

Controlling the pathological activity of parkinsonian basal nuclei with the basal ganglia network model under light stimulation in the three-state, four-state channelrhodopsin, and three-state halorhodopsin optogenetic models

Nazlar Ghasemzadeh¹, Fereidoun Nowshiravan Rahatabad^{1*}, Siamak Haghypour²,
Shabnam Andalibi Miandoab^{3,4}, Keivan Maghooli¹

¹Department of Biomedical Engineering, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

²Department of Biomedical Engineering, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran

³Department of Electrical Engineering, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran

⁴Biophotonic Research Center, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran

ARTICLE INFO

Article History:

Received: 3 Sep 2023

Accepted: 18 Oct 2023

ePublished: 20 Jul 2024

Keywords:

- Parkinson's Disease
- Optogenetic Stimulation
- BG Network Model

Abstract

Background. Parkinson's disease (PD) is a neurological disorder caused by the dysfunction of the basal nuclei, especially the substantia nigra, and a decrease in dopamine levels in the neural circuits of this part. In this paper, to investigate the effects of optogenetic stimulation on parkinsonian nervous systems, a complete model of basal ganglia (BG, including subthalamic nucleus [STN], globus pallidus interna [GPi], globus pallidus externa [GPe], and thalamus [TH] neurons) was first selected to simulate the neurons of the basal nuclei and was developed for PD using three- and four-state optogenetic stimulation.

Methods. For this purpose, channelrhodopsin-2 (ChETA), ChRwt, and halorhodopsin (NpHR) opsins were evaluated in three-state and four-state stimulation modes, and different stimulation conditions according to different parameters in the BG model were taken into consideration.

Results. To verify the developed model, the obtained results were compared with the results of experimental studies. The amount of compliance for different stimulation conditions and various genes underwent investigation. The value of the error index was calculated to evaluate the performance of the BG model for each gene in three- and four-state stimulation conditions with different values of basic parameters, and the stimulation conditions that created the error index equal to zero were introduced as optimal conditions. Based on the results, the frequencies of 20 Hz and 200 Hz in the four-state ChRwt model and the frequency of 80 Hz in the three-state ChETA model have been suggested as optimal genes, frequencies, and models.

Conclusion. The response of GPe neurons was consistent with the experimental results, and the response of other neurons was also similar to the response of GPe neurons. In optimal conditions, STN and GPe neurons could provide excitatory input and appropriate inhibitory input to GPi, respectively, and GPi neurons could provide appropriate inhibitory input to TH, and as a result, its function improved and the pathological effects of PD disappeared.

Practical Implications. In this research, it has been attempted to improve the function of the basal nuclei of the brain by using optogenetic stimulation and the elimination of the pathological symptoms of PD.

How to cite this article: Ghasemzadeh N, Nowshiravan Rahatabad F, Haghypour S, Andalibi Miandoab Sh, Maghooli K. Controlling the Pathological Activity of Parkinsonian Basal Nuclei With the Basal Ganglia Network Model Under Light Stimulation in the Three-state, Four-state Channelrhodopsin, and Three-state Halorhodopsin Optogenetic Models. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2024;46(3):275-293. doi: 10.34172/mj.2024.033. Persian.

*Corresponding author; Email: nowshiravan@srbiau.ac.ir

© 2024 The Authors. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution CC BY 4.0 License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Extended Abstract

Background

Parkinson's disease (PD) is a neurological disorder caused by the dysfunction of the basal nuclei, especially the substantia nigra, and a decrease in dopamine levels in the neural circuits of this part. Basal nuclei are the subcortical structures of the brain and consist of the subthalamic nucleus (STN), globus pallidus interna (GPi), globus pallidus externa (GPe), and thalamus (TH) that has an important role in the dynamic system. In general, the use of drug therapy, electrical stimulation, and optogenetic stimulation is proposed for the treatment of PD. Compared to electrical methods and drug treatment, optogenetic light stimulation methods are suitable tools in neuroscience studies due to their higher speed and precision and less damage. In nervous systems, the nerve impulse is generated and transmitted by using a series of ion channels in the nerve cell and changing the concentration of ions inside and outside the nerve cell.

Methods

In this paper, to achieve good results, it was attempted to consider a computational modeling method including all the effective parts related to the neurons of the basal nuclei of the brain from the pathological effects of PD, so that we can investigate the effects on the responses of different neurons by applying optogenetic stimulation in different conditions, simulating the desired model, and controlling PD in the best way. To achieve this goal, it was attempted to consider a complete basal ganglia-thalamus (BG-TH) network model to simulate the neurons of the basal nuclei nervous system, so that it includes all the effective parts, such as TH, GPi, GPe, and STN neurons with different connections; hence, the study results are closest to experimental and clinical studies, and the effect of different parts can be evaluated. The ability to achieve optimal conditions requires conditions in which STN and GPe neurons apply the excitatory input and the appropriate inhibitory input to the GPi neurons, respectively, and the GPi neurons can apply

the appropriate inhibitory input to the TH neurons, leading to the improvement of their performance and the disappearance of the pathological effects of PD. Finally, it can also examine their strengths and weaknesses by changing and choosing the types of opsins and protein channels on the BG model of three-state and four-state optogenetic stimulation and comparing the results. In previous works, one feature was used for stimulation, while in this paper, it has been attempted to provide optimal light stimulation by introducing appropriate protein channels and applying different features. In the proposed modeling for the optogenetic stimulation of Parkinsonian nervous systems, most of the simple models that include all the effective nerve parts have not been proposed so far. For this purpose, it has been attempted to choose the complete BG model to simulate the neurons of the basal nuclei of the brain so that the results of the studies are the closest to the experimental and clinical studies and the effects of different parts can be evaluated.

Then, the effects of PD on the nervous system have been developed in the BG model. In the considered model, different opsins of channelrhodopsin-2 (ChETA and ChRwt) and halorhodopsin (NpHR) have been analyzed in the form of the effects of three-state and four-state optogenetic stimulation in PD, along with studying the response of all neurons in the BG network model to different optogenetic stimulations.

Results

To verify the developed model, the obtained results were compared with those of experimental studies. The amount of compliance for various stimulation conditions and different genes was investigated. In this way, first, the stimulation conditions were considered similar to the conditions in the experimental studies, and the results obtained for the BG model were compared with the existing experimental results. Next, the effect of the basic parameters on the introduced models was studied by selecting the conditions that were closest to the

experimental results. The basic parameters that were evaluated in the improvement of PD in this paper included the selection of appropriate opsin and effective stimulation conditions. For this purpose, ChETA, ChRwt, and NpHR opsins and proteins were examined in three-state and four-state stimulation modes. Further, stimulation conditions, including frequency (f), number of pulses (ns), pulse width (t_{on}), and intensity of stimulation light (A), were taken into consideration. The range of changes in the basic parameters was selected from the ranges used in experimental studies so that they are comparable within the specified range. Considering that opsins may experience reaction fatigue and lose their effectiveness with prolonged stimulation, and as a result, their performance deteriorates, both long and short stimulation were studied in the BG model with different basic parameters for the NpHR opsin, and suitable conditions were introduced for it. To evaluate the performance of the BG model for each gene in three- and four-state stimulation conditions with different values of basic parameters, the value of the error index was estimated, and the stimulation

conditions creating the error index equal to zero were introduced as optimal conditions. Based on the results, the frequencies of 20 Hz and 200 Hz in the four-state ChRwt model and the frequency of 80 Hz in the three-state ChETA model were presented as optimal genes, frequencies, and models.

Conclusion

STN neurons and GPe neurons could provide excitatory input and appropriate inhibitory input to GPi neurons, respectively, in optimal conditions. Furthermore, GPi neurons could provide appropriate inhibitory input to TH neurons. Accordingly, its function improved, and the pathological impacts of PD disappeared. Based on the comparisons, the response of GPe neurons was in line with the experimental results, and that of other neurons was consistent with the response of GPe neurons. Moreover, the frequencies of 20 Hz and 200 Hz in the four-mode ChRwt model and the frequency of 80 Hz in the three-mode ChETA model are suggested as optimal genes, frequencies, and models.

کنترل فعالیت پاتولوژیکی هسته‌های قاعده‌ای پارکینسونی با شبکه BG تحت تحریک نوری در مدل اپتوژنتیک سه حالته و چهار حالته ChR2 و سه حالته NpHR

نازلار قاسم زاده^۱، فریدون نوشیروان راحت آباد^{۱*}، سیامک حق پور^۲، شبنم عندیلی میان‌دوآب^۳، کیوان معقولی^۴

^۱گروه مهندسی پزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
^۲گروه مهندسی پزشکی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران
^۳گروه مهندسی برق، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران
^۴مرکز تحقیقات بیوفتونیک، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران

چکیده

زمینه. بیماری پارکینسون یک اختلال عصبی است که در اثر اختلال در عملکرد هسته‌های قاعده‌ای و به‌ویژه جسم سیاه و کاهش سطوح دوپامین در مدارهای عصبی این بخش ایجاد می‌شود.
روش کار. در این مقاله برای بررسی تاثیر تحریک اپتوژنتیک در سیستم‌های عصبی پارکینسونی برای اولین بار مدل کامل BG (شامل تمامی نورون‌های موثر) برای شبیه‌سازی نورون‌های هسته‌های قاعده‌ای انتخاب شده و برای بیماری پارکینسون و اعمال تحریک اپتوژنتیک سه و چهار حالته توسعه داده شده‌است. برای این منظور، اپسین‌های ChR2، ChETA و NpHR به دو حالت تحریک سه و چهار حالته و شرایط تحریک مختلف به ازای پارامترهای مختلف در مدل BG مورد بررسی قرار گرفته‌است.
یافته‌ها. برای راستی آزمایشی مدل توسعه‌یافته، نتایج به دست آمده با نتایج مطالعات آزمایشگاهی مقایسه شده‌است. میزان مطابقت به ازای شرایط مختلف تحریک و ژن‌های مختلف مورد بررسی قرار گرفته‌است. برای ارزیابی عملکرد مدل BG برای هر ژن در شرایط تحریک سه و چهار حالته با مقادیر مختلف پارامترها شاخص خطا محاسبه شده و شرایط تحریکی که شاخص خطا برابر با صفر را ایجاد کرده‌اند به عنوان شرایط بهینه معرفی شده‌است. براساس نتایج بدست آمده، فرکانس‌های ۲۰ و ۲۰۰ هرتز در مدل چهار حالته ChR2 و فرکانس ۸۰ هرتز در مدل سه حالته ChETA به عنوان ژن‌ها، فرکانس‌ها و مدل‌های بهینه معرفی شده‌اند.
نتیجه‌گیری. پاسخ نورون‌های GPe با نتایج آزمایشگاهی مطابقت داشته و پاسخ دیگر نورون‌ها نیز مشابه با پاسخ نورون‌های GPe می‌باشد. در شرایط بهینه، نورون‌های STN ورودی تحریکی و نورون‌های GPe ورودی مهاری مناسب به GPI اعمال می‌کنند و نورون‌های GPI قادر به اعمال ورودی مهاری مناسب به TH شده و در نتیجه عملکرد آن بهبود یافته و اثرات پاتولوژیکی بیماری پارکینسون از بین می‌رود.
پیامدهای عملی. در این پژوهش سعی شده‌است که با تحریک اپتوژنتیک با انتخاب اپسین‌های مناسب عملکرد هسته‌های قاعده‌ای را بهبود داده و علائم پاتولوژیکی بیماری پارکینسون را از بین برد.

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۲/۶/۱۲
پذیرش: ۱۴۰۲/۷/۲۶
انتشار برخط: ۱۴۰۳/۴/۳۰

کلیدواژه‌ها:

- بیماری پارکینسون
- تحریک اپتوژنتیک
- مدل شبکه عقده‌های قاعده‌ای

مقدمه

ساختارهای زیرقشری از مغز هست که شامل نورون‌های ساب‌تالامیک نوکلئوس (Subthalamic nucleus, STN)، گلوبوس پالیدوس داخلی (Globus Pallidus interna, GPi)، گلوبوس پالیدوس خارجی (Globus Pallidus externa, GPe) و تالاموس (Thalamus, TH) است که نقش مهمی در سیستم حرکتی

بیماری پارکینسون یک ناهنجاری حرکتی است که توسط تخریب نورونی^۱، نورون‌های دوپامین هسته‌های قاعده‌ای (Basal Nuclei, BN) در بخش ساب‌تالامیا نیگرا پارس کامپکتا (Substantia nigra pars compacta, SNc) و ناحیه ونترال تگمنتال (Ventral Tegmental Area, VTA) مشخص می‌گردد.^۳ هسته‌های قاعده‌ای

*نویسنده مسؤول؛ ایمیل: nowshiravan@srbiau.ac.ir

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کپی‌رایت کامنز 4.0 (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

دارند.^{۶،۷،۸،۹} در حالت کلی برای درمان بیماری پارکینسون استفاده از درمان دارویی، تحریک الکتریکی و تحریک اپتوژنتیک مطرح می-شود. روش‌های تحریک نوری اپتوژنتیک در مقایسه با روش‌های الکتریکی و درمان دارویی به دلیل برخورداری از سرعت و دقت بالاتر و آسیب‌رسانی کمتر، ابزار مناسبی در مطالعات علوم اعصاب هستند.^۶ در سیستم‌های عصبی، تولید و انتقال پیام‌های عصبی با استفاده از یکسری کانال‌های یونی موجود در سلول عصبی و تغییر غلظت یون‌ها در درون و خارج سلول‌های عصبی صورت می‌گیرد. بیماری پارکینسون با تخریب و از بین بردن سلول‌های تولید کننده دوپامین،^۸ این فرآیند و غلظت یون‌ها را به هم می‌ریزد. در روش‌های معمول الکتروفیزیولوژی تحریک سیستم‌های عصبی با استفاده از الکترودهای فلزی خاص و جریان الکتریکی برای بازگرداندن عملکرد نورون‌های تولید کننده دوپامین انجام می‌شود. در تحریک نوری سیستم عصبی با توجه به اینکه خود سیستم عصبی بطور مشخص حساس به نور نمی‌باشد، این فرآیند با استفاده از تحریک کانال‌های پروتئینی حساس به نور (اپسین‌ها) صورت می‌گیرد؛ به گونه‌ای که این کانال‌های پروتئینی در سلول عصبی با استفاده از تکنیک‌های ژنتیکی ایجاد شده و توسط نور دریافتی تحریک می‌شوند. برای ارسال نور تحریکی به قسمت‌های متفاوت سیستم عصبی مغز نیاز است تا پروب‌های نوری متفاوت طراحی و ساخته شود تا تحریک نوری سیستم عصبی صورت گیرد. تکنولوژی انتقال نور و منابع نوری مورد استفاده جهت رساندن نور برای فعال سازی اپسین‌های تعریف شده و تغییر در عملکرد بیولوژیکی سلولی از مهم‌ترین بخش فیزیکی نور این فرآیند می‌باشد.^{۱۰،۹}

جریان نوری ناشی از یک پالس نوری در نور به عوامل مختلفی از قبیل ویژگی اپسین مورد استفاده، طول موج نور، شدت و مدت تابش بستگی دارد. به طور کلی، خصوصیات مهم چشمه‌های نور تابشی مورد استفاده در اپتوژنتیک عبارتند از: خصوصیات طول موج مورد نیاز برای کنترل اپسین مورد استفاده، کنترل زمانی تابش نور، تابش نور به‌طور متمرکز یا پهن، چند باریکه یا تک باریکه تابیدن، لزوم ارائه‌ای از منابع نوری دیودی و چگونگی انتشار نور در بافت بیولوژیک. بنابراین تحریک اپتوژنتیک ترکیبی از ابزارهای نوری و ژنتیکی برای درمان بیماری پارکینسون با تحریک نورون‌های خاص می‌باشد،^{۱۱،۱۲} که ابتدا توسط دزروس و همکاران^{۱۳} برای کنترل با دقت مغز انسان به کار رفته است. اپتوژنتیک به تکنیکی اشاره دارد که فعالیت نورونی توسط اپسین‌ها (Opsins) کانال‌های یونی حساس به نور که می‌توان آن را به جمعیت عصبی مورد نظر اعمال کرد که منجر به دیپلاریزاسیون

(فعال سازی) و هایپرپلاریزاسیون (غیرفعال سازی) غشا نورون‌ها می‌گردد.

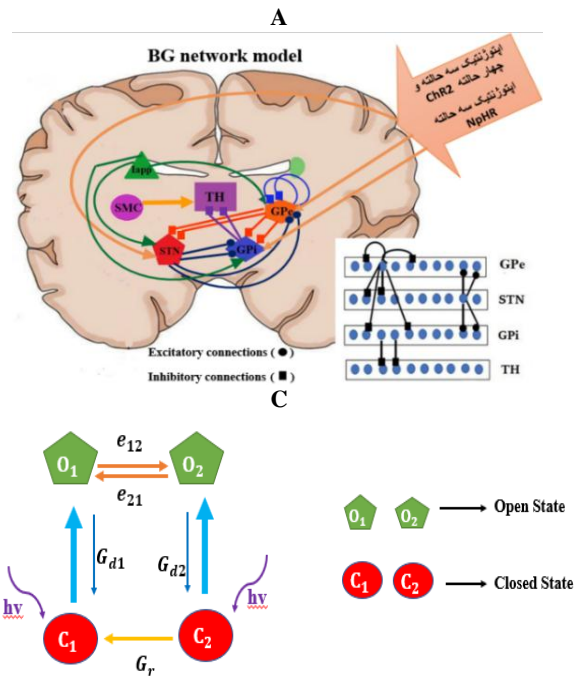
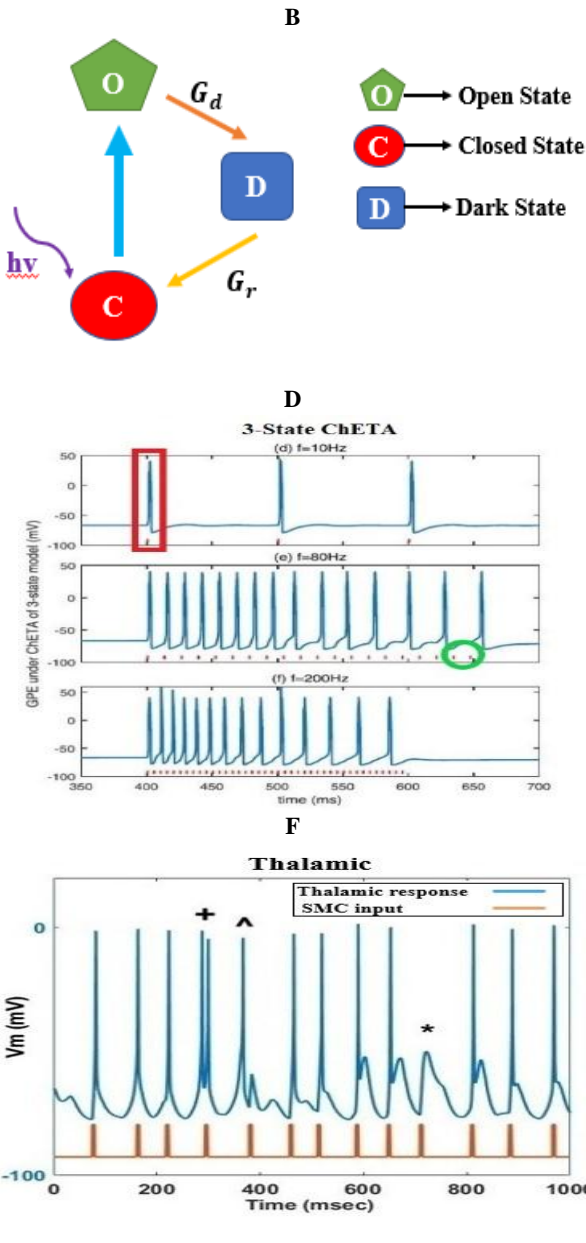
انواع مختلفی از اپسین‌های فعال کننده و مهارکننده وجود دارد. به عنوان مثال، (Channelrhodopsin-2, ChR2)، (E123T mutation; creates faster kinetics but reduces photocurrent (E123T mutation; creates faster kinetics ، amplitude, ChETA) but reduces photocurrent amplitude, ChETA) (Red-activatable Channelrhodopsin ReachR)، که اپسین‌های فعال کننده و (Halorhodopsin, NpHR)، (Light-activated outward ، proton pump from Halorubrum sodomense, Arch) (Light-activated outward proton pump from Halorubrum sodomense, Arch) از نوع اپسین‌های مهارکننده می‌باشند. مرسوم‌ترین اپسین فعال کننده ChR2 است که به عنوان ابزار ضروری در علوم اعصاب است که منجر به دیپلاریزاسیون نورون‌ها می‌گردد. NpHR نیز اولین ابزار فتوژنتیک است که به‌طور موثر فعالیت عصبی را مهار می‌کند.^{۱۴-۱۸} در کارهای مطالعاتی که تا به امروز در این زمینه انجام یافته‌است، سعی شده‌است که مدل مناسب برای شبیه‌سازی نورون‌های هسته‌های قاعده‌ای مغز که نورون‌های هدف در بیماری پارکینسون هستند، ارائه شود. با توجه به اینکه اعمال تحریک اپتوژنتیک در شرایط بالینی خطرات جانی و تلفات زمانی و مالی زیادی به‌همراه دارد، در کنار مطالعات بالینی ارائه مدل مناسبی که بیشترین نزدیکی را به شرایط تجربی داشته و شامل تمامی شرایط و قسمت‌های تاثیرگذار باشد، بسیار ضروری است. طوری که با داشتن چنین مدلی می‌توان پارامترها و شرایط تحریک مناسب را برای داشتن بهترین اثرگذاری با کمترین آسیب پیش‌بینی کرد. علاوه بر آن، پاسخ نورون‌های حاصل از مدل به‌صورت الگوهای آتش بحث شده، اعمال تحریک‌های مختلف الکتریکی و یا اپتیکی مورد بررسی قرار گرفته و کانال‌های پروتئینی (اپسین) انتخاب شده‌است. رزا و همکاران^{۱۹} در یک مدل محاسباتی عملکرد نورون-های TH در سیستم عصبی BG برای بیماری پارکینسون را با اعمال تحریک عمقی مغز (Deep Brain Stimulation, DBS) به روش تحریک الکتریکی مورد بررسی قرار داده‌اند. رکسانا و همکاران^{۱۸} مدل‌های محاسباتی تحریکات نوری (اپتوژنتیک) اپسین‌ها را به صورت تحریک سه حالته و چهار حالته ارائه کرده و برای این منظور کانال‌های پروتئینی ChR2 (ChETA, ChRwt) را انتخاب و پاسخ نورونی را به‌صورت الگوهای آتش بررسی کرده‌اند. کومارولو و همکاران^{۲۰} یک مدل محاسباتی بیوفیزیکی را با در نظر گرفتن مدار عقده‌های قاعده‌ای و قشر مغزی برای حالت سالم و پارکینسونی توسعه داده و موثر بودن اعمال تحریک DBS به STN را با فرکانس‌های مختلف بررسی کرده‌اند. شیواکشوان گیریدهاران و

آن نورون‌های STN ورودی تحریکی و نورون‌های GPe و GPI به نوری مناسب به نورون‌های GPI اعمال می‌کنند و نورون‌های TH هستند و قادر به اعمال ورودی مهاری مناسب به نورون‌های TH هستند و در نتیجه عملکرد آنها بهبود می‌یابد و اثرات پاتولوژیکی بیماری پارکینسون از بین رود. همچنین این پتانسیل را داشته باشد که با تغییر و انتخاب انواع اسپین‌ها و کانال‌های پروتئینی بر روی مدل BG تحریک اپتوژنتیک سه حالتی و چهار حالتی و مقایسه نتایج در نهایت بتواند نقاط ضعف و قوت آنها را بررسی کند. در کارهای قبلی یک مشخصه برای تحریک استفاده شده‌است. در حالی که در این مقاله سعی شده‌است با معرفی کانال‌های پروتئینی مناسب و اعمال مشخصه‌های مختلف، تحریک نوری بهینه را ارائه داد. تاکنون در مدل‌سازی‌های مطرح شده برای تحریک اپتوژنتیک سیستم‌های عصبی پارکینسونی اغلب مدل‌های ساده که شامل تمامی قسمت‌های عصبی موثر باشد، مطرح نشده‌است. برای این منظور سعی شده که مدل کامل BG برای شبیه‌سازی نورون‌های سیستم عصبی هسته‌های قاعده‌ای مغز انتخاب کرد تا نتایج مطالعاتی بیشترین نزدیکی را به مطالعات آزمایشگاهی و بالینی داشته باشند و تاثیر قسمت‌های مختلف را بتوان ارزیابی کرد. سپس اثرات بیماری پارکینسون بر روی سیستم عصبی در مدل BG توسعه داده شده‌است. همچنین اثرات تحریک اپتوژنتیک به دو صورت تحریک سه حالتی و چهار حالتی به مدل کامل BG در نظر گرفته شده، اضافه شده‌است. به این صورت که ابتدا شرایط تحریک را مشابه شرایط موجود در مطالعات آزمایشگاهی در نظر گرفته و نتایج به دست آمده برای مدل BG با نتایج تجربی موجود مقایسه شده‌است. هدف اصلی ما در این مقاله بررسی و مقایسه پاسخ نورون‌های مدل شبکه BG (GPe, STN, TH) و GPI با پاسخ نورون‌های مطالعات آزمایشگاهی می‌باشد. از آنجایی که برای ثبت پاسخ‌های نوری نیاز است که الکترودهای عمقی در نواحی عمقی مغز جایگذاری شوند و پتانسیل میدانی موضعی این نورون‌ها استخراج گردد، بنابراین انجام این نوع آزمایش بر روی انسان دشوار بوده و دسترسی به این اطلاعات از طریق سیگنال‌های ثبت شده EEG امکان پذیر نمی‌باشد. به منظور رسیدن به نتایج بسیار نزدیک به شرایط بالینی، نتایج به دست آمده در این مقاله با نتایج مطالعات آزمایشگاهی مقایسه شده‌است. در این مطالعات آزمایشگاهی^{۱۵} و^{۱۱} پاسخ‌های نوری به صورت آزمایشگاهی (In vitro) خارج از بدن موجود زنده با روش patch-clamp از نورون‌های پاروالبومین (Parvalbumin) مربوط به بخش هیپوکامپوس (Hippocampal) مغز موش با تزریق ویروس در طی ۲ الی ۳ هفته انجام گرفته‌است. تحریک با شدت نور

همکاران^۳ در یک مدل محاسباتی اولیه متشکل از فقط STN و GPe اثرات تحریک DBS و اپتوژنتیکی را بر روی سیستم عصبی STN-GPe در بیماری پارکینسون با انتخاب کانال‌های پروتئینی ChR2 و NpHR مورد مقایسه قرار داده‌اند. هان گوی ژنگ و همکاران^۴ با ارائه یک مدل محاسباتی اولیه عملکرد سیستم عصبی STN-GPe در بیماری پارکینسون را با اعمال تحریک اپتوژنتیک بررسی کرده و کانال‌های پروتئینی ChR2 و NpHR را انتخاب کرده‌اند. از آنجایی که قبل از ورود به مراحل بالینی مدل-سازی کامل و مناسب به منظور بررسی و تحلیل فرضیات، بهبود قابلیت پیش بینی، توصیف بهتر ریسک، پاسخ به پرسش‌هایی در مورد موضوع مورد مطالعه، شناسایی فرصت‌ها برای بهینه‌سازی نتایج با مشاهده اثرات ورودی‌های مدل‌های مختلف بدون صرف زمان و هزینه مالی و احتمالاً جانی زیاد لازم و ضروری است. ما در این مقاله برای رسیدن به نتایج خوب سعی کرده‌ایم یک روش مدل‌سازی محاسباتی شامل تمامی قسمت‌های تاثیرگذار نورون-های هسته‌های قاعده‌ای مغز از اثرات پاتولوژیکی بیماری پارکینسون در نظر بگیریم. بطوری که بتوانیم با اعمال تحریک اپتوژنتیک در شرایط مختلف و شبیه‌سازی مدل مورد نظر به بررسی اثرگذاری بر روی پاسخ نورون‌های مختلف بپردازیم و بیماری پارکینسون را به بهترین شکل کنترل کنیم. برای رسیدن به این هدف، سعی شده است یک مدل شبکه عقده‌های قاعده‌ای - تالاموسی (Basal Ganglia-Thalamic network model, BG-TH) کاملی برای شبیه‌سازی نورون‌های سیستم عصبی هسته‌های قاعده‌ای در نظر گرفته شود، طوری که شامل تمامی قسمت‌های تاثیرگذار از جمله نورون‌های TH, GPe, GPI و STN با اتصالات متفاوت باشد، تا نتایج بیشتری را به مطالعات آزمایشگاهی و بالینی داشته باشند و تاثیر قسمت‌های مختلف را بتوان ارزیابی کرد. در مدل در نظر گرفته شده اسپین‌های مختلف (ChETA, ChRwt) و NpHR به صورت تحلیل اثرات تحریک اپتوژنتیک سه و چهار حالتی در بیماری پارکینسون پرداخته شده و پاسخ همه نورون‌های مدل شبکه BG به تحریکات اپتوژنتیک مختلف را مورد مطالعه قرار داده‌ایم. پارامترهای اساسی و تاثیرگذار بر روی نتایج شامل فرکانس (f)، تعداد پالس (ns)، عرض پالس (t_{on}) و شدت تحریک نوری (A) می‌باشند. در این مقاله با ارائه مدل کامل یعنی مدلی که بتواند تمامی قسمت‌ها و نورون‌های هسته‌های قاعده‌ای مغز را که توسط بیماری پارکینسون تحت تاثیر قرار می‌گیرند و همچنین نحوه تاثیر اعمال تحریک اپتوژنتیک بر روی آن را بررسی و تحلیل کند، در نظر گرفته شده‌است؛ طوری که بتواند شرایط بهینه‌ای را ایجاد کند که در

مدل‌های معرفی شده پرداخته شده‌است. پارامترهای اساسی که به مطالعه اثر آنها در بهبود بیماری پارکینسون در این مقاله پرداخته شده شامل انتخاب اسپین مناسب و شرایط تحریک موثر می باشد.

نور آبی 470 nm/mm^2 ، $1/4 \text{ mw/mm}^2$ ، نور آبی 470 nm/mm^2 با عرض پالس 2 ms میلی ثانیه در ولتاژ ثابت 60 mV میلی ولت در محدوده فرکانسی $10-200 \text{ Hz}$ هرتز اعمال شده و اسپین‌های انتخابی ChRwt و ChETA می‌باشند. در ادامه با انتخاب شرایطی که بیشترین نزدیکی را به نتایج آزمایشگاهی دارند به مطالعه تاثیر پارامترهای اساسی بر روی



شکل ۱. A. مدل شبکه BG شامل نورون های GPe، TH، STN و STN و اتصالات پراکنده بین نورون های GPe، TH، GPi، STN. B. مدل چرخه نوری برای دینامیک تحریک اپتوژنتیک سه حالتی. C. مدل چرخه نوری برای دینامیک تحریک اپتوژنتیک چهار حالتی. پاسخ نورون های GPe به تحریک برای فرکانس های $10-200 \text{ Hz}$ و تعداد پالس های $3-4 \text{ ms}$. D. مدل سه حالتی ChETA. E. مدل چهار حالتی ChRwt (کادر مستطیلی برای به ازای هر تحریک یک پاسخ، کادر دایره ای برای پاسخ از دست رفته، کادر بیضی برای پاسخ اضافی و کادر مستطیلی خط چین برای پتانسیل پایا می باشند). F. مثالی از پاسخ نورون های TH به ورودی SMC، * نشان دهنده خطا miss، + نشان دهنده burst و ^ نشان دهنده خطا spurious

مطالعاتی بیشترین نزدیکی را به مطالعات آزمایشگاهی و بالینی داشته باشند و بتوانیم تاثیر عملکرد هر کدام از قسمت‌ها را به‌طور مجزا مورد مطالعه قرار دهیم. در این مقاله مدل کامل شبکه محاسباتی تغییر یافته بر پایه مدل شبکه محاسباتی ترمن و همکاران^{۱۶، ۲۰۱۹} در نظر گرفته شده است. این مدل شامل تمام زیربخش‌های تحت تاثیر بیماری پارکینسون از جمله تمام نورون‌های STN و GPe، GPi، TH می‌باشد. در شکل ۱- A، مدل شبکه BG شامل نورون‌های GPe، GPi، TH و STN می‌باشد همراه با اتصالات پراکنده بین نورون‌های GPe، GPi، TH و STN در مدل شبکه BG نشان داده شده است. با توجه به شکل، هر نورون STN دو نورون GPe و دو نورون GPi را تحریک می‌کند. هر نورون GPe عدد از نورون‌های خود، دو عدد از نورون GPi و دو نورون STN را مهار می‌کند. در نهایت هر نورون GPi ورودی مهاري به هر نورون TH را اعمال می‌کند. ورودی SMC از قشر حسی-حرکتی به نورون‌های تالاموس اعمال می‌شود. جریان ثابت و مثبت I_{app} از قسمت‌های دیگر مغز به هر یک از نورون‌های GPe، STN و GPi اعمال می‌شود. تحریک‌های اپتوژنتیک سه و چهار حالت به اپسین‌های موثر ChETA، ChRwt و NpHR نیز به هر یک از نورون‌های GPe، STN و GPi به عنوان تحریک مناسب اعمال می‌شود. به این صورت که با اعمال تحریک مناسب، ورودی تحریکی از نورون‌های STN به نورون‌های GPi و ورودی مهاري از نورون‌های GPe به نورون‌های GPi افزایش یافته و بدنبال آن ورودی مهاري نورون‌های GPi به نورون‌های TH نیز افزایش می‌یابد. در نتیجه GPi با اعمال ورودی مهاري به TH توانایی پاسخ به SMC را افزایش می‌دهد و عملکرد نورون‌های TH بهبود می‌یابد و اثرات پاتولوژیکی ناشی از بیماری پارکینسون از بین می‌رود. ولی اگر تحریک مناسب اعمال نگردد، خطاهایی در عملکرد نورون‌های TH مشاهده خواهد شد. این در حالی است که در رفرنس‌های دیگر^{۱۹} جریان I_{app} فقط به نورون‌های GPe اعمال شده و محل دقیق برای اعمال تحریک مناسب در مدل مشخص نگردیده است که به کدام نورون‌ها تحریک اعمال شده است. در این مطالعه سعی شده است اثر اپسین‌های موثر مختلف در تحریک اپتوژنتیک بر روی نحوه پاسخ تمامی نورون‌های مدل شبکه BG (STN و GPe، GPi، TH) توسعه داده شود و تاثیر انتخاب ژن مناسب با دو مدل سه حالت و چهار حالت بر روی عملکرد هر کدام از نورون‌ها مورد بررسی قرار گیرد. برای مدل شبکه BG، ورودی SMC به عنوان یک سری پالس‌های جریان تک فازی با دامنه $3/5 \text{ uA/cm}^2$ معادل $35 \text{ pA}/\mu\text{m}^2$ با عرض پالس ۵ میلی ثانیه در نظر گرفته شده است. پالس‌های اپتوژنتیک سه حالت و چهار حالت ChR2 و اپتوژنتیک سه حالت

برای این منظور، اپسین‌ها و پروتئین‌های ChETA، ChRwt، NpHR به دو حالت تحریک سه حالت و چهار حالت مورد بررسی قرار می‌گیرند.

همچنین شرایط تحریک شامل فرکانس (f)، تعداد پالس (ns)، عرض پالس (t_{on}) و شدت نور تحریکی (A) در نظر گرفته می‌شود. محدوده تغییرات پارامترهای اساسی سعی شده است در محدوده‌های استفاده شده در مطالعات آزمایشگاهی انتخاب شود تا در محدوده مشخص شده قابل مقایسه باشند. از آنجایی که با اعمال تحریکات طولانی ممکن است اپسین‌ها دچار خستگی واکنش شده و اثرپذیری خود را از دست داده و در نتیجه عملکردشان بدتر گردد، بنابراین ما در ادامه مطالعه هر دو تحریک طولانی و کوتاه در مدل BG با پارامترهای اساسی مختلف برای اپسین NpHR را مورد بررسی قرار داده و شرایط مناسب برای آن را معرفی کرده‌ایم. در انتها، به منظور ارزیابی شرایط تحریک مختلف، مقدار شاخص خطا (Error Index (EI)) در عملکرد هر کدام از مدل‌ها محاسبه شده و در هر کدام از حالت‌ها شرایطی که حداقل شاخص خطا را دارا باشند به عنوان شرایط بهینه معرفی شده‌اند. مشخص کردن شرایط بهینه در مدل کامل شبکه BG با اعمال تحریک اپتوژنتیک سه حالت و چهارحالت با انتخاب اپسین‌های موثر ChETA، ChRwt و NpHR منجر به دستیابی به شرایطی است که در آن عملکرد مدل شبکه BG بهبود یافته و اثرات پاتولوژیکی ناشی از بیماری پارکینسون از بین می‌رود. بدین صورت که، در شرایط بهینه نورون‌های STN ورودی تحریکی و نورون‌های GPe ورودی مهاري مناسب به نورون‌های GPi اعمال می‌کنند و نورون‌های GPi قادر به اعمال ورودی مهاري مناسب به نورون‌های TH شده و در نتیجه عملکرد آنها بهبود می‌یابد و اثرات پاتولوژیکی بیماری پارکینسون از بین می‌رود. بنابراین، با بدست آوردن شرایط بهینه برای تحریک اپتوژنتیک می‌توان محدوده‌های مناسب برای پارامترهای اساسی مانند فرکانس (f)، تعداد پالس (ns)، عرض پالس (t_{on})، شدت تحریک نوری (A) را بدست آورد و بهترین شرایط را برای کاربردهای بالینی تحریک اپتوژنتیک در بیماری پارکینسون با کمترین آسیب به بافت مغزی معرفی کرده و زمینه را برای به کارگیری موثر تحریک اپتوژنتیک به صورت کلینیکی در انواع بیماری‌های تخریب نورونی به ویژه پارکینسون فراهم کرد.

روش کار

از آنجایی که بیماری پارکینسون هسته‌های قاعده‌ای مغز را تحت تاثیر قرار می‌دهد، در این مقاله سعی شده است مدل کاملی شامل تمامی قسمت‌های تاثیرگذار در نظر گرفته شود تا نتایج

توسط مانک،^{۲۴} معرفی شده است. او این بخش را که در ناحیه بزرگی در مراکز بینایی و شنوایی در مغز قرار دارد، کره احساس نامید. قشر حسی - حرکتی دارای نورون‌هایی است که در کنترل حرکت نقش دارند. تالاموس نیز از هسته‌های مختلفی تشکیل شده که هر کدام نقش منحصر به فردی را ایفا می‌کنند که شامل دریافت و انتقال سیگنال‌های حسی و حرکتی به صورت ایمپالس-هایی از قشر حسی - حرکتی مغز می‌باشد.^{۲۵} بنابراین SMC ورودی سیگنالی از قشر حسی - حرکتی به تالاموس است^{۱۹} و در تمامی رفرنس‌های مدل‌سازی نورون‌های مغزی به صورت پالس-های جریان در نظر گرفته می‌شود که به نورون‌های TH همانطور که در شکل ۱-A نشان داده شده است، اعمال می‌گردد. همانند رابطه (۱) این ورودی سیگنالی به صورت جریان I_{SMC} تعریف شده و ورودی قشر حسی-حرکتی به نورون‌های TH را توصیف می‌کند. بنابراین I_{SMC} به صورت پالس‌های تک فازی (به صورت قطاری از پالس‌ها) با رابطه (۱۰)^{۲۳} مدل شده که با دامنه $i_{SM} = 0.35 pA/\mu m^2$ و عرض پالس $3/5 \mu s$ و دوره تحریک $\delta_{SM} = 0.3 ms$ با تابع هویساید H برای برانگیخته کردن یک پتانسیل عمل با هر پالس به نورون‌های TH اعمال می‌شود.

$$I_{SM} = i_{SM} H \left(\sin \left(\frac{2\pi t}{\rho_{SM}} \right) \right) \left[1 - H \left(\sin \left(\frac{2\pi(t + \delta_{SM})}{\rho_{SM}} \right) \right) \right] \quad (10)$$

در این مقاله ما ChR2 (ChRwt, ChETA) را به عنوان اسپین حساس به نور در نظر گرفته‌ایم و آن را به مدل شبکه BG اعمال کرده‌ایم. ChR2 یک کانال سدیمی حساس به نور برای تحریک نورون‌ها توسط دیپلاریزه نورون‌ها می‌باشد.^{۱۴} برای اینکه این جریان قابل مقایسه با مطالعات تئوری و آزمایش‌های معتبر قبلی باشد، جریان ChR2 (I_{ChR2}) به صورت پالس‌هایی با فرکانس ۱۰۰ هرتز و عرض پالس ۵ میلی ثانیه و دوره تحریک ۱۰ میلی ثانیه با تعداد ۱۵ پالس (که دقیقاً در رفرنس شماره ۱۸ استفاده شده) می‌باشد. در حالت کلی برای مدل‌سازی اسپین‌ها دو مدل محاسباتی مطرح شده‌اس که بر این اساس ما نیز از این دو مدل برای بررسی نتایج استفاده کرده‌ایم: مدل سه حالت^{۲۶} و مدل چهار حالت.^{۲۷}

مدل سه حالت در پیش‌بینی پیک و حالت پایدار جریان و برای تحلیل حرکت سریع ChR2 موفق است. این مدل یک حالت تحلیلی ساده که از محاسبه غیرفعال‌سازی و بازیابی‌های ثابت زمانی پشتیبانی می‌کند را برای جریان‌های نوری ارائه می‌دهد. مدل سه مرحله‌ای شامل مراحل باز (Open(O))، بسته (Closed(C)) و مراحل انتقال تاریک (Dark state(D)) می‌باشد (شکل ۱-B). همچنین، c ، o و d کسری از

NpHR به نورون‌های STN، GPe، GPI اعمال شده است. نورون‌های مدل شبکه BG بر اساس مدل هاجکین-هاکسلی به صورت معادلات دیفرانسیلی مبتنی بر رسانایی مدل‌سازی شده‌اند. پتانسیل غشایی برای نورون‌های TH، STN، GPe و GPI به ترتیب مطابق با معادلات (۱)، (۲) و (۳) می‌باشد. مقادیر عددی پارامترها و معادلات مدل BG از رفرنس ۱۶ انتخاب شده است.

$$C_m V' = -I_L - I_{Na} - I_K - I_T - I_{GPI \rightarrow TH} + I_{SMC} \quad (1)$$

$$C_m V' = -I_L - I_{Na} - I_K - I_T - I_{Ca} - I_{ahp} - I_{GPe \rightarrow STN} + I_{app} + I_{dbs} (I_{ChR2}, I_{NpHR}) \quad (2)$$

$$C_m V' = -I_L - I_{Na} - I_K - I_T - I_{Ca} - I_{ahp} - I_{STN \rightarrow GP} + I_{GPe \rightarrow GPe/GPI} + I_{app} + I_{dbs} (I_{ChR2}, I_{NpHR}) \quad (3)$$

که در آنها چون تحریک الکتریکی نداریم، $I_{dbs} = 0$ قرار داده شده است. جریان‌های غشایی عبارتند از: جریان نشتی (I_L)، جریان‌های سریع سدیمی و پتاسیمی (I_{Na}, I_K)، جریان‌های کلسیمی (I_{Ca}, I_T) و جریان K مستقل از ولتاژ فعال شده با I_{ahp} برابریند با:

$$I_L = g_L (v - E_L) \quad (4)$$

$$I_{Na} = g_{Na} m_{\infty} (v)^3 h (v - E_{Na}) \quad (5)$$

$$I_K = g_K n^4 (v - E_K) \quad (6)$$

$$I_{Ca} = g_{Ca} s_{\infty} (v)^3 (v - E_{Ca}) \quad (7)$$

$$I_T = g_T a_{\infty} (v)^3 b_{\infty} (r)^2 r (v - E_T) \quad (8)$$

$$I_{ahp} = g_{ahp} (v - E_{ahp}) \left(\frac{CA}{CA + k_1} \right) \quad (9)$$

پارامترهای a_{∞} ، m_{∞} و s_{∞} متغیرهای متناوب وابسته به ولتاژ سریع هستند، b_{∞} تابع سیگموئیدی، متغیر r وابسته به زمان است. غلظت داخل سلولی Ca^{2+} توسط تعادل کلسیم $\left(\frac{dCA}{dt} = \epsilon(-I_{Ca} - I_T - k_{Ca} \times CA) \right)$ متغیرهای متناوب h, n ،

توسط r $\frac{dx}{dt} = (x_{\infty}(V) - x)/\tau(V)$ شرح داده می‌شوند.

اتصال بین اجزای شبکه (سیناپس‌های مهارتی و تحریکی) با معادله

$$\frac{ds}{dt} = \alpha H_{\infty} (V_{presyn} - \theta_g) (1 - s) - \beta s$$

فعال مدل‌سازی شده است که در آن H_{∞} برابر با $1/(1 + \exp[-(V - \theta_g^H)/\sigma_g^H])$ جریان‌های سیناپسی

$I_{GPI \rightarrow TH}$ ، $I_{GPe \rightarrow STN}$ ، $I_{STN \rightarrow GP}$ ، and $I_{GPe \rightarrow GPe/GPI}$ به صورت

$$I_{syn} = g_{syn} (V - V_{syn}) \sum_j S_j$$

قشر حسی- حرکتی (Sensorimotor Cortex, SMC) ناحیه‌ای از مغز است که شامل gyriهای پیش مرکزی و پس مرکزی است و ناحیه حسی و حرکتی اولیه مغز را شامل می‌شود که اولین بار

مولکول‌های ChR2 در ابتدا در حالت بسته C_1 قرار دارند، سپس با تابش نور به حالت باز O_1 و با ادامه تابش به حالت باز O_2 که دارای رسانندگی کمتر از O_1 است درآمده و یا به C_1 گذار می‌کنند. پس از آن یا دوباره به O_1 و یا C_2 می‌روند و با خاموش شدن نور، به صورت آهسته به حالت C_1 باز می‌گردند.^{۲۹} تابع u ، مربوط به حرکت زمانی تغییرات ساختاری در پروتئین‌ها است. تعداد فوتون‌های جذب‌شده توسط مولکول‌های ChR2 در هر واحد زمان برابر $F = \sigma_{ret} \frac{\varphi}{w_{Loss}}$ می‌باشد.^{۱۸} در این فرمول، σ_{ret} سطح مقطع شبکه‌ای برابر با مقدار $1/2 \times 10^{-20} m^2$ می‌باشد. w_{Loss} فوتون‌های تلف‌شده به دلیل جذب و پراکندگی است. تراوش فوتون در هر ناحیه برابر با $\varphi = \frac{\lambda A}{hc}$ است، براساس مطالعات، آسیب به بافت قشری سطحی در $A > 100 mw/mm^2$ رخ می‌دهد، در حالی که شدت‌های نوری $A < 75 mw/mm^2$ برای برانگیختن فعالیت جهشی نوروها مناسب می‌باشند. همچنین تابش پالسی آسیب بافتی را نسبت به تابش پیوسته کاهش می‌دهد.^{۲۸} تابع سیگموییدی به صورت رابطه (۲۲) است که در آن $\theta(t)$ مراحل تحریک را توصیف می‌کند و رابطه (۲۳) را ایجاد می‌نماید.

$$S_0(\theta) = 0.5 (1 + \tanh(120(\theta - 0.1))) \quad (22)$$

$$\theta(t) = \theta(\text{mod}(t, P) - t_{off}) \quad (23)$$

در رابطه (۲۳)، θ تابع هویساید، P دوره تحریک و t_{off} زمان هر سیکل هنگامی که تحریک نیست می‌باشد. عرض پالس به صورت رابطه (۲۴) تعریف شده است. پالس‌های نوری به صورت رابطه (۲۵) در نظر گرفته شده‌اند. که در آن A_{light} شدت نور می‌باشد.

$$t_{on} = p - t_{off} \quad (24)$$

$$A(t) = A_{light} \theta(t) \quad (25)$$

جریان نوری ChR2 به صورت رابطه (۲۶) می‌باشد. از آنجایی که مقادیر مطابق رفرنس شماره ۱۸ انتخاب شده است، به منظور مقایسه و بررسی مطالعات جریان ChR2 (I_{ChR2}) به صورت پالس-هایی با فرکانس ۱۰۰ هرتز و عرض پالس ۵ میلی‌ثانیه و دوره تحریک ۱۰ میلی‌ثانیه با تعداد ۱۵ پالس می‌باشد. g_{ChR2} حداکثر رسانایی ChR2 در مرحله O_1 و V_{Na} پتانسیل برگشتی سدیم و γ نرخ رسانایی در مراحل O_2 و O_1 می‌باشند.^{۳۱} مقادیر پارامترهای تحریک چهارحالتی از رفرنس شماره ۱۸ هستند.

$$I_{ChR2} = g_{ChR2}(V - V_{Na})(O_1 + \gamma O_2) \quad (26)$$

در این حالت اپسین NpHR، پمپ کلر فعال شده با نور زرد با طول موج ۵۷۰ نانومتر، برای متوقف کردن فعالیت عصبی با هایپریپلاریزاسیون انتخاب شده است.^{۳۰} جریان

ChR2 هستند. c از معادله حذف شده چون رابطه $c+o+d=1$ برقرار است.^{۳۱}

$$\dot{O} = \varepsilon F Q(t)(1 - o - d) - G_{do} \quad (11)$$

$$\dot{d} = G_{do} - G_{rd} \quad (12)$$

$$F = \sigma_{ret} \frac{\varphi}{w_{Loss}} \quad (13)$$

$$\varphi = \frac{\lambda A}{hc} \quad (14)$$

$$A(t) = A_{light} \theta(t) \quad (15)$$

$$I_{ChR2} = g_{ChR2} V O \quad (16)$$

تعداد فوتون‌های جذب‌شده توسط مولکول‌های ChR2 در هر واحد زمان $F = \sigma_{ret} \frac{\varphi}{w_{Loss}}$ می‌باشد.^{۱۸} در این فرمول، σ_{ret} سطح مقطع شبکه‌ای برابر با مقدار $1/2 \times 10^{-20} m^2$ می‌باشد. w_{Loss} فوتون‌های تلف‌شده به دلیل جذب و پراکندگی است. تراوش فوتون در هر ناحیه برابر با $\varphi = \frac{\lambda A}{hc}$ است، که در آن، λ طول موج تحریک نور آبی برابر با مقدار 480 نانومتر، A شدت نور تحریکی، c سرعت نور و h ثابت پلانک می‌باشد.^{۲۹} براساس مطالعات آسیب به بافت قشری سطحی در $A > 100 mw/mm^2$ رخ می‌دهد. در حالی که شدت‌های نوری $A < 75 mw/mm^2$ برای برانگیختن فعالیت جهشی نوروها مناسب می‌باشند. همچنین تابش پالسی آسیب بافتی را نسبت به تابش پیوسته کاهش می‌دهد.^{۲۸} V پتانسیل غشائی برای ChR2 است. مقادیر پارامترهای تحریک سه حالتی از رفرنس شماره ۱۸ می‌باشند.

در این حالت یک انتقال چهار مرحله‌ای برای ChR2 که جریان نوری سریع‌تری است، برای دنبال کردن حرکت تحریک نوری در نظر گرفته شده است (شکل ۱-C). دو مرحله باز شامل O_1 و O_2 و دو مرحله بسته شامل C_1 و C_2 هستند. لازم به ذکر است که مراحل باز و بسته مراحل انتقال داخلی هستند. دینامیک انتقالات بین مراحل به صورت روابط (۱۷)، (۱۸)، (۱۹)، (۲۰) می‌باشند:^{۳۱}

$$\dot{O}_1 = \varepsilon_1 u F (1 - c_2 - o_1 - o_2) - (G_{d1} + \varepsilon_{12}) o_1 + \varepsilon_{21} o_2 \quad (17)$$

$$\dot{O}_2 = \varepsilon_2 u F c_2 + \varepsilon_{12} o_1 - (G_{d2} + \varepsilon_{21}) o_2 \quad (18)$$

$$\dot{C}_2 = G_{d2} o_2 - (P_2 u + G_r) c_2 \quad (19)$$

$$\dot{u} = (S_0(Q) - u) / \tau_{ChR2} \quad (20)$$

c_1, c_2, o_1, o_2 کسری از مولکول‌های ChR2 در مراحل C_1, C_2, O_1 و O_2 را نشان می‌دهند. $\varepsilon_1, \varepsilon_2, G_{d1}, G_{d2}, \varepsilon_{12}, \varepsilon_{21}$ و G_r نیز نرخ-های انتقال هستند. τ_{ChR2} بیان کننده زمان فعالیت یون ChR2 است و برابر با مقدار $1/5850$ میلی‌ثانیه می‌باشد. برای c_1 به دلیل وجود رابطه (۲۱) فرمولی در نظر گرفته نشده است.

$$c_1 + c_2 + o_1 + o_2 = 1 \quad (21)$$

شده سه و چهار حالت به صورت آزمایشگاهی، فقط پاسخ نورو-های GPe براساس مدل WB را با اعمال پروتکل‌های مختلف تحریک نوری و اسپین‌های مختلف به صورت محاسباتی تحلیل کرده‌اند. فرآیند ثبت پاسخ‌های نورونی به صورت آزمایشگاهی (In vitro) خارج از بدن موجود زنده با روش patch-clamp از نورو-های پارالابومین مربوط به بخش هیپوکمپوس مغز موش شرایط تحریک نیز شامل اعمال نور آبی ۴۷۰ نانومتر با شدت نور $1/4 \text{ mw/mm}^2$ و عرض پالس ۲ میلی‌ثانیه در ولتاژ ثابت ۶۰- میلی‌ولت با فرکانس‌های ۱۰، ۸۰ و ۲۰۰ هرتز بوده و اسپین‌های انتخابی ChETA و ChRwt می‌باشند. نمونه‌هایی از نتایج بدست آمده در دو منبع شماره ۱۱ و ۱۵ برای دو مدل سه حالت به اسپین ChETA و مدل چهار حالت ChRwt با فرکانس‌های ۱۰Hz- $f=200$ و تعداد پالس‌های ۳-۴۰ ns به ترتیب در شکل ۱-D و ۱-E نشان داده شده‌است. براساس نتایج نورو-های GPe مدل سه حالت ChETA ارائه شده در شکل ۱-D، در فرکانس ۱۰ هرتز برای هر تحریک یک پاسخ وجود دارد و برای فرکانس‌های ۸۰ و ۲۰۰ هرتز پاسخ‌ها به تحریک به صورت از دست رفته است. یعنی مشابه کادر دایره‌ای در شکل ۱-D، به ازای بعضی پالس‌های قرمز رنگ مربوط به تحریک اپتوژنتیک، نورو-ها هیچ سیگنال پاسخ یا پتانسیل عملی ندارند. نتایج مربوط به نورو-های GPe برای مدل چهار حالت ChRwt در شکل ۱-E نشان می‌دهد که برای تمامی فرکانس‌ها (۱۰Hz- $f=200$) و تعداد پالس‌ها (۳- $ns=40$)، پاسخ‌ها برای هر تحریک به صورت پاسخ اضافی، یعنی مشابه کادر بیضی در شکل ۱-E به ازای هر پالس آبی رنگ مربوط به تحریک اپتوژنتیک، نورو-ها دو یا چند پاسخ یا پتانسیل عمل ایجاد می‌کنند. علاوه بر این، برای فرکانس بالا (۲۰۰ هرتز) پتانسیل پایا، که در واقع یک دپلاریزاسیون پتانسیل غشایی است که توسط خواص ذاتی حتی پس از پایان تحریک نیز حفظ می‌شود، بوجود می‌آید که یکی از ویژگی‌های اسپین ChRwt است. در حالی که این پتانسیل برای ChETA وجود ندارد و گزارش نشده‌است.^{۱۴، ۱۸} در این شکل‌ها سعی کرده‌ایم چهار حالت پاسخ‌ها را با نمادهای مختلف نشان داده و دسته‌بندی کنیم؛ طوری که پاسخ از دست رفته با نماد و کادر دایره‌ای، پاسخ اضافی با نماد و کادر بیضی، به ازای هر تحریک یک پاسخ با نماد مستطیلی و پتانسیل پایا با مستطیل خط چین مشخص شده است. عملکرد شبکه BG با اندازه‌گیری اینکه نورو-های TH چگونه به ورودی SMC پاسخ می‌دهند با در نظر گرفتن EI مورد بررسی قرار گرفته‌است. معیار خطا که توسط روبین و ترمین^{۲۳} شرح داده شده یک اندازه‌گیری کمی از صحت عملکرد TH می‌دهد.^{۱۸} شبکه عملکرد بهینه را هنگامی به دست می‌آورد که

NpHR (I_{NpHR}) به صورت پالس‌هایی با فرکانس ۱۰۰ هرتز و عرض پالس ۵ میلی‌ثانیه و دوره تحریک ۱۰ میلی‌ثانیه با تعداد ۱۵ پالس می‌باشد.

در این مقاله پاسخ نورو-های مدل شبکه BG برای تحریک‌های مختلف کوتاه و طولانی مدل‌های اپتوژنتیک سه حالت ChETA، سه حالت ChRwt، چهار حالت ChETA، چهار حالت NpHR و تحلیل شده و با نتایج آزمایشگاهی و تئوری ارائه شده در منابع معتبر مقایسه گردیده‌است. ما در این مقاله پاسخ (اسپایک یا پتانسیل عمل) نورو-های هسته‌های قاعده‌ای (GPe، STN و TH) را مورد تحلیل و بررسی قرار داده‌ایم. از آنجایی که برای ثبت پاسخ‌های نورونی نیاز است که الکترودهای عمقی در نواحی عمقی مغز جایگذاری شوند و پتانسیل میدانی موضعی این نورو-ها استخراج گردد، بنابراین انجام این نوع آزمایش بر روی انسان دشوار بوده و دسترسی به این اطلاعات از طریق سیگنال EEG و یا نگاره‌های توموگرافیک امکان پذیر نمی‌باشد. از طرف دیگر، نمونه‌های انسانی و یا حیوانی ثبت شده از پاسخ نورو-های هسته‌های قاعده‌ای در منابع علمی مرتبط با تحریک اپتوژنتیک با انتخاب اسپین‌های مختلف برای مقایسه موجود نمی‌باشد. در فرس‌های آزمایشگاهی و نظری، هر نورو- را با معادلات دیفرانسیلی هاجکین-هاکسلی و یا WB مدل کرده‌اند و با حل این معادلات برای همه نورو-ها به پاسخ‌های اسپایکی نورو-ها رسیده‌اند.^{۱۴، ۱۸}

اولین منبع مطالعاتی که نتایجمان را با آن مقایسه کرده‌ایم مربوط به هان گوی ژنگ و همکاران^{۱۴} است، که تحریک نوری عصبی برای مدل کردن فعالیت‌های آتش نورو-های GPe مربوط به هسته‌های قاعده‌ای را برای تخمین و ارزیابی روش‌های درمانی بیماری‌های اختلال عصبی مانند بیماری پارکینسون بررسی کرده‌اند. برای این منظور، به صورت محاسباتی و تئوریک از مدل‌های تحریک اپتوژنتیک سه حالت و چهار حالت با اعمال اسپین‌های مختلف ChETA، ChRwt و NpHR استفاده شده و فقط پاسخ نورو-های GPe براساس مدل هاجکین-هاکسلی به هر کدام از تحریک‌ها مورد بررسی قرار گرفته‌است. دومین منبع مطالعاتی که برای مقایسه نتایج در نظر گرفته شده مربوط به رکسانا و همکاران^{۱۸} می‌باشد، آنها ابتدا به صورت آزمایشگاهی مدل‌های اپتوژنتیک سه و چهار حالت را با اعمال پارامترهای مختلف و اسپین‌های مختلف ChETA و ChRwt به دست آمده از داده‌های تجربی،^{۳۱، ۳۲} معرفی کرده و مورد بررسی قرار داده‌اند. سپس با مدل‌های تحریک ارائه

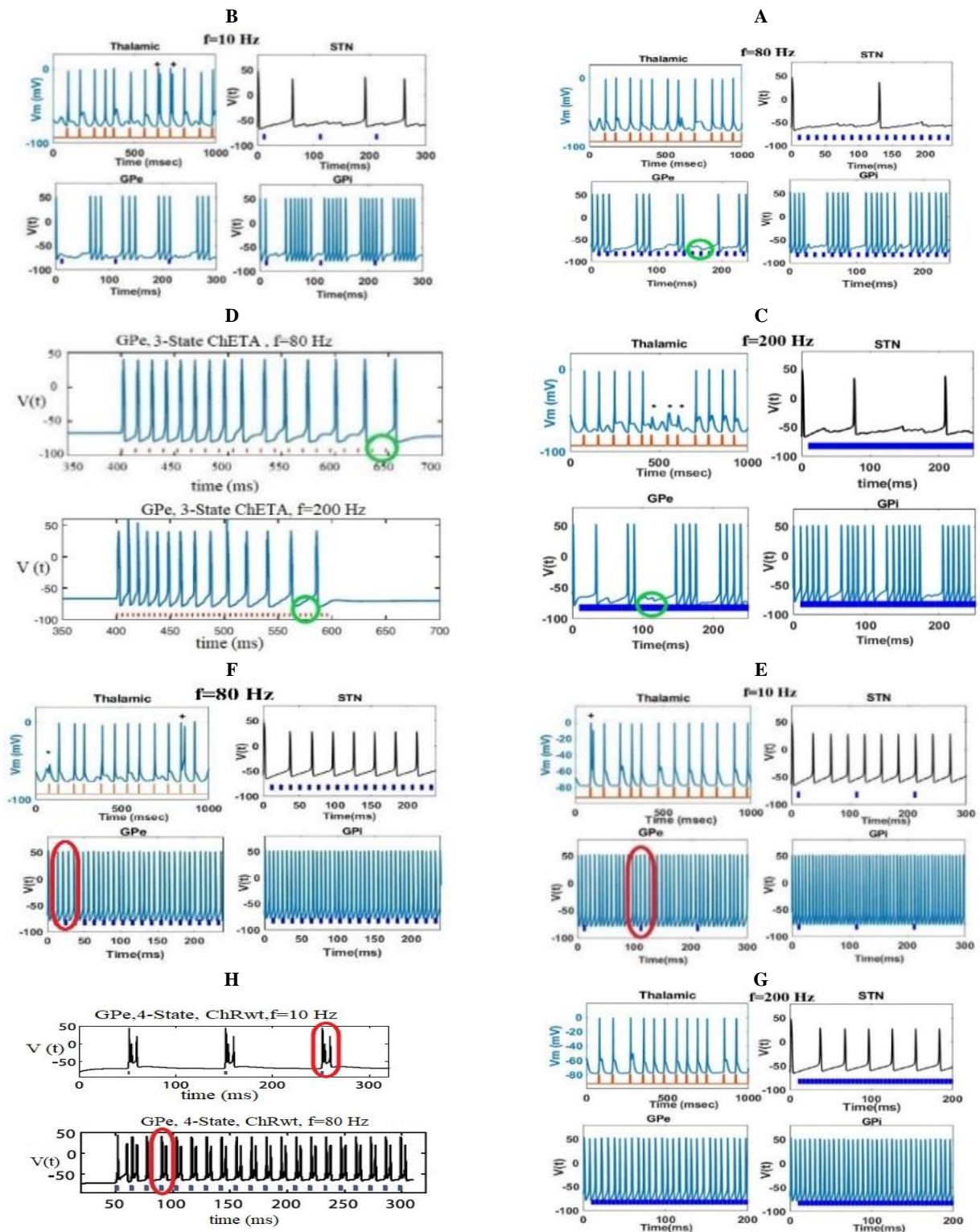
مشاهده می‌شود، در $f = 10\text{Hz}$ برای نورون‌های GPe و GPi برای هر تحریک اسپایک‌های اضافی وجود دارد که برای GPi بیشتر از GPe است. برای STN برای هر تحریک پاسخ با اسپایک‌های اضافی و از دست رفتن پاسخ دیده می‌شود. برای نورون‌های TH به ازای هر تحریک یک پاسخ همراه با دو پاسخ اضافی (دو تا خط burst) وجود دارد. در $f = 80\text{Hz}$ برای نورون‌های STN و GPe تعداد پاسخ‌های از دست رفته زیاد است ولی در GPi کم است و نورون‌های TH به هر تحریک یک پاسخ بدون خط دارند. در این فرکانس پاسخ از دست رفته نورون‌های GPe دیده می‌شود که با نتایج آزمایشگاهی^{۱۴} مطابقت دارد (مطابق نتایج شکل ۲-۲-B که با کادر دایره‌ای سبز رنگ نشان داده شده است). در $f = 200\text{Hz}$ نورون‌های GPi و TH به هر تحریک پاسخ داده و تعداد پاسخ‌های از دست رفته کم است. ولی در نورون‌های STN و GPe تعداد پاسخ‌های از دست رفته زیاد می‌باشد. بنابراین پاسخ نورون‌های GPe به صورت پاسخ از دست رفته قابل مقایسه با نتایج آزمایشگاهی هستند^{۱۴} (شکل ۲-۲-C که با کادر دایره‌ای سبز رنگ مشخص شده است). عدم وجود پتانسیل پایا برای ChETA فرکانس بالا (۲۰۰ هرتز) نیز مطابقت آن را با نتایج آزمایشگاهی معتبر موجود^{۱۸} نشان می‌دهد. لازم به ذکر است که نتایج مربوط به نورون‌های دیگر مشابه با نتایج نورون‌های GPe می‌باشد. براساس نتایج به دست آمده، در این مدل، فرکانس ۸۰ هرتز با ۲۰ پالس و $EI = 0$ ، به عنوان f و ns بهینه می‌باشد. در جدول ۱، نتایج و پاسخ نورون‌های مدل شبکه BG (STN، GPe، GPi، TH) به ازای تحریک مدل سه حالت ChETA برای پارامترهای مختلف (A)، f ، ns ، t_{on} با در نظر گرفتن EI ارائه شده و مطابقت نتایج با یافته‌های آزمایشگاهی و محاسباتی موجود بررسی شده است. در این قسمت ما با اعمال مدل چهارحالت ChRwt به مدل شبکه BG، پاسخ نورون‌های GPe، GPi و STN و خروجی نورون‌های TH به ورودی از SMC را با $f = 10\text{Hz}$ تا 200Hz ، $ns = 3-40$ ، $t_{on} = 2\text{ms}$ محاسبه کرده و نتایج آن را در شکل (۲) نشان داده‌ایم. در این شکل پالس‌های نارنجی در خروجی TH مربوط به پالس‌های ورودی SMC، پالس‌های آبی در خروجی‌های GPi، GPe و STN برای پالس‌های نوری تحریک سه حالت ChETA و پالس‌های قرمز در خروجی نورون‌های GPe برای پالس‌های نوری تحریک سه حالت ChETA برای نتایج آزمایشگاهی و محاسباتی^{۱۴} می‌باشند. برای سنجش درستی نتایج مدل ارائه شده، سعی کرده‌ایم پارامترهای انتخاب شده f ، ns ، t_{on} که در شکل (۲) در نظر گرفته شده است) با پارامترهای مد نظر آزمایشگاهی و محاسباتی مطابقت داشته باشند. برای این منظور، پاسخ نورون‌های GPe به تحریک سه حالت ChETA مربوط به رفرنس ۱۴ برای $f = 80$ و $ns = 20$ و 40 در مقایسه با نتایج گزارش شده در شکل ۲-D مطرح شده است. از آنجایی که رفرنس‌های در دسترس آزمایشگاهی و محاسباتی فقط پاسخ نورون‌های مربوط به GPe را ارائه کرده‌اند، مقایسه نتایج با این نورون‌ها انجام گرفته است. برای مطالعه بیشتر و توسعه مدل، با توجه به اینکه مدل ارائه شده در این مقاله شامل نورون‌های دیگر (TH، GPi و STN) بوده، ما نتایج این نورون‌ها را نیز مورد بررسی قرار داده‌ایم. همان‌طور که

هر پالس ورودی SMC یک پتانسیل عمل در نورون‌های TH ایجاد می‌کند و ولتاژ سطح عبوری از سطح غشا ۴۰- میلی‌ولت در نظر گرفته شده است. سه نوع خطا برای نورون‌های TH به صورت رخدادهای ساختگی (Spurious)، انفجاری (Burst) و از دست رفته (Miss) در نظر گرفته شده است. معیار خطا با رابطه (۲۷) تعریف می‌گردد که در آن N_{miss} تعداد خطاهای از دست رفته، N_{burst} تعداد خطاهای انفجاری و N_{spur} تعداد خطاهای ساختگی نورون‌های TH در پاسخ به ورودی SMC است (مقادیر خطاها از نمودار نرخ آتش نورون‌های TH همان‌طور که در شکل (F-۱) نشان داده شده است، جایگزین شده است).^{۳۴} بنابراین EI مقدار پاسخ اشتباه به پالس‌های ورودی از SMC نسبت به کل تعداد ورودی-های SMC (N_{SM})، که ما در شبیه‌سازی‌های خود مقدار آن را براساس فان و همکاران^{۳۴} برابر با ۱۶ در نظر گرفته ایم) که نشان دهنده عملکرد نادرست TH می‌باشد را توصیف می‌کند.

$$EI = \frac{N_{miss} + N_{burst} + N_{spur}}{N_{SM}} \quad (27)$$

یافته‌ها

در این قسمت ما پاسخ نورون‌های GPe، GPi و STN به مدل سه حالت ChETA برای مدل شبکه BG و پاسخ نورون‌های TH به ورودی از SMC را با فرکانس‌های $10-200\text{Hz}$ ، تعداد پالس-های $3-40$ و عرض پالس $t_{on} = 2\text{ms}$ را محاسبه کرده و نتایج آن را در شکل ۲ نشان داده‌ایم. به این صورت که، پالس‌های نارنجی در خروجی TH مربوط به پالس‌های ورودی SMC، پالس‌های آبی در خروجی‌های GPi، GPe و STN برای پالس‌های نوری تحریک سه حالت ChETA و پالس‌های قرمز در خروجی نورون‌های GPe برای پالس‌های نوری تحریک سه حالت ChETA برای نتایج آزمایشگاهی و محاسباتی^{۱۴} می‌باشند. برای سنجش درستی نتایج مدل ارائه شده، سعی کرده‌ایم پارامترهای انتخاب شده f ، ns ، t_{on} که در شکل (۲) در نظر گرفته شده است) با پارامترهای مد نظر آزمایشگاهی و محاسباتی مطابقت داشته باشند. برای این منظور، پاسخ نورون‌های GPe به تحریک سه حالت ChETA مربوط به رفرنس ۱۴ برای $f = 80$ و $ns = 20$ و 40 در مقایسه با نتایج گزارش شده در شکل ۲-D مطرح شده است. از آنجایی که رفرنس‌های در دسترس آزمایشگاهی و محاسباتی فقط پاسخ نورون‌های مربوط به GPe را ارائه کرده‌اند، مقایسه نتایج با این نورون‌ها انجام گرفته است. برای مطالعه بیشتر و توسعه مدل، با توجه به اینکه مدل ارائه شده در این مقاله شامل نورون‌های دیگر (TH، GPi و STN) بوده، ما نتایج این نورون‌ها را نیز مورد بررسی قرار داده‌ایم. همان‌طور که

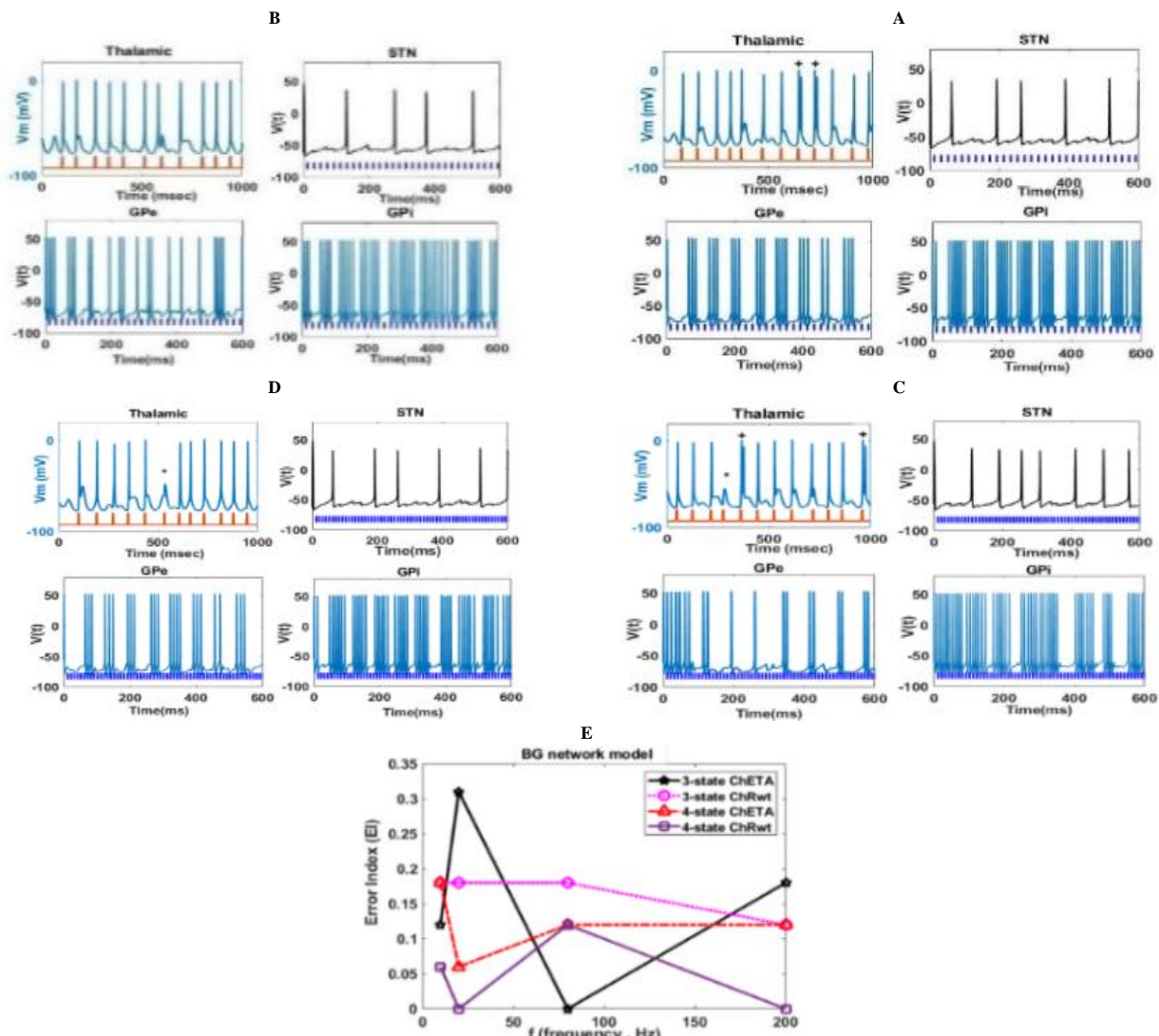


شکل ۲. پاسخ نورون‌های TH به SMC و پاسخ نورون‌های GPe، STN و مدل شبکه BG به تحریک اپتوژنتیک با $t_{on} = 2$ ms و $f = 10$ Hz و $n_s = 3$ در حضور α -ChETA با مدل سه حالتی. B. $f = 80$ Hz و $n_s = 20$ در حضور α -ChETA با مدل سه حالتی. C. $f = 200$ Hz و $n_s = 40$ در حضور α -ChETA با مدل سه حالتی. D. $f = 200$ Hz و $n_s = 40$ در حضور α -ChETA با مدل سه حالتی (پاسخ نورون‌های GPe مربوط به رفرنس^(۱)). E. $f = 10$ Hz و $n_s = 3$ در حضور α -ChETA با مدل چهار حالتی. F. $f = 80$ Hz و $n_s = 20$ در حضور α -ChETA با مدل چهار حالتی. G. $f = 200$ Hz و $n_s = 40$ در حضور α -ChETA با مدل چهار حالتی. H. $f = 10$ Hz و $n_s = 3$ و $f = 80$ Hz و $n_s = 40$ در حضور α -ChRwt با مدل چهار حالتی (پاسخ نورون‌های GPe مربوط به رفرنس^(۱۸)).

خروجی نورون‌ها با نتایج نورون‌های GPe برای تحریک چهار حالته ChRwt مربوط به رفرنس^{۱۰} با ۸۰ Hz، $f=10$ و $ns=30$ که در شکل H-۲ نشان داده شده‌اند، مقایسه گردیده‌است. از مقایسه خروجی-های نورون‌ها با نتایج GPe می‌توان گفت که در $f=10$ Hz برای هر سه نورون‌های GPe، GPI و STN برای هر تحریک پاسخ‌های اضافی وجود دارد که در این حالت نتایج GPe که به صورت اسپایک‌های اضافی است همسان با نتایج آزمایشگاهی^{۱۸،۱۴} می‌باشد (مطابق با نتایجی که در شکل ۳-E با کادر بیضی قرمز نشان داده شده است). برای نورون‌های TH برای هر تحریک یک پاسخ وجود دارد، به جز در یک مورد که به صورت پاسخ اضافی است (یک خطا burst). در $f=80$ Hz برای نورون‌های STN تعداد پاسخ‌ها کمتر بوده ولی برای GPI و GPe زیاد است. پاسخ با اسپایک‌های اضافی برای نورون‌های GPe مطابق با نتایج آزمایشگاهی^{۱۸،۱۴} می‌باشد (مطابق با نتایجی که در شکل ۳-F با کادر بیضی قرمز رنگ نشان داده شده‌است). برای TH به جز در دو مورد که پاسخ به صورت اضافی و از دست رفته (یک خطا burst و یک miss) است، برای هر تحریک یک پاسخ مشاهده می‌شود. در $f=200$ Hz برای نورون‌های STN و GPe تعداد پاسخ‌ها کمتر و برای GPI تقریباً برای هر تحریک یک پاسخ وجود دارد و پتانسیل پایا پابرجا نیست و برای نورون‌های TH برای هر تحریک یک پاسخ وجود دارد. در این بخش نیز همانند نتایج آزمایشگاهی^{۱۴} پتانسیل پایا در فرکانس بالا (۲۰۰ هرتز) برای نورون‌های GPe وجود ندارد. براساس نتایج، فرکانس ۱۰ هرتز با ۳ پالس به عنوان فرکانس و تعداد پالس بهینه می‌باشد. در جدول ۱، نتایج و پاسخ نورون‌های مدل شبکه BG (TH، GPe، GPI و STN) به ازای تحریک مدل چهار حالته ChRwt برای پارامترهای مختلف

جدول ۱. نتایج و پاسخ نورون‌های مدل شبکه BG (TH، GPe، GPI، STN) به ازای تحریک مدل سه حالته ChETA و چهار حالته ChRwt با پارامترهای مختلف (t_{on} ، f ، ns ، A)

EI	پاسخ نورون TH	پاسخ نورون STN	پاسخ نورون GPe	پاسخ نورون GPI	A (mw/mm ²)	ns	t _{on} ms	f Hz	مدل اپتوژنتیک
۰/۱۲	برای هر تحریک یک پاسخ با پاسخ اضافی	اسپایک اضافی با پاسخ از بین رفته	اسپایک اضافی	اسپایک اضافی	۰۰	۳	۲	۱۰	سه حالته
.	برای هر تحریک یک پاسخ	پاسخ از بین رفته	پاسخ از بین رفته ^{۱۴}	پاسخ از بین رفته	۰۰	۲۰	۲	۸۰	ChETA BG
۰/۱۸	تعداد کمی از پاسخ‌ها از بین رفته	پاسخ از بین رفته	پاسخ از بین رفته و عدم وجود پتانسیل پایا ^{۱۸،۱۴}	تعداد کمی از پاسخ‌ها از بین رفته	۰۰	۴۰	۲	۲۰۰	چهار حالته
۰/۰۶	اسپایک اضافی	اسپایک اضافی	اسپایک اضافی ^{۱۸،۱۴}	اسپایک اضافی	۰۰	۳	۲	۱۰	ChRwt
۰/۱۲	اسپایک اضافی و پاسخ از دست رفته	پاسخ از دست رفته	اسپایک اضافی ^{۱۸،۱۴}	اسپایک اضافی	۰۰	۲۰	۲	۸۰	BG
.	برای هر تحریک یک پاسخ	پاسخ از دست رفته	پاسخ از دست رفته و بدون پتانسیل پایا ^{۱۴}	پاسخ از دست رفته	۰۰	۴۰	۲	۲۰۰	



شکل ۳. پاسخ نورون‌ها در مدل شبکه BG با حضور ژن NpHR به تحریک اپتوژنتیک با: A. $f=50$ Hz, $ns=30$, $A=50$ mw/mm², $t_{on}=2$ ms. B. $f=50$ Hz, $ns=30$, $A=50$ mw/mm², $t_{on}=2$ ms. C. $f=100$ Hz, $ns=60$, $A=50$ mw/mm², $t_{on}=10$ ms. D. $f=100$ Hz, $ns=60$, $A=2$ mw/mm², $t_{on}=2$ ms. E. نمودار EI برای پاسخ نورون‌های مدل شبکه BG برای ژن‌های ChRwt و ChETA با مدل سه و چهار حالت به ازای فرکانس‌های مختلف.

افزایش مقادیر پارامترها (f, ns, A, t_{on}) موجب می‌شود که آسیبی به بافت مغزی وارد نگردد.

در این قسمت نمودار EI را برای مدل سه حالت ChETA، مدل سه حالت ChRwt، مدل چهار حالت ChETA و مدل چهار حالت

ChRwt برای فرکانس‌های $f=10-200$ Hz برای ارزیابی مدل شبکه BG در نظر گرفته‌ایم. در شکل ۳-E، نمودار برای مدل شبکه BG رسم شده‌است که براساس آن محدوده EI از ۰ تا ۳۱٪ می‌باشد و مدل چهار حالت ChRwt با دو $EI=0$ در فرکانس‌های ۲۰ و ۲۰۰

مطابق با شکل ۳-C برای TH به‌ازای هر تحریک یک پاسخ وجود دارد، به‌جز در سه مورد (دو خطا burst و یک miss). همچنین، در شکل ۳-D برای TH به‌ازای هر تحریک یک پاسخ دیده می‌شود، به‌جز در یک مورد (یک خطا miss). در شکل ۳-A و D با افزایش f و ns سرکوب برای GPe و STN افزایش یافته‌است. بنابراین افزایش t_{on} منجر به بهبود سرکوب برای نورون‌های GPe، STN و GPi، افزایش A منجر به بهبود سرکوب برای نورون‌های STN و تا حدودی GPi و افزایش f و ns منجر به بهبود سرکوب برای نورون‌های GPe و STN توسط اپسین NpHR گردیده‌است. این بهبود سرکوب پاسخ نورون‌ها در NpHR با

هرتز و همچنین در برداشتن کمترین محدوده و مقدار برای EI (° تا ۱۲/۰) به عنوان مدل بهینه می‌باشد.

بحث

مدل BG کامل (شامل نورون‌های STN، GPe، GPI و TH) توسط روبین-ترمن^{۲۳} و رزا و همکاران^{۱۹} به عنوان مدل محاسباتی از شبکه عقده‌های قاعده‌ای - تالاموسی براساس مدل هاجکین-هاکسلی معرفی شده‌است. دیگر مدل‌های ساده که فقط شامل بخش‌هایی از نورون‌های هسته‌های قاعده‌ای (STN-GPe) هستند، توسط ترمن و همکاران^{۲۲} برای بررسی اتصالات بین نورون‌های STN و GPe و الگوهای آتش آنها استفاده گردیده‌است (بدون اینکه بر روی بیماری خاصی مطالعه کنند). شیواکشووان و همکاران^{۲۱} مدل ساده را برای بیماری پارکینسون و تحریک اپتوژنتیک استفاده کرده و فقط تاثیر تحریک اپتوژنتیک را بر روی نورون‌های STN و GPe در بیماری پارکینسون مورد بررسی قرار داده‌اند. هان گوی ژنگ و همکاران^{۱۴} نیز مدل ساده‌ای را برای بیماری پارکینسون و تحریک اپتوژنتیک استفاده کرده‌اند و تنها پاسخ نورون‌های GPe به تحریک اپتوژنتیک در بیماری پارکینسون را گزارش کرده‌اند. در مقاله حاضر، برای بررسی تاثیر تحریک اپتوژنتیک در سیستم‌های عصبی پارکینسونی برای اولین بار مدل کامل BG (شامل نورون‌های STN، GPe، GPI و TH) را برای شبیه‌سازی نورون‌های سیستم عصبی هسته‌های قاعده‌ای مغز انتخاب نموده و آن را برای بیماری پارکینسون و اعمال تحریک اپتوژنتیک توسعه داده‌ایم. با توجه به اینکه مدل‌های استفاده شده توسط منابع دیگر (که بیماری پارکینسون را مورد مطالعه قرار داده‌اند) فقط شامل نورون‌های GPe می‌باشند، بنابراین برای اعتبارسنجی مدل استفاده شده فقط از GPe استفاده نمودیم. با این حال، پس از اطمینان از درستی عملکرد مدل‌های معرفی شده، با توجه به اینکه مدل استفاده شده در این مقاله شامل تمامی نورون‌های هسته‌های قاعده‌ای درگیر در بیماری پارکینسون می‌باشد، چگونگی اثرپذیری قسمت‌های دیگر شامل STN، GPI و TH نیز مورد بررسی قرار گرفته‌است. مطالعات قبلی^{۱۸-۲۳} پارامترهای تحریک محدودی را به کار برده‌اند؛ در حالی که در این مطالعه سعی شده‌است بازه گسترده‌ای از پارامترهای اساسی تحریک به منظور معرفی شرایط تحریک بهینه مورد بررسی قرار گیرد. برای این منظور، اسپین‌ها و پروتئین‌های ChETA، ChRwt و NpHR به دو حالت تحریک سه حالته و چهار حالته مورد بررسی قرار گرفته و شرایط تحریک نیز شامل فرکانس (f)، تعداد پالس (ns)، عرض پالس (t_{on}) و شدت نور تحریکی (A) بررسی شده‌است. در این مقاله، به مدل‌سازی شرایط پاتولوژیکی بیماری پارکینسون و تحلیل اثرات تحریک اپتوژنتیک

سه حالته و چهار حالته با اسپین‌های ChR2(ChETA، ChRwt) و NpHR پرداخته‌ایم. از مدل شبکه BG دارای نورون‌های GPe، GPI، TH و STN با اتصالات متفاوت استفاده شده‌است. همچنین عملکرد نورون‌های TH و خطاهای آن که ناشی از اثرات پاتولوژیکی بیماری پارکینسون می‌باشد را بررسی کرده و پاسخ مدل شبکه BG را تحلیل کرده‌ایم. برای دستیابی به این هدف، تحریک‌های مختلف با پارامترهای اساسی متفاوت (f، ns، A، t_{on}) در مدل شبکه BG اعمال کرده و شرایط بهینه (EI=۰) را معرفی نمودیم. نتایج به دست آمده از هر مرحله با نتایج آزمایشگاهی معتبر موجود مقایسه شده و شرایط با ایجاد نتایج مشابه (به ازای هر تحریک یک پاسخ، سرکوب تحریک و پاسخ اضافی) معرفی شده‌است. هدف اصلی این مقاله بررسی پاسخ‌های نورونی مدل شبکه BG (GPe، GPI، TH و STN) به اعمال تحریک اپتوژنتیک سه و چهار حالته با اسپین‌های انتخابی موثر ChETA، ChRwt و NpHR می‌باشد. نتایج مقایسه همانگونه که در جدول ۱ نیز نشان داده شده‌است، بیانگر این است که پاسخ‌های نورونی مدل شبکه BG سازگاری خوبی با نتایج آزمایشگاهی^{۱۴، ۱۹} دارد. بنابراین مدل پیشنهادی دارای عملکرد مناسب می‌باشد. از طرفی، از آنجایی که اعمال فرکانس بالا، شدت نور تحریکی بالا و عرض پالس‌های طولانی می‌تواند آسیب بافت مغزی را منجر شود و یا عملکرد اسپین‌ها را دچار تغییر کند، لذا به منظور بررسی این موضوع ما اثرات تغییر این پارامترها (f، ns، A، t_{on}) را بر روی پاسخ نورون‌های GPe، GPI و STN مدل شبکه پارکینسونی BG برای مدل اپتوژنتیک با اسپین NpHR و پاسخ نورون‌های TH به SMC را مورد مطالعه قرار داده‌ایم. در انتها، EI را برای ارزیابی عملکرد BG برای مدل‌های سه حالته با اسپین‌های ChETA و ChRwt و مدل‌های چهار حالته با اسپین‌های ChETA و ChRwt در محدوده فرکانس‌های مختلف به دست آورده و مدل بهینه را معرفی کرده‌ایم.

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان داد در شرایط بهینه، نورون‌های STN ورودی تحریکی و نورون‌های GPe، ورودی مهاری مناسب به نورون‌های GPI اعمال می‌کنند و نورون‌های GPI قادر می‌شوند ورودی مهاری مناسبی را به نورون‌های TH اعمال کنند و در نتیجه عملکرد آنها بهبود یافته و اثرات پاتولوژیکی بیماری پارکینسون از بین رود. در پژوهش‌های قبلی، تحریک اپتوژنتیک را فقط با یک مدل چهارحالته و یک اسپین ChR2 انجام داده‌اند،^{۱۸} در حالی که در مقاله حاضر، ما به تحلیل کامل کمی و کیفی پاسخ‌های آتش و مقایسه آن با نتایج آزمایشگاهی^{۱۸، ۱۹} موجود پرداخته‌ایم، الگوهای

آوری، تحلیل و تفسیر داده‌ها، تهیه پیش‌نویس و نقد و بررسی مقاله از جهت محتوای فکری؛ کیوان معقولی: تهیه پیش‌نویس و نقد مقاله. تمامی نویسندگان نسخه نهایی را مطالعه و تایید نموده‌اند.

منابع مالی

این پژوهش از پایان نامه مقطع دکتری اقتباس شده و حمایت مالی نداشته‌است.

دسترس پذیری داده‌ها

در صورت نیاز تمامی داده‌ها ارائه می‌شود.

ملاحظات اخلاقی

مطالعه حاضر شامل ملاحظات اخلاقی نمی‌شود. با توجه به محدودیت‌های موجود، این پژوهش در حال حاضر به صورت تجربی بر روی نمونه انسانی قابل اجرا نیست و بر روی نمونه شبیه‌سازی شده انجام شده‌است. برای تحلیل، مقایسه و صحت‌سنجی مطالعات از اطلاعات موجود در مقالات معتبر بین‌المللی استفاده شده‌است.^{۱۱}

تعارض منافع

نویسندگان اظهار می‌کنند که این پژوهش تعارض منافی ندارد.

References

1. Stuart S, Alcock L, Galna B, Lord S, Rochester L. The measurement of visual sampling during real-world activity in Parkinson's disease and healthy controls: A structured literature review. *Journal of neuroscience methods*. 2014;222:175-88. doi: 10.1016/j.jneumeth.2013.11.018
2. Yuvaraj R, Murugappan M, Ibrahim NM, Sundaraj K, Omar MI, Mohamad K, et al. Detection of emotions in Parkinson's disease using higher order spectral features from brain's electrical activity. *Biomedical Signal Processing and Control*. 2014;14:108-16. doi: 10.1016/j.bspc.2014.07.005.
3. Parker KL, Kim Y, Alberico SL, Emmons EB, Narayanan NS. Optogenetic approaches to evaluate striatal function in animal models of Parkinson disease. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2022;18:99-107. doi: 10.31887/DCNS.2016.18.1/kparker.
4. Prashanth R, Roy SD. Early detection of Parkinson's disease through patient questionnaire and predictive modelling. *International journal of medical*

آتش (پاسخ نورونی) با اِپسین‌های متداول و مختلف ChETA، NpHR و ChRwt را بررسی کرده، از دو مدل شبیه‌سازی اپتوژنتیک سه حالت و چهار حالت استفاده نموده و نتایج آنها را مقایسه کرده‌ایم. با توجه به اینکه در تحریک طولانی مدت احتمال آسیب به بافت مغزی وجود دارد، بنابراین ما استفاده از تحریک اپتوژنتیک با زمان اعمال کوتاه مدت را پیشنهاد داده و شرایط تحریک کوتاه و طولانی مدت را در کنار هم مطالعه و بررسی و با مقایسه نتایج حالت‌های بهینه هر کدام را معرفی کرده‌ایم. براساس مقایسه‌های انجام گرفته می‌توان نتیجه گرفت که پاسخ نورون‌های GPe با نتایج آزمایشگاهی مطابقت داشته و پاسخ دیگر نورون‌ها نیز مشابه با پاسخ نورون‌های GPe می‌باشد. همچنین، فرکانس‌های ۲۰ و ۲۰۰ هرتز در مدل چهار حالت ChRwt و فرکانس ۸۰ هرتز در مدل سه حالت ChETA به عنوان ژن‌ها، فرکانس‌ها و مدل‌های بهینه می‌باشند.

قدردانی

نویسندگان از گروه مهندسی پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران تشکر و قدردانی می‌کنند.

مشارکت پدید آوران

نازلا قاسم‌زاده: جمع‌آوری، تحلیل و تفسیر داده‌ها؛ فریدون نوشیروان راحت آباد و سیامک حقی پور: تهیه پیش‌نویس و نقد مقاله؛ شبنم عنصلیبی میاندوآب: ایده‌پردازی، طراحی اثر، جمع-

- informatics. 2018;119:75-87. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2018.09.008
5. Saeedi N, Heysieattalab S, Janahmadi M, Hosseinmardi N. The role of glial glutamate transporter in the baseline synaptic response and short-term synaptic plasticity of CA1 area of the hippocampus in male Wistar rat. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences*. 2022;44(5):380-9. (In Persian). doi: 10.34172/mj.2022.044
6. Rezaee Z, Marandi S M, Alaei H, Esfarjani F. [The metabolically effects of the short term endurance training among rat model of 6-hydroxydopamine Parkinson's disease]. *Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services*. 2020;42(3):273-80. (In Persian). doi: 10.34172/mj.2020.045
7. Ntziachristos V. Fluorescence molecular imaging. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2006;8:1-33. doi: 10.1146/annurev.bioeng.8.061505.095831.
8. Amiri SH, Sardari Mamaghani N, Farhang S, Mansouri Derakhshan S, Shekari Khaniani M,

- Mehdizadeh Fanid L. A survey between DRD4 genes' EX3 VNTR and polymorphisms to the dose of Methylphenidate relation in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2022;44(5):390-402. (In Persian). doi: 10.34172/mj.2022.042
9. Weissleder R, Ntziachristos V. Shedding light onto live molecular targets. *Nature medicine*. 2003;9(1):123-8. doi: 10.1038/nm0103-123.Nat
 10. Sahani DV, Kalva SP, Tanabe KK, Hayat SM, O'Neill MJ, Halpern EF, et al. Intraoperative US in patients undergoing surgery for liver neoplasms: comparison with MR imaging. *Radiology*. 2004;232(3):810-4. doi: 10.1148/radiol.2323030896
 11. Erofeev A, Gerasimov E, Lavrova A, Bolshakova A, Postnikov E, Bezprozvanny I, et al. Light stimulation parameters determine neuron dynamic characteristics. *Applied Sciences*. 2019;9(18):3673. doi: 10.3390/app9183673
 12. Schoeters R, Tarnaud T, Joseph W, Martens L, Raedt R, Tanghe E. Comparison between direct electrical and optogenetic subthalamic nucleus stimulation. In 2018 EMF-Med 1st World Conference on Biomedical Applications of Electromagnetic Fields (EMF-Med). 2018;13:1-2. doi: 10.23919/EMF-MED.2018.8526018
 13. Deisseroth K, Feng G, Majewska AK, Miesenböck G, Ting A, Schnitzer MJ. Next-generation optical technologies for illuminating genetically targeted brain circuits. *Journal of Neuroscience*. 2006;26(41):10380-6. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3863-06.2006
 14. Zhang H, Yu Y, Deng Z, Wang Q. Activity pattern analysis of the subthalamopallidal network under Channelrhodopsin-2 and Halorhodopsin photocurrent control. *Chaos, Solitons & Fractals*. 2020;138:109963. doi: 10.1016/j.chaos.2020.109963.
 15. Grossman N, Nikolic K, Toumazou C, Degenaar P. Modeling study of the light stimulation of a neuron cell with channelrhodopsin-2 mutants. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2011;58(6):1742-51. doi: 10.1109/TBME.2011.2114883
 16. Nagel G, Szellas T, Huhn W, Kateriya S, Adeishvili N, Berthold P, et al. Channelrhodopsin-2, a directly light-gated cation-selective membrane channel. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(24):13940-5. doi: 10.1073/pnas.193619210.
 17. Zhang F, Wang LP, Boyden ES, Deisseroth K. Channelrhodopsin-2 and optical control of excitable cells. *Nature methods*. 2006;3(10):785-92. doi: 10.1038/nmeth936.
 18. Stefanescu RA, Shivakeshavan RG, Khargonekar PP, Talathi SS. Computational modeling of channelrhodopsin-2 photocurrent characteristics in relation to neural signaling. *Bulletin of mathematical biology*. 2013;75:2208-40. doi: 10.1007/s11538-0139888-4.
 19. So RQ, Kent AR, Grill WM. Relative contributions of local cell and passing fiber activation and silencing to changes in thalamic fidelity during deep brain stimulation and lesioning: a computational modeling study. *Journal of computational neuroscience*. 2012;32(3):499-519. doi: 10.1007/s10827-011-0366-4.
 20. Kumaravelu K, Brocker DT, Grill WM. A biophysical model of the cortex-basal ganglia-thalamus network in the 6-OHDA lesioned rat model of Parkinson's disease. *Journal of computational neuroscience*. 2016;40:207-29. doi: 10.1007/s10827-016-0593-9.
 21. Ratnadurai-Giridharan S, Cheung CC, Rubchinsky LL. Effects of electrical and optogenetic deep brain stimulation on synchronized oscillatory activity in parkinsonian basal ganglia. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*. 2017;25(11):2188-95. doi: 10.1109/TNSRE.2017.2712418.
 22. Terman D, Rubin JE, Yew AC, Wilson CJ. Activity patterns in a model for the subthalamopallidal network of the basal ganglia. *J Neurosci*. 2002;22(7):2963-76. doi: 10.1016/j.chaos.2020.109963.
 23. Rubin JE, Terman D. High frequency stimulation of the subthalamic nucleus eliminates pathological thalamic rhythmicity in a computational model. *Journal of computational neuroscience*. 2004;16:211-35. doi: 10.1023/B:JCNS.0000025686.47117.67.
 24. Meyer AL. The concept of a sensorimotor cortex: its early history, with especial emphasis on two early experimental contributions by W. Bechterew. *Brain: a journal of neurology*. 1978;101(4):673-85. doi: 10.1093/brain/101.4.673.
 25. Torrico TJ, Munakomi S. Neuroanatomy, Thalamus. [Updated 2022 Jul 25]. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-Doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542184>.
 26. Nikolic K, Degenaar P, Toumazou C. Modeling and engineering aspects of channelrhodopsin2 system for neural photostimulation. In 2006 International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology. New York, USA. 2006;PP:1626-9. doi: 10.1109/IEMBS.2006.260766.
 27. Hegemann P, Ehlenbeck S, Gradmann D. Multiple photocycles of channelrhodopsin. *Biophysical journal*. 2005;89(6):3911-8. doi: 10.1529/biophysj.105.069716.
 28. Cardin JA, Carlén M, Meletis K, Knoblich U, Zhang F, Deisseroth K, et al. Targeted optogenetic stimulation and recording of neurons in vivo using cell-type-specific expression of Channelrhodopsin-2. *Nature protocols*. 2010;5(2):247-54. doi: 10.1038/nprot.2009.228.
 29. Noraepour Z, Zibaii M I, Dargahi L, Latifi H. Modeling and study of Rhodopsin proteins responses to laser light irradiance in ultrafast optogenetic control. *ICOP & ICPET _ INPC _ ICOFS*. 2018;24:569-72.

30. Gradinaru V, Thompson KR, Deisseroth K. eNpHR: a Natronomonas halorhodopsin enhanced for optogenetic applications. *Brain cell biology*. 2008;36:129-39. doi: 10.1007/s11068-008-9027-6.
31. Gunaydin LA, Yizhar O, Berndt A, Sohal VS, Deisseroth K, Hegemann P. Ultrafast optogenetic control. *Nature neuroscience*. 2010;13(3):387-92. doi: 10.1038/nn.2495.
32. Berndt A, Schoenenberger P, Mattis J, Tye KM, Deisseroth K, Hegemann P, et al. High-efficiency channelrhodopsins for fast neuronal stimulation at low light levels. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(18):7595-600. doi: 10.1073/pnas.1017210108.
33. Wang XJ, Buzsáki G. Gamma oscillation by synaptic inhibition in a hippocampal interneuronal network model. *Journal of neuroscience*. 1996;16(20):6402-13. doi: 10.1523/JNEUROSCI.16-20-06402.1996.
34. Fan D, Wang Z, Wang Q. Optimal control of directional deep brain stimulation in the parkinsonian neuronal network. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*. 2016;36:219-37. doi:10.1016/j.cnsns.2015.12.005.