modeling oscillator. Equivalent circuit consists of capacitor, resistor and transistor. Changing membrane properties such as capacitance and sodium-potassium leakage resistance causes a significant change in action potential. Then, the neuron cell modulating circuit is implemented in microcontroller. The equations should be digitized in order to be sent to microcontroller. Therefore, a discrete algorithm is presented to solve the equations and FHN equations are solved and simulated in discrete form. Then, microcontroller is programmed by the generated hex file of solved equations. In fact, each parameter of the model can be controlled in the fabricated circuit so that it becomes a proper simulator for cellular behavior such as disease and cells malfunction.

Keywords: Action Potential; Oscillator; Directed Ionic Currents; FHN Model



شکل ۱. پتانسیل عمل یک سلول عصبی

۱. مقدمه

هدف این مقاله، پیاده‌سازی معادلات دیفرانسیل FHN توسط میکروکنترلر PIC به منظور ساخت شبیه‌ساز پتانسیل عمل سلول عصبی FHN می‌باشد. با تغییر پارامترهای معادله، تغییر در شکل موج و تاثیر آریتمی‌های مختلف بر سیگنال بیولوژیک طبیعی مشخص می‌شود و بدین صورت به روند تشخیص و درمان سرعت می‌بخشد. A.F. Huxley و A. L. Hodgkin پنج مقاله مبتنی بر آزمایشاتشان بر روی اسکوئید در ارتباط با هدایت جریان الکتریکی در سطح غشای یک فیبر عصبی ارائه کردند [۱]. آنها در سال ۱۹۵۲، در مقاله‌ای [۲] یک توصیف کمی از جریان غشاء و کاربرد آن برای هدایت و تحریک در عصب، ارائه و تمام نتایج را خلاصه کردند و در مدل‌های ریاضی قرار دادند. این مدل دارای پارامترهای غیرخطی بسیاری می‌باشد. لذا در سال ۱۹۶۱ R. FitzHugh جهت ساده‌سازی مدل، در مقاله [۳] سیستم را با استفاده از طرحی با حفظ خواص فیزیولوژیک مورد نظر از ۴ متغیر دینامیک به دو متغیر دینامیک کاهش داد. J. Nagumo و همکارانش در سال ۱۹۶۲ به نتایج مشابه دست یافتند [۴]. Maeda و Makino نشان دادند که چگونه می‌توان یک نرون نوع Fitz Hugh - Nagumo (FHN) را با استفاده از سه ترانزیستور مدل کرد [۵ و ۶]. در این تحقیق، معادلات FHN با استفاده از مدل سخت‌افزاری به منظور بررسی دقیق‌تر و مدل‌سازی سیگنال الکتریکی عصبی پیاده‌سازی شدند. تحلیل‌ها ابتدا در نسخه ۸ نرم‌افزار SPICE و نسخه ۷/۱ نرم‌افزار PROTEUS شبیه‌سازی و سپس در مدار واقعی ساخته شده و آزمایش شدند.

۲. معرفی پتانسیل عمل عصبی [۷]

پتانسیل عمل، تغییرات سریع در پتانسیل غشاء می‌باشد. هر پتانسیل عمل با یک تغییر ناگهانی از پتانسیلی منفی به پتانسیلی مثبت شروع می‌شود و مجدد با رسیدن به پتانسیلی منفی تقریباً با همان سرعت تمام می‌شود و به انتها می‌رسد. پتانسیل عمل، حامل اطلاعات در سیستم عصبی می‌باشد. شکل (۱) پتانسیل عمل یک سلول عصبی را نشان می‌دهد.

پتانسیل عمل ۴ مرحله دارد:

۱-۲. **مرحله پلاریزه:** در این مرحله قبل از اعمال هرگونه تحریکی یک اختلاف پتانسیل بین داخل و خارج وجود دارد که در این حالت سلول به شدت قطبی است.

۲-۲. **مرحله غیرقطبی یا دپلاریزه:** در این مرحله که در

بالای نمودار شکل (۱) نشان داده شده‌است، غشاء نسبت به Na^+ بسیار نفوذپذیر می‌شود و بسیاری از یون‌های Na^+ وارد سلول می‌شوند و حالت طبیعی ۹۰- میلی ولت از بین می‌رود.

۳-۲. **مرحله رپلاریزاسیون:** در این مرحله، غشاء نفوذپذیری

خود را نسبت به یون Na^+ از دست می‌دهد و همزمان نسبت به یون‌های K^+ نفوذپذیرتر می‌شود؛ یعنی غشاء به حالت اول خود برمی‌گردد.

۴-۲. **مرحله هایپرپلاریزیشن:** در این مرحله یون‌های Na^+

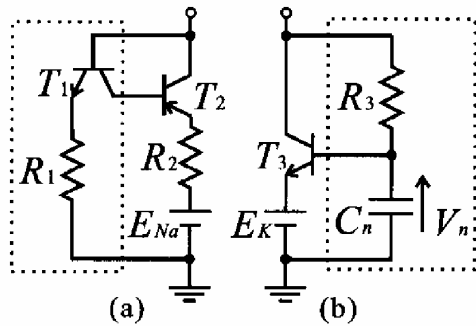
بیشتر از حد اولیه خارج می‌شوند و داخل غشاء بار منفی‌تری پیدا می‌کند.

۳. مدار معادل برای جریان یونی

برای شبیه‌سازی واقعی فرآیند فعال‌سازی و غیرفعال‌سازی نرون عصبی، به استفاده از نمونه‌های بسیار واقعی جریان یونی نیاز داریم. سه یون اصلی Cl^- و Na^+ و K^+ در حالت استراحت، به صورت متفاوتی در دو طرف غشاء سلول و در امتداد کانال‌های یونی غیرفعال توزیع شده‌اند که منجر به جداسازی بار در امتداد غشاء می‌شود. در نتیجه پتانسیل V_m طبق رابطه گلدمن نتیجه می‌شود [۸]:

$$V_m = \frac{KT}{q} \ln \left\{ \frac{P_K [K^+]_o + P_{Na} [Na^+]_o + P_{Cl} [Cl^-]_i}{P_K [K^+]_i + P_{Na} [Na^+]_i + P_{Cl} [Cl^-]_o} \right\} \quad (1)$$

۳-۱. مدل شارژ و دشارژهای تناوبی

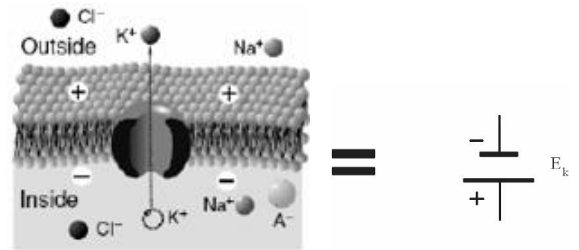


شکل ۴. بخش فعال‌ساز جریان سدیمی و پتاسیمی: (a) بخش فعال‌ساز جریان سدیمی، (b) بخش فعال‌ساز جریان پتاسیمی

در شکل (۴)، (a) و (b) به ترتیب نشان‌دهنده بخش فعال‌ساز جریان سدیمی و پتاسیمی می‌باشند [۶]. ولتاژ cut-in ترانزیستور T_1 به‌عنوان آستانه تحریک عمل می‌کند. جریان سدیمی هنگامی برقرار می‌شود که پتانسیل غشاء (V_m) از پتانسیل استراحت Na بیشتر شود. جریان پتاسیمی هنگامی برقرار می‌شود که V_n از ولتاژ cut-in ترانزیستور T_3 بیشتر شود. در این مدل اگر پتانسیل استراحت را معادل پتانسیل حالت تعادل نرنست پتاسیم در نظر بگیریم ($E_k < 0$)، آنگاه این مدل می‌تواند نمایشگر شارژ و دشارژهای تناوبی با استفاده از یک تحریک جریان DC مناسب باشد. مکانیسم تولید پتانسیل عمل در این مدل به شکل زیر است:

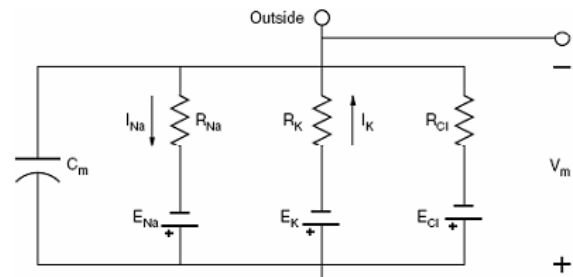
- ۱- I_{ext} خازن C را آنقدر شارژ می‌کند تا زمانی که V_m از ولتاژ cut-in ترانزیستور T_1 بیشتر شود.
- ۲- T_1 روشن می‌شود. با روشن شدن T_1 ، T_2 نیز روشن می‌شود.
- ۳- جریان I_{Na} که از منبع E_{Na} به سمت داخل غشاء آزاد می‌شود، C را شارژ می‌کند و در نتیجه، V_m به سمت E_{Na} بیشتر مثبت می‌شود (تولید پتانسیل عمل).
- ۴- I_{Na} خازن C_n را کندتر از خازن C شارژ می‌کند.
- ۵- V_n به سمت بیشتر شدن شیف‌ت پیدا می‌کند تا زمانی که به ولتاژ Cut-in ترانزیستور T_3 برسد.
- ۶- T_3 روشن می‌شود.
- ۷- V_m به وسیله I_k (از طریق کلکتور به امیتر T_3) به سرعت به سمت پایین شیف‌ت پیدا می‌کند.
- ۸- V_m به طور ناگهانی به سمت E_k می‌رود.

در امتداد هر کانال خاص، یونی برای هر یون‌گرایان غلظت وجود دارد که موجب تولید نیروی Electromotive می‌شود. این نیرو، یون را با نرخی ثابت در کانال به حرکت در می‌آورد. در واقع پتانسیل استراحت نرنست^۱ برای یون، تفاوت پتانسیل الکتریکی در امتداد کانال است. این پتانسیل را می‌توان با باتری مدل‌سازی کرد. شکل (۲) نیروی Electromotive دو طرف غشاء را برای پمپ پتاسیمی نشان می‌دهد.



شکل ۲. نیروی Electromotive دو طرف غشاء برای پمپ پتاسیمی [۹]

هر کانال یونی با مدار معادل مشابهی که دارای پتانسیل نرنست و مقاومت نشتی مناسب است، نشان داده می‌شود. برای هر غشاء یک ظرفیت خازنی C_m تعریف می‌شود. خاصیت خازنی غشاء بدین معنی است که یون‌ها فقط از طریق کانال‌های یونی غشاء می‌توانند جابجا شوند. ظرفیت خازنی غشاء به‌صورت تقریبی برابر $1 \mu F/cm^2$ است. خازن در حالت مانا همانند مدار باز عمل می‌کند. شکل (۳) مدل سه کاناله یک غشاء تحریک‌پذیر برای ناحیه کوچکی از عصب در حالت استراحت را نشان می‌دهد [۹]. V_m هنگامی که پتانسیل داخل غشاء نسبت به خارج آن بزرگ‌تر شود، مثبت است.



شکل ۳. مدل سه کاناله یک غشاء تحریک‌پذیر برای ناحیه کوچکی از عصب در حالت استراحت

1. Nernst

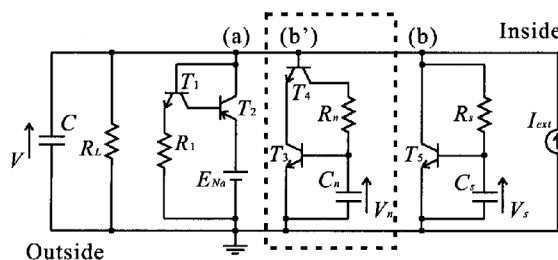
۳-۲. مدل کامل تر ضربان ساز

FHN جریان سدیمی سریع مدل HH را با یک فرآیند فعال سازی و دیپلاریزاسیون ساده سریع جایگزین کرده همچنین غیر فعال سازی کند، جریان سدیمی و رپلاریزاسیون آهسته جریان پتاسیمی را با یک فرآیند غیر فعال سازی آهسته جایگزین می کند [۱۰]. در این مقاله سه طرح از مدار معادل های ذکر شده انتخاب و در محیط نرم افزار PSPICE شبیه سازی شدند.

شکل (۶-ا) مدل یک نرون ضربان ساز بر اساس طرح Maeda و Makino را نشان می دهد. مدار (۶-ب) یک مدل برای نرون FHN با فرآیند هدایت بیشتر را نشان می دهد. در این مدار اعوجاج در کفه پتانسیل عمل مشهود است. هدف از بررسی مدار (۶-ج) از بین بردن اثر باتری E_k با اضافه کردن یک دیود در بیس ترانزیستور جریان سدیم می باشد. این دیود ولتاژ آستانه هدایت را کمی بالاتر از صفر می برد و شکل موج را به سمت بالا شیفت می دهد. سپس این مدارها پیاده سازی سخت افزاری شدند. هنگام بستن سخت افزار یک مشکل وجود دارد و آن عدم دسترسی به منبع جریان DC برای تولید جریان تحریک در حد صدم میلی آمپر است. برای رفع این مشکل می توان از یک مقاومت R_L استفاده کرد. در واقع این مقاومت به صورت جریان نشتی درون سو عمل می کند. محدوده مناسب R_L از ۲۵ کیلو اهم (نوسان سریع تر) تا حدود ۲۵۰ کیلو اهم می باشد. در شکل (۷)، نحوه اتصال مقاومت R_L جهت ایجاد جریان نشتی درون سو برای شروع نوسان در مدار، نشان داده شده است.

در طرح های فوق می توان به جای مقاومت ها از پتانسیومتر و به جای خازن ها از خازن متغیر استفاده کرد و بدین ترتیب اثرات تغییر در مقاومت کانال ها و ظرفیت غشاء را هم در نرم افزار و هم در سخت افزار مشاهده کرد. با تغییر در پارامترهای مدار معادل از جمله مقاومت و ظرفیت خازنی، می توان طرح های مختلفی از شکل پتانسیل عمل ایجاد کرد. از آنجا که آریتمی و نارسایی های سلولی به دلیل تغییر در ماهیت پمپ های پروتئینی (مقاومت نشتی و ظرفیت خازنی) می باشد، لذا با کنترل پارامترهای مداری ذکر شده می توان تغییر در شکل موج پتانسیل عمل را مشاهده کرد.

در گام بعدی سعی می کنیم معادلات مدل FHN را با استفاده از میکروکنترلر حل کنیم. برای حل دستگاه معادلات دیفرانسیل ابتدا لازم است معادلات گسسته شوند. پارامترهایی که در فرمول اصلی استفاده شدند در جدول (۱) نشان داده شده است.



شکل ۵. مدل کامل تر ضربان ساز

شکل (۵) مدل سخت افزاری ضربان ساز کامل تری از یک سلول عصبی را نشان می دهد [۶]. قسمت a و b و b' به ترتیب نشان دهنده کانال یونی درون سو، کانال یونی برون سوی سریع و کانال یونی برون سوی کند است.

۳-۳. مدل Fitz Hugh - Nagumo

فرمول اساسی مدل دو متغیری FHN به طریق زیر به دست می آید [۱]:

$$\frac{dv}{dt} = c_1 v (v - a)(1 - v) - c_2 w + i_{app} \quad (2)$$

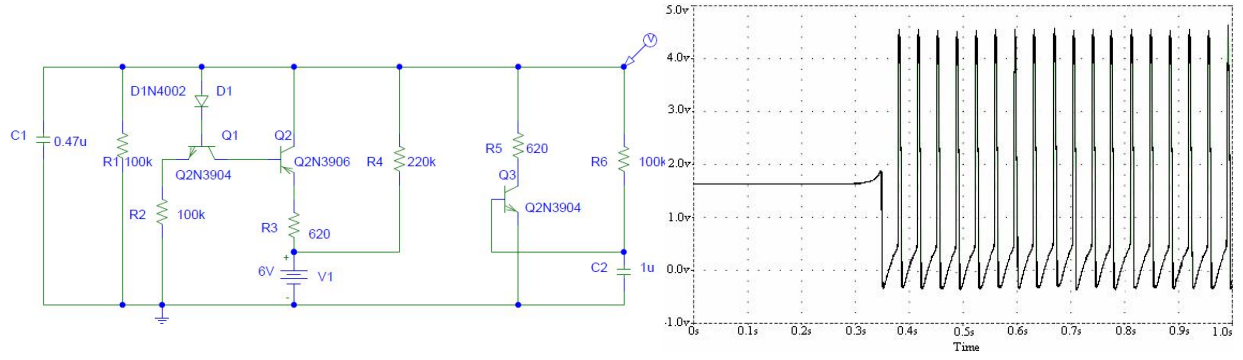
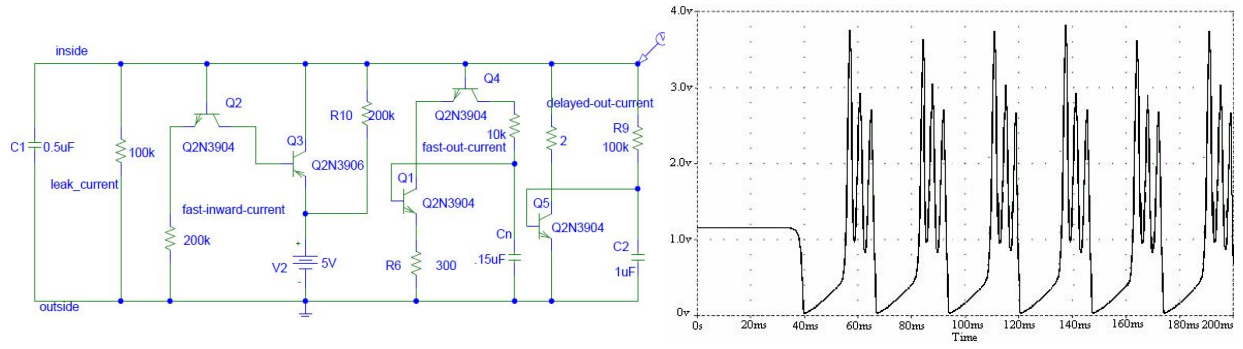
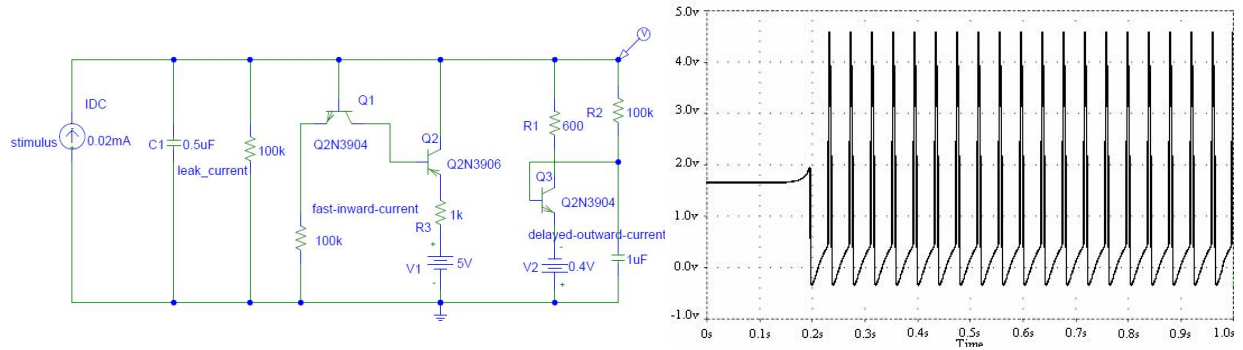
$$\frac{dw}{dt} = b(v - c_3 w) \quad (3)$$

در اینجا c_1 و c_2 و c_3 و a و b پارامترهای کنترل هستند که برای شبیه سازی انواع مختلف سلول ها تنظیم می شوند. این پارامترهای انتخابی فعالیت نرمال شده ای را به ما ارائه می دهند که پتانسیل استراحت آن صفر است. جریان کاربردی i_{app} برای رسیدن به این مدل نرمالیزه مقیاس بندی شده و v معرف متغیر سریع (پتانسیل) و w معرف متغیر کندتر (گیتینگ کانال سدیمی) است.

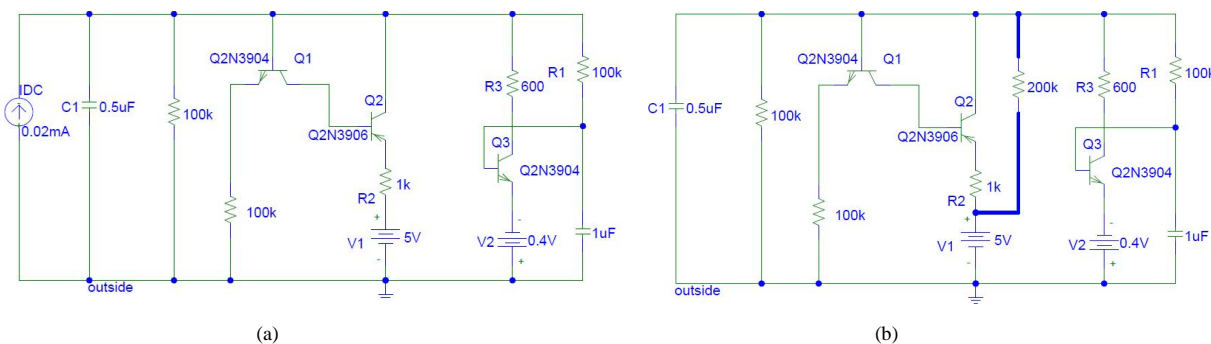
۴. مواد و روش ها

مدی و مکینو^۱ و نشان دادند چگونه می توان یک نرون نوع Hodgkin-Fitz Hugh-Nagumo (FHN) (فرمول ساده شده Hodgkin-Huxley) را با استفاده از سه ترانزیستور مدل کرد [۶]. طرح

1. Maeda & Makino



شکل ۶. سه طرح از مدار معادل‌های Maeda و Makino مبتنی بر مقاله [۶] و شبیه‌سازی آن‌ها در محیط PSPICE



شکل ۷. استفاده مناسب از مقاومت R_L در (b) به جای استفاده از منبع جریان DC در (a)

$$W_{k+1} = 0.0026 V_k + 0.9974 W_k \quad (۷)$$

فرض اولیه:

$$\begin{cases} V_0 = 0 \\ W_0 = 0 \end{cases} \quad (۸)$$

در این مقاله از ساده ترین و رایج ترین میکروکنترلر (PIC16F84A) استفاده می شود. این میکروکنترلر دارای حافظه RAM ۶۸ بایتی و حافظه EEPROM ۶۴ بایتی است. بنابراین حافظه کمی دارد و هنگام عملیات گسسته سازی و حل معادلات در آن با مشکل پرشدن حافظه مواجه می شویم. بنابراین ابتدا معادلات را در محیط Simulink برنامه سازی می کنیم. شکل (۸) بلوک دیاگرام مدل سازی گسسته معادلات FHN را نشان می دهد. شکل موج حاصل از گسسته سازی در شکل (۹) نشان داده شده است.

دقت حل دستگاه معادلات دیفرانسیل به انتخاب طول گام T بستگی دارد. با توجه به اینکه پاسخ معادله FHN مجموعه ای از اعداد اعشاری است، پس از تبدیل به معادل باینری در PIC و ارسال آن ها به پورت خروجی، اعداد مورد انتظار نمایان نخواهند شد. زیرا اعداد اعشاری به دلیل داشتن دو جزء صحیح و اعشاری، حداقل ۱۶ بیتی هستند. در صورتی که پورت خروجی PIC، ۸ بیتی است و قادر به نمایش ۱۶ بیت نیست. جهت تبدیل داده ۱۶ بیتی به ۸ بیتی و حل این مشکل، راه کار ساخت Look up table به کار گرفته شد. ابتدا داده ها با استفاده

جدول ۱. پارامترهای کنترلی که در فرمول اصلی مدل FHN استفاده شده است

a	۰/۱۳
b	۰/۰۱۳
c ₁	۰/۲۶
c ₂	۰/۱
c ₃	۱/۰
i_{app}	۰/۰۱

گسسته سازی را با استفاده از تعریف مشتق انجام می دهیم [۱۱].
تعریف مبنا برای مشتق به شکل زیر است:

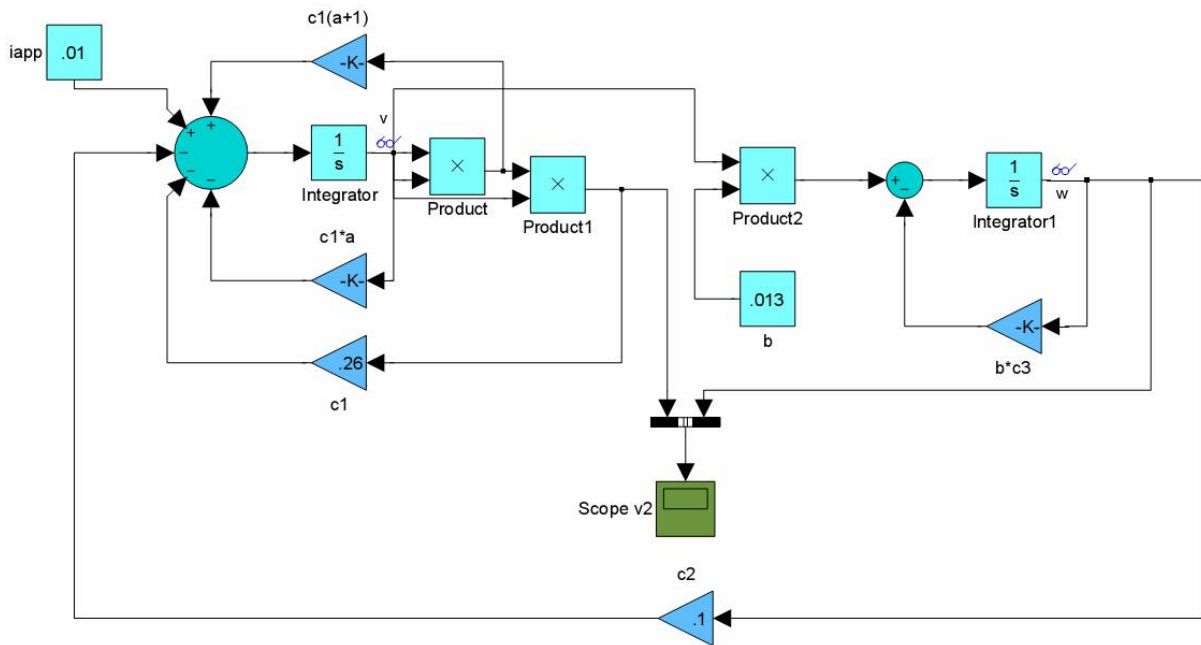
$$x' = \lim_{\Delta T \rightarrow 0} \frac{x(t + T) - x(t)}{T} \quad (۴)$$

این تعریف را برای مشتق به کار برده و مقدار $x(t)$ را وقتی t به فواصل کوچک $\Delta t = T$ تقسیم می شود، محاسبه می نماییم. بنابراین مشتق به صورت زیر تقریب زده می شود:

$$x' = \frac{x(t + T) - x(t)}{T} \quad (۵)$$

با فرض $T = 0.2$ (مقدار بهینه در مقایسه با جواب معادله به فرم گسسته) داریم:

$$V_{k+1} = -0.052 V_k^3 + 0.05876 V_k^2 + 0.99324 V_k - 0.02 W_k + 0.002 \quad (۶)$$



شکل ۸. بلوک دیاگرام مدل FHN گسسته

۸ بیت شوند. روش کوانتیزه کردن به شرح زیر است:

```

for j = 1 to 256
  for i = 1 to Number_of_iterations
    if (j-1)/256 < Data(i) < j/256
      Data(i) = j;
    end if
  end for
end for

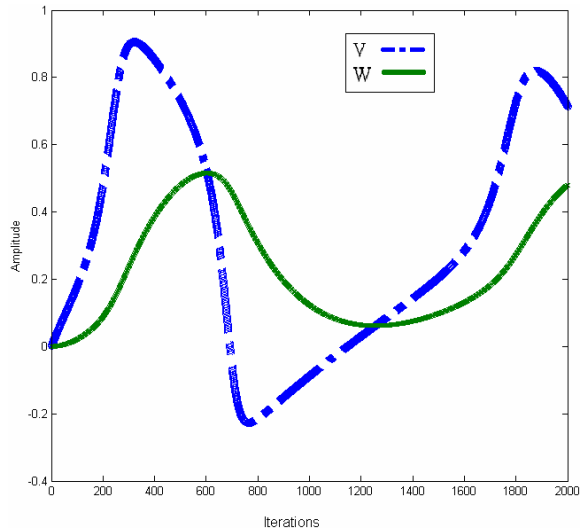
```

پس از اینکه معادله در نرم‌افزار MATLAB حل شد و داده‌ها به اندازه ۸ بیت توسط look up table کوانتیزه شدند، برای افزایش سرعت و صرفه‌جویی در حافظه تعداد ۲۵۶ نمونه از جواب‌های خروجی انتخاب شد. سپس در میکروبیسیک نمونه‌ها یکی‌یکی در پورت خروجی B ریخته شده و در داخل یک حلقه قرار گرفتند تا کل داده‌ها به طور مکرر از پورت B خارج شوند. نحوه انتقال ۲۵۶ نمونه به خروجی میکروکنترلر در محیط میکروبیسیک به شرح زیر است:

```

program FHN
dim DATA_SET as byte
dim i as byte
main:
TRISB = 0
PORTB = 0
for i = 0 to 256
  PORTB = DATA_SET
next i
end

```



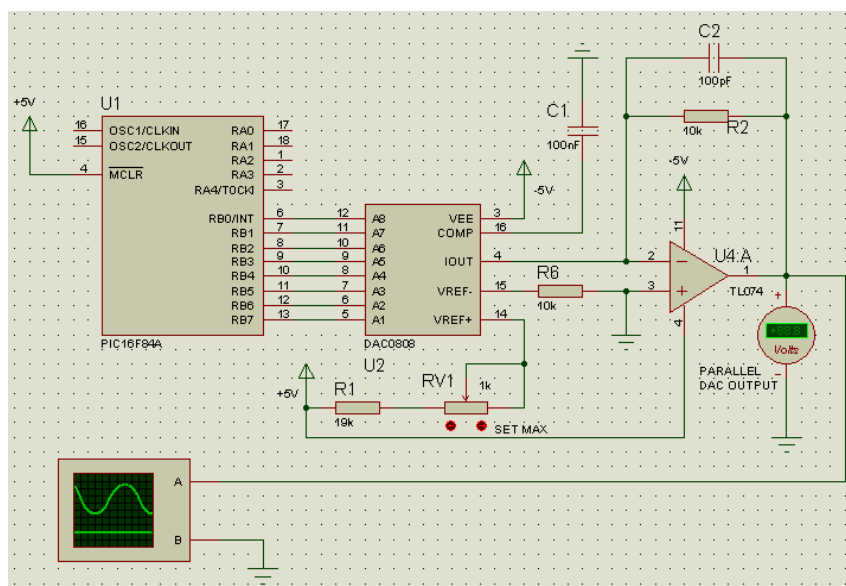
شکل ۹. شکل موج حاصل از حل گسسته معادله FHN

از نرم‌افزار MATLAB رسم شدند. سپس ملاحظه شد که ماکزیمم داده کمتر از یک است. پس داده‌ها در یک حلقه ۲۵۶ تایی با $\frac{1}{256}, \frac{2}{256}, \dots, \frac{255}{256}, \frac{256}{256}$ مقایسه شدند و به آن‌ها ارزش ۱ تا ۲۵۶ داده شد (عدد ۸ بیتی در مبنای دهدهی مقداری بین ۰ تا ۲۵۵ دارد) تا بدین وسیله قابل نمایش در

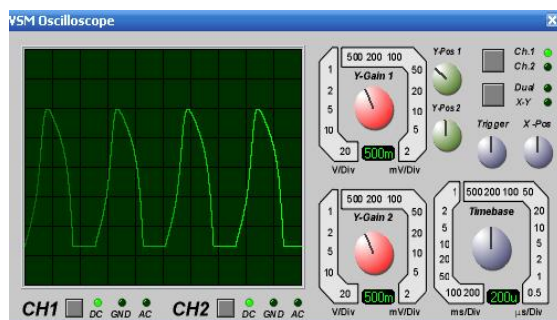
۵. نتایج و بحث

شکل موج خروجی میکروکنترلر و شکل موج مدل FHN اصلی از نظر تناوب یکسان هستند ولی در گین تفاوت دارند. برای رفع این مشکل می توان از Scaling استفاده کرد. جهت بهتر دیده شدن خروجی میکروکنترلر، می توان برنامه میکروبیسیک را در یک حلقه قرار داد تا مرتبا تکرار شود. با تغییر پارامترهای کنترلی مدل می توان رفتارهای متفاوتی در شکل موج مشاهده کرد. شکل (۱۲) تغییر در تک تک پارامترها و اثر آن بر روی شکل موج را نشان می دهد. تغییر اعمال شده به اندازه $0.1/0.1$ واحد می باشد.

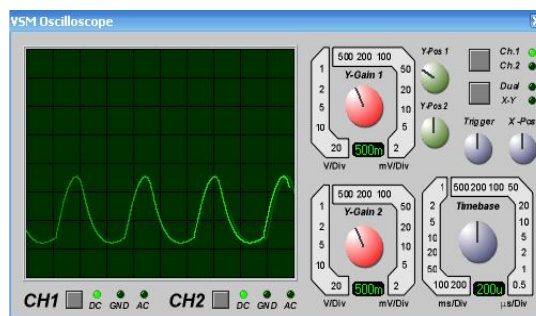
سپس فایل هگز مربوطه ساخته شد. در گام بعدی، سخت افزار در محیط PROTEUS شبیه سازی شد تا شکل موج خروجی بررسی گردد. شکل (۱۰) پیاده سازی مدل FHN را با استفاده از میکروکنترلر در محیط PROTEUS نشان می دهد. جهت مشاهده خروجی گسسته میکروکنترلر بر روی نمایشگر، از یک آی سی D/A برای تبدیل سیگنال گسسته به پیوسته استفاده می شود. در شکل (۱۱)، پتانسیل عمل به دست آمده از حل گسسته مدل FHN در میکروکنترلر نشان داده می شود.



شکل ۱۰. شبیه سازی مدل FHN با استفاده از میکروکنترلر PIC16F84A در محیط نرم افزار PROTEUS



(a)

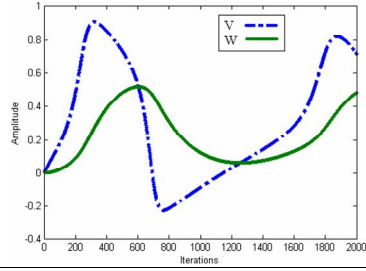


(b)

شکل ۱۱. پتانسیل عمل به دست آمده از حل گسسته مدل FHN در میکروکنترلر: (a) متغیر سریع پتانسیل (v)، (b) گیتینگ کانال سدیمی (w)

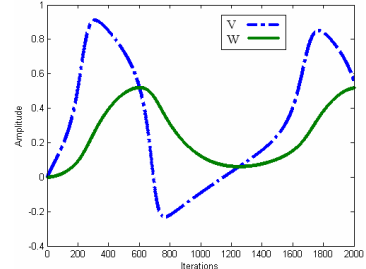
a	b	c_1	c_2	c_3	i_{app}
۰/۱۳	۰/۰۱۳	۰/۲۶	۰/۱	۱/۰	۰/۰۱

پارامترهای اصلی مدل FHN



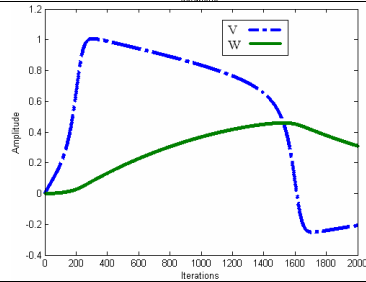
a	b	c_1	c_2	c_3	i_{app}
۰/۱۲	۰/۰۱۳	۰/۲۶	۰/۱	۱/۰	۰/۰۱

تغییر در پارامتر کنترل a



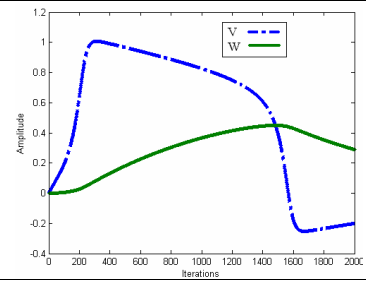
a	b	c_1	c_2	c_3	i_{app}
۰/۱۳	۰/۰۰۳	۰/۲۶	۰/۱	۱/۰	۰/۰۱

تغییر در پارامتر کنترل b



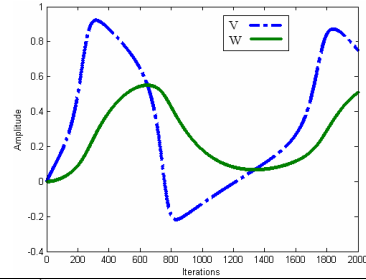
a	b	c_1	c_2	c_3	i_{app}
۰/۱۳	۰/۰۱۳	۰/۲۵	۰/۱	۱/۰	۰/۰۱

تغییر در پارامتر کنترل c_1



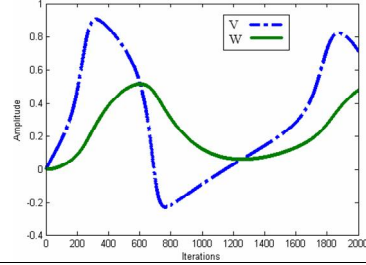
a	b	c_1	c_2	c_3	i_{app}
۰/۱۳	۰/۰۱۳	۰/۲۶	۰/۰۹	۱/۰	۰/۰۱

تغییر در پارامتر کنترل c_2



a	b	c_1	c_2	c_3	i_{app}
۰/۱۳	۰/۰۱۳	۰/۲۶	۰/۱	۰/۹۹	۰/۰۱

تغییر در پارامتر کنترل c_3



شکل ۱۲. بررسی و مقایسه تغییر در پارامترهای کنترل و اثر آن بر شکل موج پتانسیل عمل؛ تغییر اعمال شده به اندازه ۰/۰۱ واحد می‌باشد.

MATLAB حل شدند و نهایتاً فایل هگز آن‌ها در میکروبیسیک تولید شد. در انتها با استفاده از فایل هگز تولید شده و میکروکنترلر PIC16F84A، مدل FHN در نرم‌افزار PROTEUS بررسی و شبیه‌سازی شد. در مرحله سخت افزار، پس از پروگرام کردن PIC و اتصال پورت خروجی آن به یک مبدل D/A، پاسخ بر روی اسیلوسکوپ مشاهده گردید. از آنجا که ماهیت و عملکرد سلول وابستگی شدیدی به نحوه عملکرد غشاء دارد لذا یک تغییر اندک در پارامترهای غشاء منجر به تغییرات قابل ملاحظه‌ای در پتانسیل عمل می‌شود. بنابراین، این شبیه‌ساز پتانسیل عمل سلولی می‌تواند جهت ارزیابی الگوریتم‌های پردازش سیگنال‌های بیولوژیک و اهداف آموزشی مورد استفاده قرار گیرد. می‌توان با تغییر در خواص سلول به طور مصنوعی در شکل پتانسیل عمل تولید ناهنجاری کرد و به‌طور کلی می‌توان آریتمی و بیماری تولید کرد. همچنین می‌توان با اندازه‌گیری دقیق این پارامترها در بافت نمونه در محیط آزمایشگاه و پیاده‌سازی آن‌ها در مدل، یک شبیه‌ساز عملی از نارسایی سلولی ساخت.

شبیه‌سازی که در این مقاله ارائه شد، بر اساس مقادیر ثابتی از پارامترهای معادله FHN می‌باشد. در مرحله بعد و جهت بهبود کار می‌توان از مدار واسطی استفاده کرد که به واسطه آن، شبیه‌ساز برای مقادیر مختلفی از پارامترها قابل تنظیم می‌باشد. اضافه کردن صفحه نمایش در کنار سخت‌افزار از راهکارهای دیگر در جهت بهبود تحقیق می‌باشد. از این شبیه‌ساز می‌توان در کارهای تحقیقاتی و آزمایشگاهی استفاده کرد.

در انتها بایستی ذکر کرد که مدل FHN یک مدل ریاضی از رفتار کلی سلول عصبی می‌باشد. بدین معنی که این مدل تمام فرضیات در نظر گرفته شده برای یک سلول عصبی را نشان نمی‌دهد. به‌طور مثال در مغز انسان، سلول‌های عصبی متفاوتی وجود دارد که نسبت به ورود عامل خارجی مانند الکل پاسخ‌های متفاوتی دارند. لذا جهت بررسی عملکرد مدل و مقایسه با رفتار بیولوژیک واقعی بایستی اندازه‌گیری‌های فیزیولوژیک و آزمایشگاهی از موضع صورت پذیرد.

در راستای بهبود این تحقیق پیشنهاد می‌شود از PIC های خانواده ۲۴ استفاده شود تا دیگر نیازی به ساخت look up table نباشد. این خانواده از میکروکنترلرها دارای پایه‌ها و حافظه بیشتری هستند. بنابراین، معادلات داخل میکروکنترلر قابل حل می‌شوند و حافظه میکروکنترلر سرریز نمی‌شود. بدین جهت می‌توان از برنامه زیر برای حل معادلات FHN در میکروکنترلر استفاده کرد:

```
program FHN
dim T as byte
dim vp as byte
dim vn as byte
dim wp as byte
dim wn as byte
dim i as byte
main:
TRISB = 0
PORTB = 0
T = 0.2
vp = 0
wp = 0
for i = 0 to 2000
vn = T*((-0.26)*(vp*vp*vp) + 0.2938*(vp*vp)
+0.0338*vp-(0.1)*wp+0.01)+vp
wn = 0.013*(vp-wp)*T+wp
vp = vn
wp = wn
PORTB = wn
next i
end
```

۶. نتیجه‌گیری

در این تحقیق، معادله FHN به‌عنوان مدل مناسبی جهت توصیف پتانسیل عمل طبیعی معرفی گردید. با استفاده از مدارهای نوسان‌ساز، پتانسیل عمل سلول عصبی در مدل FHN به صورت مداری شبیه‌سازی شد. اثر تغییر در پارامترهای غشاء از جمله ظرفیت خازنی و مقاومت نشتی بر روی شکل پتانسیل عمل بررسی شد. سپس یک روش گسسته‌سازی برای حل معادلات FHN معرفی گردید. برای بررسی صحت روش گسسته‌سازی، روش در محیط Simulink شبیه‌سازی شد. معادلات FHN طبق روش گسسته‌سازی پیشنهادی در نرم‌افزار

۷. مراجع

- [1] Houtman, G. "The FitzHugh-Nagumo Equations on an Unbounded Domain."; Master thesis, defended on August 25, 2006.
- [2] Hodgkin, A. L.; Huxley, A. F. "A Quantitative Description of Membrane Current and its Application to Conduction and Excitation in Nerve."; *J. Physiol.* 1952, 117, 500–544.
- [3] Folland, G. B. "Real Analysis, Modern Techniques and their Applications."; *Pure and Applied Mathematics, A Wiley-Interscience Series of Texts, Monographs, and Tracts*, New York, 1999.
- [4] Nagumo, J.; Arimoto, S.; Yoshizawa, S. "An Active Pulse Transmission Line Simulating Nerve Axon."; *In Proc. IRE.* 1962, 50, 2061–2070.
- [5] Yoshinobu, A.; Eigiya, B.; Hideo Makino, C. "Synchronization with Low Power Consumption of Hardware Models of Cardiac Cells."; *Biosystems, ELSEVIER Trans* 2005, 79, 125-131.
- [6] Maeda, Y.; Makino, H. "A Pulse-Type Hardware Neuron Model with Beating, Bursting Excitation and Plateau Potential."; *BioSystems* 2000, 58, 93-100.
- [7] Guyton, A. C.; Hall, J. E. "Textbook of Medical Physiology."; 11th Ed., 2006.
- [8] Wright, S. H. "Generation of Resting Membrane Potential."; *Adv. Physiol. Educ.* 2004, 28, 139-142.
- [9] Plonsey, R.; Barr, R. C. "Bioelectricity: A Quantitative Approach."; *Springer Science and Business Media, LLC*, 3rd Ed., 2007.
- [10] Rocsoreanu, C.; Georgescu, A.; Giurgiteanu, N. "The FitzHugh-Nagumo Model: Bifurcation and Dynamics."; *Kluwer Academic Publishers*, Boston, 2000.
- [11] Dorf, R. C.; Bishop, R. H. "Modern Control Systems."; *Prentice Hall*, 10th Ed., 2004.

