

A Model for Time Constant of Ionic Channels in Neurons

S.H. Sabzpoushan^{1*}, A.Ghajarjazy²

¹Assistant Professor, Biomedical Engineering Department, School of Electrical Engineering, Iran University of Science & Technology, Tehran, Iran

²PhD Candidate, Biomedical Engineering Department, School of Electrical Engineering, Iran University of Science & Technology, Tehran, Iran

Receipt in the online submission system 19 November 2015, received in revised form 12 January 2016, accepted 17 October 2016

Abstract

Time constant is a physical concept that one may deduce the speed of response and reaction of a system from it. Experimental findings confirm the dependency of the speed of opening-closing of ionic channels to the membrane voltage. In this paper a model for time constant of membrane voltage in neurons has been presented. At first, the presented model has been established as a theorem and then the theorem has been proved. According to the presented theorem, one can simulate different morphology and time course of action potential (AP) in neurons by adjusting the model parameters. The validation of the presented theorem (model) has been shown by simulation examples of some kinds of neurons and cells APs. Regarding the generality of the presented theorem, our model not only can be applied in biomedical systems but also it may be used in any physical systems.

Key words: *Ion channel, Time constant, Modelling*

*Corresponding author

Address: Biomedical Engineering Department, School of Electrical Engineering, Iran University of Science & Technology,
P.O.Box: 16846 -13114, Tehran, Iran
Tel: +98-21-73225600,
Fax: +98-21-73225777,
E-mail: sabzposh@iust.ac.ir

ارائه مدلی برای ثابت زمانی در پیچه‌های یونی در نوروها

سید حجت سبزویشان^{۱*}، آزاده فجرجری^۲

^۱استادیار، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده مهندسی برق، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران
^۲دانشجوی دکتری، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده مهندسی برق، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران

تاریخ ثبت در سامانه: ۱۳۹۴/۸/۲۸، بازنگری: ۱۳۹۴/۱۰/۲۲، پذیرش قطعی: ۱۳۹۵/۷/۲۶

چکیده

ثابت زمانی مفهومی فیزیکی است که با استفاده از آن، معنا و مفهوم سرعت پاسخ‌دهی یا سرعت عکس‌العمل نتیجه می‌شود. یافته‌های تجربی، وابستگی سرعت حرکت در پیچه‌های یونی به ولتاژ غشا را نشان داده است. در این تحقیق، مدلی برای ثابت زمانی ولتاژ غشا در نورو ارائه شده است. مدل پیشنهادی در این مقاله، ابتدا در قالب یک قضیه مطرح شده و سپس این قضیه اثبات شده است. این قضیه نشان می‌دهد که می‌توان مورفولوژی‌های گوناگون سیر زمانی پتانسیل عمل در یک نورو را با تنظیم پارامترهای مدل پیشنهادی، شبیه‌سازی کرد. قضیه مطرح شده با ارائه مثال‌هایی از شبیه‌سازی سیر زمانی پتانسیل عمل در چند نورو و سلول نمونه، اعتبارسنجی شده است. با توجه به کلیت قضیه ارائه شده، مدل پیشنهادی برای ثابت زمانی می‌تواند هم برای سیستم‌های زیستی و هم برای شبیه‌سازی در هر سیستم فیزیکی دیگر به کار رود.

کلیدواژه‌ها: کانال یونی، ثابت زمانی، مدل‌سازی

*نویسنده مسئول

نشانی: گروه مهندسی پزشکی، دانشکده مهندسی برق، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران، ایران، کد پستی ۱۳۱۱۴-۱۶۸۴۶

تلفن: +۹۸ (۲۱) ۷۳۲۲۵۶۰۰

دورنگار: +۹۸ (۲۱) ۷۳۲۲۵۷۷۷

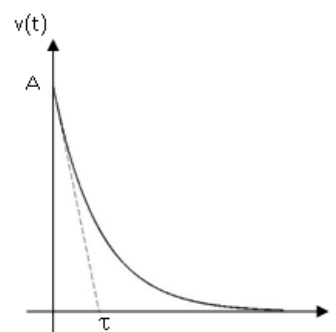
پست الکترونیکی: sabzposh@iust.ac.ir

۱- مقدمه

ثابت زمانی^۱ مفهومی فیزیکی است که با استفاده از آن، معنا و مفهوم سرعت پاسخ‌دهی یا عکس‌العمل نتیجه می‌شود. فرض کنید $v(t)$ حالتی از یک سیستم است که به مشاهده آن در طول زمان علاقه‌مندیم که می‌توان آنرا به صورت زیر بیان کرد.

$$v(t) = Ae^{-\frac{t}{\tau}} \quad (1)$$

طرح کلی (مورفولوژی) این مشاهده برحسب زمان در شکل (۱) نشان داده شده است.



شکل (۱) - طرح کلی سیر زمانی مشاهده $v(t)$ از سیستمی با معادله (۱)

معادله (۱) را می‌توان تابع سیر زمانی^۲ سیستمی در نظر گرفت که از شرایط اولیه $v(0) = A$ رها شده و با سرعت لحظه‌ای $\dot{v}(t)$ از $v(0)$ به سوی $v(\infty)$ حرکت می‌کند. سرعت لحظه‌ای از معادله زیر به دست می‌آید:

$$\dot{v}(t) = -\frac{A}{\tau} e^{-\frac{t}{\tau}} \quad (2)$$

$$\dot{v}(t) = -\frac{1}{\tau} v(t) \quad (3)$$

بنابراین:

$$\dot{v}(0) = -\frac{A}{\tau} \quad (4)$$

تعبیر فیزیکی معادله (۳) آن است که سرعت سیستم، $\dot{v}(t)$ در هر لحظه از زمان، ضریبی از حالت سیستم، یعنی $v(t)$ ، است و اندازه این ضریب برابر با $-\frac{1}{\tau}$ است. بدیهی است که هر چه این ضریب بزرگتر باشد، یعنی τ کوچکتر باشد،

سرعت سیر زمانی در هر لحظه بیشتر است؛ یعنی با سرعت بیشتری به سمت مقدار نهایی خود سیر می‌کند. در نتیجه ضریب τ که آن را ثابت زمانی می‌نامیم، در واقع معرف سرعت سیستم (به‌گونه معکوس) است. در معادله (۳)، سرعت سیستم، $\dot{v}(t)$ ، در هر لحظه از زمان ضریبی از حالت آن است؛ پس هنگامی که حالت سیستم به صفر می‌رسد، سرعت آن نیز صفر شده و سیستم در آن حالت متوقف می‌شود که در این حالت $v(\infty) = 0$ خواهد بود.

طبق معادله (۴)، شیب خط مماس بر منحنی مشاهده $v(t)$ در لحظه شروع حرکت برابر با $-\frac{A}{\tau}$ است. در این حالت هر چه τ (ثابت زمانی) کوچکتر باشد، مشاهده $v(0)$ با سرعت بیشتری (شیب بزرگتری) شروع به حرکت به سوی مقدار نهایی خود، $v(\infty)$ ، می‌کند.

در معادلات (۱) تا (۴)، مقدار ثابتی برای ثابت زمانی (ضریب τ) در نظر گرفته شده است. حال فرض کنید که τ خود تابعی از $v(t)$ باشد؛ یعنی داشته باشیم $\tau(v)$ ، در این صورت معادله (۳) را باید به شکل کلی زیر بنویسیم:

$$\dot{v}(t) = -\frac{v(t)}{\tau(v)} \quad (5)$$

معادله (۵) این نوید را می‌دهد که با انتخاب مناسب تابع $\tau(v)$ بتوان منحنی سرعت سیستم را به شکل دلخواه تنظیم کرد؛ برای مثال شاید بتوان $\tau(v)$ را به گونه‌ای طراحی کرد که حاصل معادله (۵) مقدار ثابتی شود، در این حال منحنی $v(t)$ برخلاف طرح نمایی شکل (۱)، شیب ثابتی داشته، مانند شکل (۴-الف) با سرعتی ثابت به سوی مقدار نهایی حرکت می‌کند.

استدلال فیزیکی بالا، نوآوری جدیدی را در تئوری سیستم-های دینامیکی مطرح می‌کند که کاربرد آن برای مدل‌سازی ثابت زمانی در پیچه‌های یونی^۳ در انواع سلول‌ها و نورون‌ها در این تحقیق ارائه شده است.

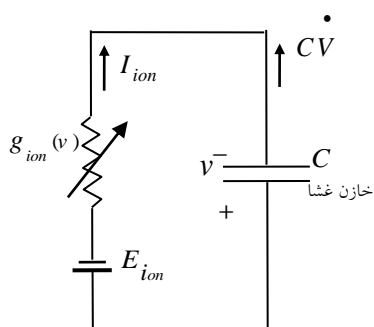
^۱Time Constant

^۲Time evolution

^۳Ionic gates

فقط یک یون در غشای سلولی در نظر گرفته شود، در شکل (۲) رسم شده است.

ضریب دریچه‌ای در معادله (۷)، یعنی $m_{ion}(v)$ ، وابسته به ولتاژ است؛ بنابراین حاصل $g_{ion} \cdot m_{ion}(v)$ کندوکتانسی وابسته به ولتاژ خواهد بود که در شکل (۲) به صورت $g_{ion}(v)$ نشان داده شده است.



شکل ۲. مدار الکتریکی معادل غشای سلول بر پایه مدل HH.

در مدار شکل (۲) می‌توان نوشت:

$$C\dot{v} = -g_{ion}(v)(v - E_{ion}) \quad (8)$$

که بدون ازدست دادن کلیت و با فرض $E_{ion} = 0$ ، خواهیم داشت:

$$\dot{v} = -\frac{g_{ion}(v)}{C}v \quad (9)$$

معادله (۹) درست شبیه به معادله (۳) است؛ یعنی معادله (۹) مشاهده‌ای از سیستمی با ثابت زمانی وابسته به ولتاژ را بیان می‌کند.

امروزه در علم الکتروفیزیولوژی، دریچه‌های یونی وابسته به ولتاژ زیادی با رفتارها و دینامیک گوناگون شناخته شده‌اند [۷]. این رفتارها را می‌توان به دو دسته اصلی تقسیم‌بندی کرد. دسته نخست، دریچه‌هایی هستند که با افزایش ولتاژ غشا، بازتر می‌شوند که این دریچه‌ها را به اصطلاح فعال‌کننده^۷ گویند و دسته دوم، دریچه‌هایی هستند که با افزایش ولتاژ بسته‌تر می‌شوند و این دریچه‌ها را به اصطلاح غیرفعال‌کننده^۸ می‌گویند.

مدل ثابت زمانی دریچه‌های یونی همواره یکی از قسمت‌های چالش برانگیز در مدل‌سازی انواع سلول‌ها و نورون‌ها بوده است؛ برای مثال در [۱]، ارائه ثابت زمانی مناسب بخش بزرگی از تحقیق را به خود اختصاص داده است. مدل‌های ارائه‌شده فعلی اغلب با واقعیات الکتروفیزیولوژیکی سازگاری ندارند؛ برای مثال در [۲] از پنج ثابت زمانی تحلیلی، در [۳] از دو ثابت زمانی پیوسته و یک ثابت زمانی گسسته، در [۴] از چهار ثابت زمانی پیوسته و در [۵] از سه ثابت زمانی، دو گسسته و یک پیوسته، استفاده شده است.

در این تحقیق، مدلی تحلیلی و پیوسته ارائه شده است که در مرحله اول، مراحل طراحی و تنظیم پارامترهای آن آلفاریم وار است و دوم به دلیل پیوستگی و تحلیلی بودن، با واقعیات الکتروفیزیولوژیکی سازگار است.

هاچکین و هاکسلی، اولین مدل ولتاژ غشای سلولی را ارائه کردند [۶]. از آن زمان تاکنون مدل‌های زیادی برای شبیه‌سازی ولتاژ غشای انواع سلول‌ها و نورون‌ها ارائه شده است که بیشتر این مدل‌ها از همان قالب^۹ هاچکین-هاکسلی (HH) پیروی می‌کنند. در اینجا برای صرفه‌جویی در فضا، قالب بسته مدل‌های برپایه HH را بصورت زیر می‌نویسیم:

$$C\dot{v} = -\sum_i I_{(ion)_i} \quad (6)$$

$$I_{ion} = g_{ion} \cdot m_{ion}(v) \cdot (v - E_{ion}) \quad (7)$$

در معادله (۶)، C ظرفیت خازنی و $v(t)$ ولتاژ غشا است.

جریان الکتریکی ناشی از یک یون بوده و علامت \sum به معنی مجموع تمام جریان‌های یونی است. در معادله بسته (۷) که شکل بازتر آن در معادلات ۱۰ و ۱۱ خواهد آمد، g_{ion} کندوکتانس دریچه یونی، $m_{ion}(v)$ ضریب دریچه‌ای وابسته به ولتاژ^۵ و E_{ion} ولتاژ نرنست یا ولتاژ معکوس^۶ یون مربوطه است. مدار الکتریکی معادل روابط (۶) و (۷) برای حالتی که

^۷Formalism

^۸Voltage dependent gating variable

^۹Reversal voltage

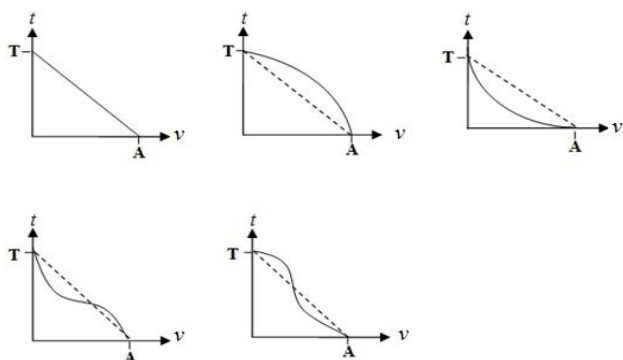
^۷activation

^۸inactivation

فرضیه: مشاهده‌ای را به صورت زیر در نظر بگیرید:

$$v(t) = Ae^{\frac{-t}{\tau(v)}} \quad (12)$$

با تعیین و تنظیم مدلی برای $\tau(v)$ ، می‌توان هر یک از طرح‌های زمانی شکل (۴) را برای $t(v)$ و در نتیجه برای معکوس آن، $v(t) = t^{-1}(v)$ ، ایجاد کرد.



شکل (۴) - طرح‌های گوناگون $t(v)$ که با تنظیم مدل $\tau(v)$ قابل شبیه‌سازی است.

در این تحقیق، تنظیم تابع $v(t)$ در معادله (۱۲) به وسیله تنظیم معکوس آن، $t(v)$ ، انجام می‌شود. در این راستا ابتدا، تئوری و ریاضیات لازم برای ارائه مدل $\tau(v)$ بیان می‌شوند و سپس مدل پیشنهادی به شکل یک قضیه معرفی می‌شود.

۲-۱- تئوری

لم ۱.۲: معادله (۱۲) ایجاب می‌کند که ثابت زمانی آن تابعی به صورت زیر باشد:

$$\tau(v) = t \left(\ln \frac{A}{v} \right)^{-1}$$

اثبات: با گرفتن لگاریتم (Ln) از هر دو طرف معادله (۱۲) و اندکی محاسبات جبری، این لم ثابت می‌شود.

لم ۲.۲: اگر $a + b + c = 1$ و

$$\tau(v) = T \left(1 - a \frac{v}{A} - b \frac{v^2}{A^2} - c \frac{v^3}{A^3} \right) \left(\ln \frac{A}{v} \right)^{-1}$$

باشد، آنگاه:

$$\lim_{v \rightarrow A} \tau(v) = T(1 + b + 3c)$$

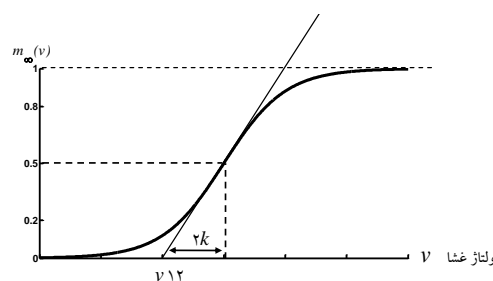
معادلات بیان‌کننده وابستگی سرعت و وضعیت دریچه به ولتاژ غشا اغلب به صورت زیر نوشته می‌شوند [۸]:

$$\dot{m}(v, t) = \frac{m(v, \infty) - m(v, t)}{\tau(v)} \quad (10)$$

$$m(v, \infty) = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{v_{1/2m} - v}{k_m}\right)} \quad (11)$$

منظور از $m(v, \infty)$ در معادله (۱۰)، وضعیت نهایی دریچه در ولتاژ v است. یافته‌های تجربی، وابستگی سرعت حرکت دسته‌ای از دریچه‌ها به ولتاژ غشا را نشان داده‌اند؛ [۱] به همین دلیل ثابت زمانی حرکت دریچه در معادله (۱۰)، به صورت $\tau(v)$ نشان داده شده است.

منظور از $v_{1/2m}$ در معادله (۱۱)، ولتاژی است که در آن دریچه تا نیمه باز می‌شود، یا به عبارت دیگر $m(v_{1/2m}, \infty) = 0.5$ است. k_m شیب منحنی $m(v, \infty)$ در نقطه $v_{1/2m}$ است که در دریچه‌های فعال‌کننده، مقداری مثبت و در دریچه‌های غیرفعال‌کننده، منفی است. در شکل (۳)، طرح کلی منحنی $m(v, \infty)$ در معادله (۱۱) برای یک دریچه فعال‌کننده رسم شده است.



شکل (۳) - طرح کلی منحنی $m(v, \infty)$ در معادله (۱۱) برای یک دریچه فعال‌کننده

با توجه به مطالب بالا و مقایسه معادله (۳) با (۹) و همچنین با الهام از رفتار وابسته به ولتاژ دریچه‌های یونی در نوروها، در این تحقیق مدلی برای ثابت زمانی ولتاژ غشا در سلول‌ها و نوروها ارائه شده است.

۲- مواد و روش‌ها

روش تحقیق در این مقاله با ارائه یک فرضیه، توضیح داده می‌شود. تئوری‌های مطرح شده در این بخش و نتایج به دست آمده در بخش نتایج، گواه بر درستی این فرضیه است.

اثبات: با محاسبه مشتق دوم t نسبت به v ، لم ۴.۲ اثبات می‌شود.

لم ۵.۲: اگر $t(v)$ تابعی نزولی، پیوسته و مشتق‌پذیر باشد، آنگاه داریم:

$$\frac{d^2 t}{dt^2} = -\left(\frac{dv}{dt}\right)^2 \cdot \frac{d^2 t}{dv^2}$$

اثبات: می‌دانیم $\frac{dt}{dv} \cdot \frac{dv}{dt} = 1$ ، بنابراین

$$\frac{d}{dv} \left(\frac{dt}{dv} \cdot \frac{dv}{dt} \right) = 0$$

$$\frac{d^2 t}{dv^2} \cdot \frac{dv}{dt} + \frac{dt}{dv} \cdot \frac{d}{dv} \left(\frac{dv}{dt} \right) = 0 \quad \text{یا}$$

$$\frac{d^2 t}{dv^2} \cdot \frac{dv}{dt} + \frac{dt}{dv} \cdot \frac{dt}{dv} \cdot \frac{d}{dt} \left(\frac{dv}{dt} \right) = 0$$

بنابراین:

$$\frac{d^2 t}{dv^2} \cdot \frac{dv}{dt} + \left(\frac{dt}{dv}\right)^2 \cdot \frac{d^2 v}{dt^2} = 0$$

از آنجایی که در هر یک از طرح‌های شکل (۴)، تابع $t(v)$

نزولی است؛ پس $\frac{dt}{dv} \neq 0$ خواهد بود و می‌توان نوشت:

$$\frac{d^2 t}{dv^2} \cdot \left(\frac{dv}{dt}\right)^2 + \frac{d^2 v}{dt^2} = 0 \quad \text{یا}$$

$$\frac{d^2 v}{dt^2} = -\left(\frac{dv}{dt}\right)^2 \cdot \frac{d^2 t}{dv^2}$$

یک نتیجه این لم آن است که نقطه عطف تابع $t(v)$ ، همان نقطه عطف تابع معکوس آن، $v(t)$ ، است.

قضیه ۱.۲:

تابع $t(v)$ با شرایط زیر را در نظر بگیرید:

$$t(v) = T \left(1 - a \frac{v}{A} - b \frac{v^2}{A^2} - c \frac{v^3}{A^3} \right) \quad (14)$$

$$a + b + c = 1, 0 < c < 1, T > 0, A > 0$$

برای این تابع داریم:

$$\frac{dt}{dv} = -\frac{T}{A} \left(a + 2b \frac{v}{A} + 3c \frac{v^2}{A^2} \right) \quad (15)$$

اثبات: اگر $\ln \frac{A}{v} = D$ باشد، آنگاه $\frac{v}{A} = e^{-D}$ است و می‌توان نوشت:

$$\tau(D) = \frac{T}{D} (1 - ae^{-D} - be^{-2D} - ce^{-3D})$$

سپس با استفاده از بسط سری تیلور e^{-D} ، به دست می‌آید:

$$\begin{aligned} \tau(D) = \frac{T}{D} & \left[1 - a \left(1 - D + \frac{D^2}{2!} - \frac{D^3}{3!} + \dots \right) \right. \\ & - b \left(1 - 2D + \frac{4D^2}{2!} - \frac{8D^3}{3!} + \dots \right) \\ & \left. - c \left(1 - 3D + \frac{9D^2}{2!} - \frac{27D^3}{3!} + \dots \right) \right] \end{aligned}$$

بنابراین:

$$\lim_{v \rightarrow A} \tau(v) = \lim_{D \rightarrow 0} \tau(D) = T(1 + b + 3c)$$

نتیجه مهم این لم آن است که در بازه $0 \leq v \leq A$ ، $0 \leq \tau(v) \leq T(1 + b + 3c)$ یعنی پیوسته و محدود است؛ یعنی $0 \leq \tau(v) \leq T(1 + b + 3c)$ است.

لم ۳.۲: اگر $a + b + c = 1$ و

$$t = T \left(1 - a \frac{v}{A} - b \frac{v^2}{A^2} - c \frac{v^3}{A^3} \right)$$

$$\left. \frac{dt}{dv} \right|_{v=0} = a \left(-\frac{T}{A} \right), \quad \left. \frac{dt}{dv} \right|_{v=A} = (1 + b + 3c) \left(-\frac{T}{A} \right)$$

اثبات: با محاسبه مشتق t نسبت به v به دست می‌آید:

$$\frac{dt}{dv} = T \left(\frac{-a}{A} - \frac{2b}{A^2} v - \frac{3c}{A^3} v^2 \right) \quad (13)$$

با قراردادن $v = 0$ و $v = A$ در رابطه بالا، لم ۳.۲ اثبات می‌شود.

لم ۴.۲: اگر $a + b + c = 1$ و اگر

$$t = T \left(1 - a \frac{v}{A} - b \frac{v^2}{A^2} - c \frac{v^3}{A^3} \right)$$

$$\frac{d^2 t}{dv^2} = \frac{2T}{A^2} \left(b + \frac{3c}{A} v \right)$$

قضیه ۲.۲:

در معادله (۱۲) و با استفاده از لم ۱.۲، $\tau(v) = t(\ln \frac{A}{v})^{-1}$ به دست می آید. اگر قرار دهیم:

$$t(v) = T \left(1 - a \frac{v}{A} - b \frac{v^r}{A^r} - c \frac{v^r}{A^r} \right) \quad (22)$$

$$a + b + c = 1$$

مدل $\tau(v)$ به صورت زیر به دست می آید:

$$\tau(v) = T \left(1 - a \frac{v}{A} - b \frac{v^r}{A^r} - c \frac{v^r}{A^r} \right) \left(\ln \frac{A}{v} \right)^{-1} \quad (23)$$

سپس با استفاده از مدل (۲۳) و تنظیم پارامترهای a, b, c می توان هر مورفولوژی دلخواه $t(v)$ در شکل (۴) را به شرح زیر به دست آورد:

الف) برای به دست آوردن مورفولوژی (الف) از شکل (۴)، پارامترهای مدل به صورت زیر انتخاب می شوند:

$$a + b + c = 1, \quad a = 1, \quad b = c = 0.$$

ب) برای به دست آوردن مورفولوژی (ب) و (پ) از شکل (۴)، پارامترهای مدل به صورت زیر انتخاب می شوند:

$$a + b + c = 1, \quad a, b \neq 0, \quad c = 0, \quad -1 \leq b \leq 1, \quad 0 \leq a \leq 2$$

پ) برای به دست آوردن مورفولوژی های (ت) یا (ث) از شکل (۴)، اگر فرض کنیم:

$$\left. \frac{dt}{dv} \right|_{v=0} = s_1 \left(-\frac{T}{A} \right), \quad \left. \frac{dt}{dv} \right|_{v=A} = s_r \left(-\frac{T}{A} \right)$$

آنگاه پارامترهای مدل به صورت زیر به دست می آید:

$$a + b + c = 1, \quad \begin{cases} a = s_1 \\ b = 3 - 2s_1 - s_r \\ c = s_1 + s_r - 2 \end{cases}$$

اثبات الف: با قراردادن $b = c = 0$ در (۲۳)، داریم:

$$\tau(v) = T \left(1 - a \frac{v}{A} \right) \frac{1}{\ln \frac{A}{v}}$$

که با توجه به لم ۱.۲، تابع $t(v)$ به صورت زیر نوشته می -

$$t(v) = T \left(1 - a \frac{v}{A} \right) \quad \text{شود:}$$

$$\frac{dt}{dv} = 0 \rightarrow \frac{v}{A} = \frac{-b \mp \sqrt{b^r - 3ac}}{3c} = \frac{-b \mp \sqrt{3ac \left(\frac{b^r}{3ac} - 1 \right)}}{3c} \quad (16)$$

$$\frac{d^2t}{dv^2} = -\frac{T}{A^r} (rb + 3c \frac{v}{A}) \quad (17)$$

$$\frac{d^2t}{dv^2} = 0 \rightarrow \frac{v}{A} = -\frac{b}{3c}$$

اگر داشته باشیم:

$$\left. \frac{dt}{dv} \right|_{v=0} < 0, \quad \left. \frac{dt}{dv} \right|_{v=A} < 0, \quad 0 \leq -\frac{b}{3c} \leq 1 \quad (18)$$

آنگاه $t(v)$ ماکزیمم و مینیموم ندارد و همواره نزولی است. اثبات: $c > 0$ است؛ از این رو طرح کلی تابع درجه سوم $t(v)$ مطابق یکی از شکل های (۷-الف) یا (۷-ب) خواهد بود. از (۱۷) و فرض (۱۸) نتیجه می شود که نقطه عطف، در بازه $0 \leq v \leq A$ بوده و $b < 0$ است و می توان نوشت:

$$0 \leq -\frac{b}{3c} \leq 1 \rightarrow 0 \leq \frac{(-b)}{3c} \times (-b) \leq 1 \times (-b) \rightarrow 0 \leq \frac{b^r}{3c} \leq -b \quad (19)$$

از (۱۸) و (۱۵)، نتیجه می شود که $a > 0$ است؛ پس می توان از (۱۹) نتیجه گرفت که:

$$0 \leq \frac{b^r}{3ac} \leq -\frac{b}{a} \quad (20)$$

در روابط (۱۴) می بینیم که $a + b + c = 1, 0 < c < 1$

پس (۲۰) را می توان به شکل زیر نوشت:

$$0 \leq \frac{b^r}{3ac} \leq -\frac{1-a-c}{a} \rightarrow 0 \leq \frac{b^r}{3ac} \leq 1 + \frac{c-1}{a} \rightarrow 0 \leq \frac{b^r}{3ac} \leq 1 \quad (21)$$

از (۱۶) و (۲۱) نتیجه می شود که تابع $t(v)$ ماکزیمم و مینیموم ندارد و با توجه به (۱۸)، طرح کلی آن مطابق شکل (۷-ب) بوده و نزولی است.

(۵) رسم شده است.

خوشبختانه در اینجا، تابع $t(v)$ در بازه $0 \leq v \leq A$ نزولی است؛ پس معکوس‌پذیر است و معکوس آن، یعنی $v(t)$ ، را نیز می‌توان به صورت زیر به دست آورد:

$$v(t) = -\frac{1}{a} \cdot \frac{A}{T} (t - T)$$

در جدول (۱)، نتایج قسمت الف این قضیه خلاصه شده‌اند.

در این حالت، $t(v)$ تابعی درجه یک است که اگر قرار دهیم $a=1$ ، معادله خطی با شیب ثابت $-\frac{T}{A}$ در بازه $0 \leq v \leq A$ ، مطابق با مورفولوژی شکل (۴-الف) به دست می‌آید. این طرح، یادآور مورفولوژی فاز ریپولاریزاسیون در پتانسیل عمل گره سینوسی دهلیزی [۹] است. نمونه‌ای از شکل کلی $t(v)$ به‌زای مقادیر دلخواهی از پارامترها در شکل

ردیف	جدول (۱)-خلاصه چگونگی به دست آوردن پارامترهای مدل $\tau(v)$ برای ایجاد مورفولوژی دلخواه $t(v)$ یا $v(t)$	
۱	نوع مورفولوژی	شکل (۴) الف
۲	ویژگی مورد علاقه	$\frac{dt}{dv} = -\frac{T}{A}$ for all $0 \leq v \leq A$
۳	مدل $\tau(v)$ در معادله (۱۲)	$\tau(v) = T \left(1 - a \frac{v}{A} \right) \frac{1}{\ln \frac{A}{v}}$, $a=1$
۴	$v(t)$ و $t(v)$	$t(v) = T \left(1 - a \frac{v}{A} \right)$, $v(t) = t^{-1}(v)$
۵	ویژگی برآورده شده	$\frac{dt}{dv} = -\frac{T}{A}$ for all $0 \leq v \leq A$
۶	محدودیت در تامین ویژگی؟ (معکوس پذیری $t(v)$)	خیر $t(v)$ همواره معکوس پذیر است
۷	پارامترها بر حسب ویژگی‌ها	$a=1$

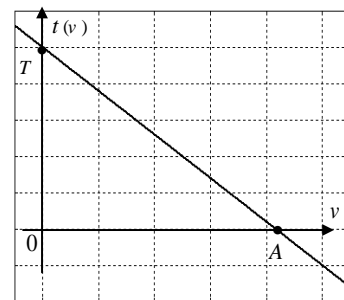
در این حالت، $t(v)$ تابعی مربعی است و شکل‌های کلی آن، که تحت تاثیر پارامترهای a و b هستند، در شکل (۶) رسم شده‌اند.

برای معکوس‌پذیر بودن $t(v)$ در بازه $0 \leq v \leq A$ و تضمین وجود $v(t)$ ، کافی است که $t(v)$ در بازه ذکر شده نزولی باشد. تنها یک شاخه منحنی $t(v)$ در هر یک از حالات شکل (۶) نزولی است؛ پس نزولی بودن $t(v)$ در ابتدا و انتهای

ناحیه پیوسته $0 \leq v \leq A$ ، یعنی شروط $\left. \frac{dt}{dv} \right|_{v=A} \leq 0$ و

$\left. \frac{dt}{dv} \right|_{v=0} \leq 0$ ، تضمین کننده نزولی بودن $t(v)$ در تمام

منطقه $0 \leq v \leq A$ است. در این صورت، $t(v)$ معکوس-پذیر بوده و با تنظیم $t(v)$ ، می‌توان معکوس آن، یعنی $v(t)$ ، را تنظیم کرد.



شکل (۵)- شکل کلی تابع درجه یک و مورفولوژی شکل ۴-الف

اثبات ب: در این حالت داریم:

$$\tau(v) = T \left(1 - a \frac{v}{A} - b \frac{v^2}{A^2} \right) \frac{1}{\ln \frac{A}{v}} \quad (24)$$

$$a + b = 1$$

که با توجه به لم ۱.۲، تابع $t(v)$ به صورت زیر خواهد شد:

$$t(v) = T \left(1 - a \frac{v}{A} - b \frac{v^2}{A^2} \right) \quad (25)$$

پس با استدلال بالا و استفاده از لم ۳.۲، باید داشته باشیم:

$$\left. \frac{dt}{dv} \right|_{v=A} = a \left(-\frac{T}{A} \right) \leq 0, \quad \left. \frac{dt}{dv} \right|_{v=A} = (1+b) \left(-\frac{T}{A} \right) \leq 0$$

که در نتیجه محدودۀ مقادیر قابل قبول برای پارامترها به دست می‌آید:

$$a+b+c=1, \quad 0 \leq a \leq 2, \quad -1 \leq b \leq 1 \quad (26)$$

اگر ویژگی‌های این مورفولوژی را به صورت زیر تعریف کنیم:

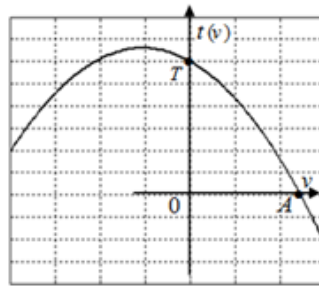
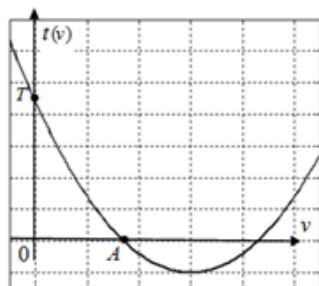
$$\left. \frac{dt}{dv} \right|_{v=0} = s_1 \left(-\frac{T}{A} \right), \quad \left. \frac{dt}{dv} \right|_{v=A} = s_r \left(-\frac{T}{A} \right) \quad (27)$$

آنگاه محدودۀ ویژگی‌های قابل مدل‌سازی به دست می‌آید:

$$0 \leq s_1 \leq 2, \quad 0 \leq s_r \leq 2, \quad s_1 + s_r = 2 \quad (28)$$

در این حالت، $\frac{d^2t}{dv^2} = 2b \left(-\frac{T}{A^2} \right)$. علامت b ، تقعر یا تحدب $t(v)$ را تعیین می‌کند؛ بنابراین می‌توان هر یک از مورفولوژی‌های (ب) و (پ) شکل (۴) را با رعایت معادله (۲۸) و تنظیم علامت b ، ایجاد کرد.

نتایج قسمت (ب) این قضیه در جدول (۲) خلاصه شده است.



الف

ب

شکل (۶) - شکل کلی تابع درجه دوم $t(v)$ در معادله (۲۵) و مورفولوژی شکل‌های (۴-ب و پ)

ردیف	جدول (۲) - خلاصه چگونگی به دست آوردن پارامترهای مدل $\tau(v)$ برای ایجاد مورفولوژی دلخواه $t(v)$ یا $v(t)$
۱	شکل (۴) ب یا پ نوع مورفولوژی
۲	ویژگی‌های مورد علاقه $\left. \frac{dt}{dv} \right _{v=0}$ and $\left. \frac{dt}{dv} \right _{v=A}$
۳	مدل $\tau(v)$ در معادله (۱۲) $\tau(v) = T \left(1 - a \frac{v}{A} - b \frac{v^r}{A^r} \right) \frac{1}{\ln \frac{A}{v}}, \quad a+b=1$
۴	مدل $t(v)$ و $v(t)$ $t(v) = T \left(1 - a \frac{v}{A} - b \frac{v^r}{A^r} \right), \quad a+b=1, \quad v(t) = t^{-1}(v)$
۵	ویژگی برآورده شده یکی از ویژگی‌های مورد علاقه را می‌توان برآورده ساخت: $\left. \frac{dt}{dv} \right _{v=0} = s_1 \left(-\frac{T}{A} \right)$ OR $\left. \frac{dt}{dv} \right _{v=A} = s_r \left(-\frac{T}{A} \right)$
۶	محدودیت در تامین ویژگی‌ها؟ معکوس پذیری $t(v)$ بله* $t(v)$ در شرایط زیر معکوس پذیر است: OR $0 \leq s_r \leq 2$ where $s_1 + s_r = 2, 0 \leq s_1 \leq 2$ * برای رفع محدودیت می‌توان از مدل درجه سوم $\tau(v)$ استفاده کرد.
۷	پارامترها برحسب ویژگی‌ها $a = s_1$ OR $b = s_r - 1$ where $a+b=1$

$$\tau(v) = T \left(1 - a \frac{v}{A} - b \frac{v^r}{A^r} - c \frac{v^r}{A^r} \right) \frac{1}{\ln \frac{A}{v}} \quad (29)$$

اثبات پ: در این حالت، داریم:

$$a+b+c=1$$

$$\left. \frac{dt}{dv} \right|_{v=0} = a \left(-\frac{T}{A} \right) = s_1 \left(-\frac{T}{A} \right), \quad 0 \leq s_1 \rightarrow a = s_1 \quad (31)$$

$$\left. \frac{dt}{dv} \right|_{v=A} = (1+b+c) \left(-\frac{T}{A} \right) = s_3 \left(-\frac{T}{A} \right), \quad 0 \leq s_3 \quad (32)$$

روابط بالا، دو شرط را برای تعیین پارامترها برحسب ویژگی‌ها ایجاد می‌کنند. با اعمال شرط سوم، $a+b+c=1$ ، و اندکی عملیات جبری، تمام پارامترها برحسب دو ویژگی مورد نظر به دست می‌آید:

$$a = s_1, \quad b = 3 - 2s_1 - s_3, \quad c = s_1 + s_3 - 2 \quad (33)$$

در این حالت برای نقطه عطف داریم:

$$\frac{d^2t}{dv^2} = 0 \rightarrow \frac{v}{A} = -\frac{b}{3c}, \quad -\frac{b}{3c} = s_2$$

که با توجه به معادلات (۳۳) داریم:

$$s_2 = -\frac{b}{3c} = \frac{-3 + 2s_1 + s_3}{3(s_1 + s_3 - 2)} \quad (34)$$

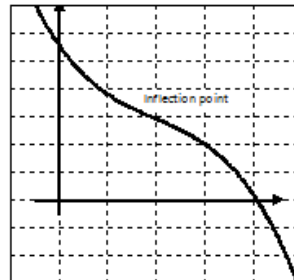
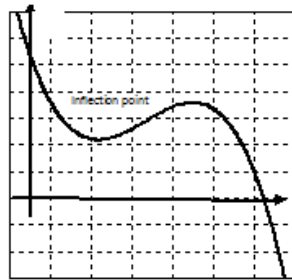
که لم ۱.۲، تابع $t(v)$ را به صورت زیر خواهد داد:

$$t(v) = T \left(1 - a \frac{v}{A} - b \frac{v^2}{A^2} - c \frac{v^3}{A^3} \right) \quad (30)$$

در اینجا، $t(v)$ تابعی درجه سوم است و شکل‌های کلی آن که تحت تاثیر علامت پارامتر c و مقادیر نسبی a, b, c می‌باشد، در شکل (۷) رسم شده است.

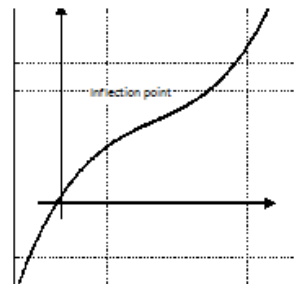
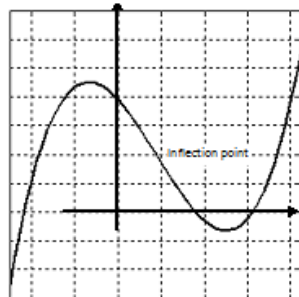
اگر $c > 0$ باشد، فقط طرح (ب) در شکل (۷) قابل قبول است. در زیر نشان خواهیم داد که می‌توان نقطه عطف را در بازه پیوسته $0 \leq v \leq A$ قرار داد و معکوس پذیر بودن $t(v)$ را نیز تضمین کرد. اگر $c < 0$ باشد، طرح (ت) از شکل (۷) قابل قبول است. برای این حالت نیز در زیر نشان خواهیم داد که نقطه عطف می‌تواند در بازه پیوسته $0 \leq v \leq A$ قرار داده شود و معکوس پذیر بودن $t(v)$ نیز تضمین شود.

حال ویژگی‌های s_1 و s_3 را این گونه تعریف می‌کنیم:



الف

ب



پ

ت

شکل (۷)- شکل کلی تابع درجه سوم $t(v)$ در معادله (۳۰) و مورفولوژی شکل‌های (ا-ت و ث)

با توجه به معادله (۳۳)، اگر $2 < s_1 + s_3 < 3$ باشد آنگاه $0 < c < 1$ قرار گیرد، باید $0 \leq v \leq A$ قرار گیرد، باید $0 < c < 1$ باشد و با توجه به

(۳۳)، باید $2 < s_1 + s_3 < 3$ انتخاب شود.

و مورفولوژی $t(v)$ مطابق طرح (ب) در شکل (۷) است. در اینجا با توجه به قضیه ۱-۲، برای اینکه نقطه عطف در بازه

اگر دو طرف نامعادلات بالا را با هم جمع کنیم، خواهیم دید که برقراری همزمان این دو نامعادله به شرط $s_1 + s_2 < 2$ منجر می‌شود که پیش از این برقرار بوده است؛ پس، یکی از دو نامعادله (۳۶) برای قرارگیری نقطه عطف در بازه $0 \leq v \leq A$ کفایت می‌کند و برای سهولت، شرط $2s_1 + s_2 \leq 3$ را در نظر می‌گیریم.

در نتیجه نامعادلات زیر به دست می‌آیند:

$$\begin{cases} 0 < s_1 + s_2 < 2 \\ 0 < 2s_1 + s_2 \leq 3 \end{cases} \quad (37)$$

در جدول (۳)، نتایج قسمت پ این قضیه خلاصه شده است.

با توجه به معادله (۳۳)، اگر $s_1 + s_2 < 2$ باشد آنگاه $c < 0$ و با توجه به روابط (۲۹) و (۳۰)، مورفولوژی $t(v)$ مطابق طرح (ت) در شکل (۷) است؛ بنابراین $t(v)$ در بازه $0 \leq v \leq A$ نزولی و معکوس‌پذیر است. در این حال برای اینکه نقطه عطف در بازه $0 \leq v \leq A$ قرار گیرد، باید داشته باشیم:

$$0 \leq s_2 \leq 1$$

که با توجه به (۳۴) باید:

$$0 \leq \frac{-3 + 2s_1 + s_2}{3(s_1 + s_2 - 2)} \leq 1 \quad (35)$$

برای برقراری نامعادله (۳۵)، باید شروط زیر برقرار باشد:

$$\begin{cases} 2s_1 + s_2 \leq 3 \\ -3 + 2s_1 + s_2 > 3s_1 + 3s_2 - 6 \end{cases} \quad (36)$$

ردیف	جدول (۳)-خلاصه چگونگی به دست آوردن پارامترهای مدل $\tau(v)$ برای ایجاد مورفولوژی دلخواه $t(v)$ یا $v(t)$	
۱	نوع مورفولوژی	شکل (۴) ت یا ث
۲	ویژگی‌های مورد علاقه	$\frac{dt}{dv} \Big _{v=0}$ and $\frac{dt}{dv} \Big _{v=A}$ and (inflection point) $\frac{d^2t}{dv^2} = 0$.
۳	مدل $\tau(v)$ در معادله (۱۲)	$\tau(v) = T \left(1 - a \frac{v}{A} - b \frac{v^r}{A^r} - c \frac{v^r}{A^r} \right) \left(\ln \frac{A}{v} \right)^{-1}$, $a + b + c = 1$
۴	مدل $v(t)$ و $t(v)$	$t(v) = T \left(1 - a \frac{v}{A} - b \frac{v^r}{A^r} - c \frac{v^r}{A^r} \right)$, $v(t) = t^{-1}(v)$
۵	ویژگی‌های استفاده شده برای به دست آوردن پارامترها.	$\frac{dt}{dv} \Big _{v=0} = s_1 \left(-\frac{T}{A} \right)$ and $\frac{dt}{dv} \Big _{v=A} = s_2 \left(-\frac{T}{A} \right)$
۶	محدودیت در تامین ویژگی‌ها؟ معکوس‌پذیری $t(v)$ و تامین نقطه عطف	بله در شرایط زیر، $t(v)$ معکوس‌پذیر و نقطه عطف در بازه $0 \leq v \leq A$ قرار دارد: شکل (۴) ت: $2 < s_1 + s_2 < 3$ شکل (۴) ث: $0 < 2s_1 + s_2 < 3$ و $0 < s_1 + s_2 < 2$ در هر دو حالت، نقطه عطف از معادله زیر به دست می‌آید: $s_2 = \frac{-3 + 2s_1 + s_2}{3(s_1 + s_2 - 2)} \frac{d^2t}{dv^2} = 0 \rightarrow \frac{v}{A} = s_2$
۷	پارامترها بر حسب ویژگی‌ها	$a = s_1$, $b = 3 - 2s_1 - s_2$, $c = s_1 + s_2 - 2$

۳-نتایج

در این قسمت با ارائه چندین شبیه‌سازی و مقایسه نتایج، مدل پیشنهادی اعتبارسنجی می‌شود.

۳-۱- سلول عضله بطنی

نمونه‌ای از پتانسیل عمل (AP) در یک سلول عضله بطنی در شکل (۸-الف) نشان داده شده است در این مدل، از پنج ثابت زمانی پیوسته معادل در فاز کفه استفاده شده است [۲]. همان-طور که در شکل ملاحظه می‌شود، طرح فاز کفه در این سلول (ناحیه خاکستری رنگ در شکل) شبیه به شکل (۴-ب)

است؛ بنابراین برای شبیه‌سازی این طرح باید از مدل ارائه شده در بند (ب) قضیه ۲-۲ یا در بند (پ) قضیه ۲-۲ (بدون در نظر گرفتن نقطه عطف) استفاده شود. نتیجه شبیه‌سازی در شکل (۸-ب) و طرح $\tau(v)$ در شکل (۸-پ) نشان داده شده است که در آن، استفاده از بند (ب) قضیه ۲-۲ با $2D$ function و بند (پ) قضیه ۲-۲ با $3D$ function مشخص شده است. مقادیر پارامترها و ویژگی‌ها برای اعتبارسنجی مدل پیشنهادی در جدول (۴) خلاصه شده‌اند. ملاحظه می‌شود که مدل ارائه شده به خوبی قادر به شبیه‌سازی پدیده مورد نظر است.

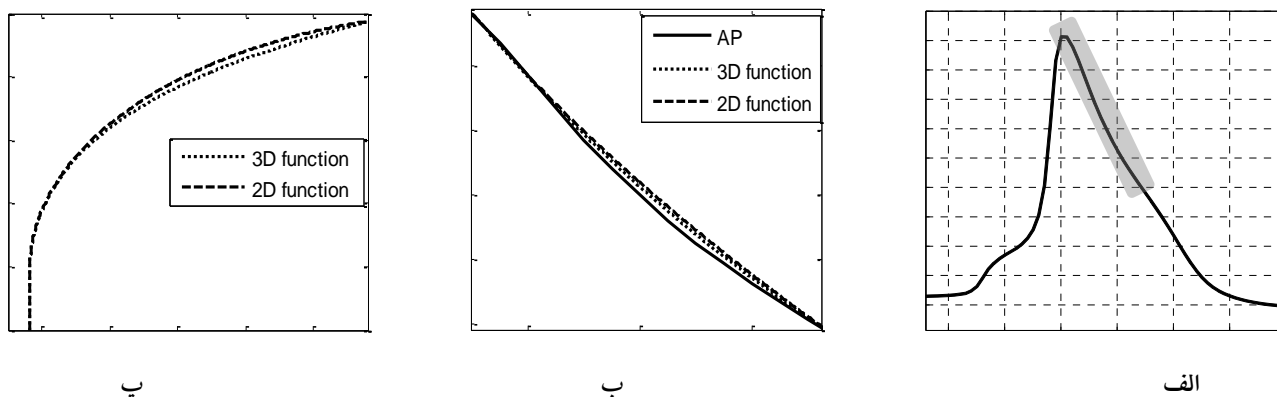
جدول (۴)- نتایج حاصل از شبیه‌سازی ثابت زمانی پتانسیل عمل در سلول عضله بطنی					
نوع سلول	مدل مورفولوژی	ویژگی‌ها	نتیجه شبیه‌سازی	درصد خطا	مقادیر پارامترها
سلول عضله بطنی	شکل (۴-ب)	$s_1 = 0/4292$ $s_3 = 1/8123$	$s_1 = 0/4292$	۰%	$a = 0/4292$
			$s_3 = 1/5708$	-۱۳%	$b = 0/5708$
			$s_1 = 0/1877$	-۵۶%	$a = 0/1877$
			$s_3 = 1/8123$	۰%	$b = 0/8123$
			$s_1 = 0/4292$	۰%	$a = 0/4292$
			$s_3 = 1/8123$	۰%	$b = 0/3293$ $c = 0/2415$

۳-۲- نرون لایه پنجم سلول هرمی^۹

در شکل (۹-الف)، نمونه‌ای از پتانسیل عمل یک نرون لایه پنجم سلول هرمی مشاهده می‌شود. در این مدل، از دو ثابت زمانی پیوسته و یک ثابت زمانی گسسته در فاز کفه استفاده شده است [۳]. همان‌طور که در شکل ملاحظه می‌شود، طرح سیر زمانی قسمت اصلی پتانسیل عمل در این سلول شبیه به شکل (۴-پ) است؛ بنابراین برای شبیه‌سازی این طرح باید از مدل ارائه شده در بند (ب یا پ) قضیه ۲-۲ استفاده شود.

نتیجه شبیه‌سازی در شکل (۹-ب) و طرح $\tau(v)$ در شکل (۹-پ) آ که در آن، استفاده از بند (ب) قضیه ۲-۲ با $2D$ function و بند (پ) قضیه ۲-۲ با $3D$ function مشخص شده است. مقادیر پارامترها و ویژگی‌ها برای اعتبارسنجی مدل پیشنهادی در جدول (۵) خلاصه شده‌اند. ملاحظه می‌شود که مدل ارائه شده به خوبی قادر به شبیه‌سازی پدیده مورد نظر است.

^۹ Layer 5 Pyramidal Cell



شکل (۹-الف) پتانسیل عمل نرون لایه پنجم سلول هرمی [۳] (ب) ولتاژ برحسب زمان در فاز کفه (پ) ثابت زمانی طراحی شده برحسب ولتاژ

جدول (۵)- نتایج حاصل از شبیه سازی ثابت زمانی پتانسیل عمل در نرون لایه پنجم سلول هرمی

نوع سلول	مدل مورفولوژی	ویژگی‌ها	نتیجه شبیه سازی	درصد خطا	مقادیر پارامترها
نرون لایه پنجم سلول هرمی	شکل (۴-پ)	$s_1 = 1/35$ $s_r = 0/75$	$s_1 = 1/35$	۰٪	$a = 1/35$ $b = -0/45$ $c = 0/1$
			$s_1 = 1/25$ $s_r = 0/75$	-۷٪ ۰٪	$a = 1/25$ $b = -0/25$ $c = 0$
			$s_1 = 1/35$ $s_r = 0/65$	۰٪ -۱۳٪	$a = 1/35$ $b = -0/35$ $c = 0$

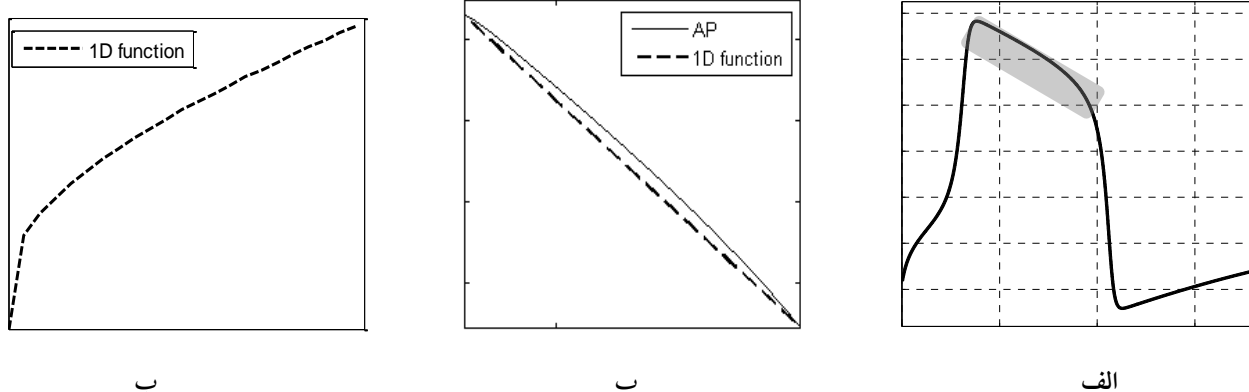
۳-۳- مدل FHN2

یک مدل رفتاری برای سیستم‌های تحریک‌پذیر، مانند نرون-ها، است [۱۰]. نمونه‌ای از پتانسیل عمل در این مدل در شکل (۱۰-الف) نشان داده شده است. ملاحظه می‌شود که طرح فاز کفه در این مدل شبیه به شکل (۴-الف) است؛ بنابراین باید برای شبیه‌سازی آن از مدل ارائه‌شده در بند (الف) قضیه

۲-۲ استفاده شود. نتیجه شبیه‌سازی در شکل (۱۰-ب) و طرح $\tau(v)$ در شکل (۱۰-پ) ارائه شده‌اند. مقادیر پارامترها و ویژگی‌ها در جدول (۶) خلاصه شده‌اند. ملاحظه می‌شود که مدل ارائه‌شده به‌خوبی قادر به شبیه‌سازی پدیده موردنظر است.

جدول (۶)- نتایج حاصل از شبیه‌سازی ثابت زمانی پتانسیل عمل در مدل FHN

نوع سلول یا نرون	مدل مورفولوژی	ویژگی‌ها	نتیجه شبیه‌سازی	درصد خطا	مقادیر پارامترها
مدل FHN	شکل (۴-الف)	$s_1 = 1$ $s_r = 1$	$s_1 = 1$ $s_r = 1$	۰٪ ۰٪	$a = 1$ $b = 0$ $c = 0$



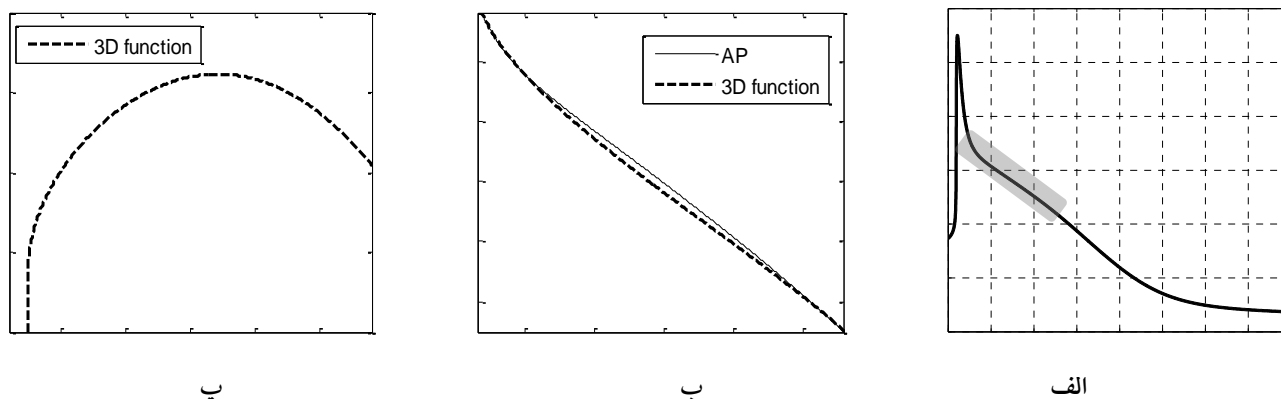
شکل (۱۰-الف) پاسخ مدل FHN به تحریکی مناسب برحسب زمان [۱۰] (ب) ولتاژ برحسب زمان در فاز کفه پ) ثابت زمانی طراحی شده برحسب ولتاژ

۳-۴- سلول عضله دهلیزی

مدل ارائه‌شده در بند (پ) قضیه ۲-۲ استفاده شود. نتیجه شبیه‌سازی در شکل (۱۱-ب) و طرح $\tau(v)$ در شکل (۱۱-پ) نشان‌داده شده است. مقادیر پارامترها و ویژگی‌ها در جدول (۷) خلاصه شده اند. ملاحظه می‌شود که مدل ارائه‌شده به‌خوبی قادر به شبیه‌سازی پدیده مورد نظر است.

در شکل (۱۱-الف)، نمونه‌ای از پتانسیل عمل در یک سلول عضله دهلیزی نشان‌داده شده است. در این مدل، از چهار ثابت زمانی پیوسته در فاز کفه استفاده شده است [۴] همانطور که در شکل ملاحظه می‌شود، طرح فاز کفه در این سلول (ناحیه خاکستری رنگ در شکل) شبیه به شکل (۴-ث) است؛ بنابراین باید برای شبیه‌سازی این طرح از

جدول (۷) - نتایج حاصل از شبیه‌سازی ثابت زمانی پتانسیل عمل در سلول عضله دهلیزی					
نوع سلول یا نرون	مدل مورفولوژی	ویژگی‌ها	نتیجه شبیه‌سازی	درصد خطا	مقادیر پارامترها
عضله دهلیزی	شکل (۴-ث)	$s_1 = 0/989$	$s_1 = 0/989$	۰٪	$a = 0/989$
		$s_2 = 0/387$	$s_2 = 0/387$	۰٪	$b = 0/624$ $c = -0/613$



شکل (۱۱-الف) پتانسیل عمل سلول عضله دهلیزی [۴] (ب) ولتاژ برحسب زمان در فاز کفه پ) ثابت زمانی طراحی شده برحسب ولتاژ

۴- بحث

$$\tau(v) = T \left(p - a \frac{v}{A} - b \frac{v^2}{A^2} - c \frac{v^3}{A^3} \right) \left(\ln \frac{A}{v} \right)^{-1}$$

$$a + b + c = p$$

در این حالت، نه تنها مقدار ثابت زمانی در محدوده $0 \leq \tau(v) \leq T(p + b + 2c)$ قرار می‌گیرد بلکه مقادیر دلخواه v_1, v_2 را نیز می‌توان برای شکل‌های (۴-الف) تا (۴-ث) تنظیم کرد.

برای شبیه‌سازی شکل‌های (۴-ب) و (۴-پ) می‌توان به‌جای مدل درجه دوم از مدل درجه سوم $\tau(v)$ استفاده کرد و هر دو ویژگی مورد نظر را تامین کرد؛ از این رو در قسمت ۳-۱ نتایج، همین کار را کرده‌ایم.

در این تحقیق، تابع $\tau(v)$ حداکثر درجه سه در نظر گرفته شده است؛ بنابراین برای شبیه‌سازی طرح‌هایی مانند شکل‌های (۴-ت) و (۴-ث)، همان‌طور که دیدیم، تنها می‌توان دو ویژگی از سه ویژگی را برآورده کرد. البته برای مدل‌سازی بعضی از

رفتارهای نوروها، ویژگی $\left. \frac{dt}{dv} \right|_{v=A}$ چندان مورد نظر نیست

و دو ویژگی $\left. \frac{dt}{dv} \right|_{v=0}$ و نقطه عطف کفایت می‌کند.

نویسندگان برای حل این مشکل، مدل درجه چهارم $\tau(v)$ را در دست بررسی دارند.

با توجه به آنچه که در قسمت‌های قبلی بیان و اثبات شد، بدیهی است که مدل ارائه شده می‌تواند هم برای سیستم‌های زیستی و هم شبیه‌سازی ثابت زمانی در هر سیستم فیزیکی دیگر به‌کار رود.

در متون الکتروفیزیولوژی، رپولاریزاسیون به فازی از پتانسیل عمل گفته می‌شود که در آن، پتانسیل غشا، $v(t)$ ، از مقدار بیشینه (تحریک‌شده) شروع به کاهش به سوی استراحت می‌کند؛ بنابراین در نظر گرفتن مدلی نزولی برای آن طبق معادله (۱)، قابل توجیه است. در این تحقیق، با توجه به حقیقت وجود خاصیت دریچه - ولتاژی در غشای سلولی، معادله (۱) به معادله (۱۲) ارتقا یافته و نشان داده شده است که می‌توان بسیاری از طرح‌های پتانسیل عمل در فاز رپولاریزاسیون در سلول‌ها و نوروها را با مدل پیشنهادی برای $\tau(v)$ شبیه‌سازی کرد. در حالی که مدل پیشنهادی، پیوسته و تحلیلی بوده و از این نظر با واقعیات الکتروفیزیولوژیک سازگار است. در جدول (۸)، ویژگی‌های مدل پیشنهادی با چندین مدل دیگر مقایسه شده است.

جدول (۸): مقایسه و ارزشیابی مدل پیشنهادی با چندین مدل دیگر

نام مدل	تعداد ثابت زمانی در فاز کفه	گسستگی ثابت زمانی	سازگاری الکتروفیزیولوژیکی
Noble-2000 [6]	۵	ندارد	دارد
Layer 5 pyramidal [3]	۳	دارد	ندارد
FHN [10]	ثابت زمانی صریح ندارد	ندارد	ندارد
Nygren- atrial cell [4]	۴	ندارد	دارد
Bueno [5]	۳	دارد	ندارد
مدل پیشنهادی	۱	ندارد	دارد

شرط $a + b + c = 1$ در پارامترهای مدل $\tau(v)$ برای تضمین محدودیت مقدار ثابت زمانی در حوزه تغییرات $0 \leq v \leq A$ وجود دارد و بخش روش در این مقاله، با این شرط نوشته شده است؛ اما در عمل، می‌توان مدل $\tau(v)$ را به صورت زیر بیان کرد:

۵- مراجع

- [1] K. H. W. J. Ten Tusscher, et al., "A model for human ventricular tissue," *AJP-Heart Circ. Physiol.*, vol. 286, no. 4, pp.H1573-H1589, Apr, 2004.
- [2] D. Noble, Y. Rudy, "Models of cardiac ventricular action potentials: iterative interaction between experiment and simulation," *Proc. Roy. Soc.*

- [7] G. S. Yi, et al., "Biophysical Insights into How Spike Threshold Depends on the Rate of Membrane Potential Depolarization in Type I and Type II Neurons," *PloS one*, vol. 10, no. 6, e0130250, Jun, 2015.
- [8] R. L. Winslow, et al., "Mechanisms of altered excitation-contraction coupling in canine tachycardia-induced heart failure, II model studies," *Circ. Res.*, vol. 84, no. 5, pp.571-586, Mar, 1999.
- [9] D. Noble, S. J. Noble, "A Model of sino-atrial node electrical activity based on a modification of the DiFrancesco-Noble (1984) equations," *Proc. Roy. Soc. Lond. B Bio*, vol. 222, no. 1228, pp.295-304, Feb, 1984.
- [10] R. FitzHugh, "Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane," *Biophys. J. Comput. Biol.*, vol. 1, no. 6, pp. 445-466, Jul, 1961.
- [3] A. S. Shai, "Physiology of Layer 5 Pyramidal Neurons in Mouse Primary Visual Cortex: Coincidence Detection through Bursting," *PLoS Comput. Biol.*, vol. 11, no. 3, e1004090, Mar, 2015.
- [4] A. Nygren, et al., "Mathematical model of an adult human atrial cell the role of k^+ currents in repolarization," *Circ. Res.*, vol. 82, no. 1, pp. 63-81, 1998.
- [5] A. Bueno-Orovio, et al., "Minimal model for human ventricular action potentials in tissue," *J. Theor. Biol.*, vol. 253, no. 3, pp. 544-560, 2008.
- [6] A. L. Hodgkin, A. F. Huxley, "Propagation of electrical signals along giant nerve fibres," *P. Roy. Soc. Lond. B Bio*, vol. 140, no. 899, pp.177-183, Oct, 1952.