

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DİFÜZYON TABANLI NANO AĞLARDA AMYLOİD BETA’NİN
MOLEKÜLER HABERLEŞME ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN ANALİZİ



İBRAHİM IŞIK

DOKTORA TEZİ
ELEKTRİK ELEKTRONİK MÜHENDİSLİĞİ
ANABİLİM DALI

HAZİRAN 2019

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DİFÜZYON TABANLI NANO AĞLARDA AMYLOİD BETA’NİN
MOLEKÜLER HABERLEŞME ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN ANALİZİ



İBRAHİM IŞIK

DOKTORA TEZİ
ELEKTRİK ELEKTRONİK MÜHENDİSLİĞİ
ANABİLİM DALI

HAZİRAN 2019

Tezin Başlığı: **Difüzyon Tabanlı Nano Ağlarda Amyloid Beta'nın Moleküler
Haberleşme Üzerindeki Etkisinin Analizi**

Tezi Hazırlayan: İbrahim IŞIK

Sınav Tarihi: 10.06.2019

Yukarıda adı geçen tez jürimizce değerlendirilerek Elektrik Elektronik Mühendisliği
Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Sınav Jüri Üyeleri

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet Emin TAĞLUK

İnönü Üniversitesi

.....

Prof. Dr. Ali KARCI

İnönü Üniversitesi

.....

Prof. Dr. Ahmet ALKAN

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

.....

Prof. Dr. Abdulkadir ŞENGÜR

Fırat Üniversitesi

.....

Dr. Öğr. Üyesi Murat KÖSEOĞLU

İnönü Üniversitesi

.....

Prof. Dr. Halil İbrahim ADIGÜZEL

Enstitü Müdürü

ONUR SÖZÜ

Doktora Tezi olarak sunduğum “**Difüzyon Tabanlı Nano Ağlarda Amyloid Beta’nın Moleküler Haberleşme Üzerindeki Etkisinin Analizi**” başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığını ve yararlandığım bütün kaynakların, hem metin içinde hem de kaynakçada yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

İbrahim IŞIK

ÖZET

Doktora Tezi

DİFÜZYON TABANLI NANO AĞLARDA AMYLOİD BETA'NIN MOLEKÜLER HABERLEŞME ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN ANALİZİ

İbrahim IŞIK

İnönü Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı

117+xii sayfa

2019

Danışman: Prof. Dr. Mehmet Emin TAĞLUK

Nano-ölçekteki sistemlerin iletişim mekanizmasını modellemek ve doğrulamak için canlıların kullandığı nano-ölçekteki elektro-kimyasal haberleşme sistemlerinden esinlenerek yeni haberleşme tekniklerinin geliştirilmesi üzerine son zamanlarda yoğun bir şekilde çalışma yapılmaktadır. Bilginin taşınmasında taşıyıcı olarak kimyasal sinyallerin kullanıldığı bu alan Moleküler haberleşme-MH (Molecular Communication-MC) olarak bilinmektedir. Moleküler haberleşme sistemlerinde iletim için kullanılan bilgi parçacıkları protein, DNA gibi biyolojik bileşenlerden oluşmaktadır.

MH konusu ile ilgili yapılacak çalışmaların nano-teknoloji alanındaki gelişmelere büyük katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Bu sebeple tez çalışmasında, nano-ölçekli sistemlerde kullanılma potansiyeli olabilecek iki yeni Moleküler haberleşme modeli yazılım ve donanım tabanlı olarak geliştirilip analiz edilmiştir. İlk bölümde, yazılım tabanlı olarak tasarlanan MH modelinde alıcı topolojisi küre, yarım küre, küp, yarım küp ve dikdörtgen prizma gibi değişik formlarda denenerek alıcının sinyal iletim oranı arttırılmaya ve iletim sırasında meydana gelen moleküller arası girişim düşürülmeye çalışılmıştır. Yarım küre alıcı modelinin kullanılması ile sinyal iletim oranının arttığı ve girişimin düştüğü görülmüştür. Önerilen MH modellerinin, başta Alzaymır olmak üzere birçok hastalığa sebep olan Amyloid Beta ($A\beta$ 40 – 42) peptitlerinin biyolojik nöronal/moleküler ağda negatif etkisinin kompanze etme yönünde potansiyelinin olduğu düşünülmektedir. İkinci bölümünde ise Hodgkin Huxley ve Izhikevich'in önerdiği elektronik tabanlı nöron modelleri temel alınarak bazı aktif ve pasif elektronik devre elemanları ile yeni bir nöron modeli geliştirilmiştir. Literatürdeki mevcut sistemler ile karşılaştırıldığında önerilen dinamik modelin daha gerçekçi ve sinir hücrelerinin ürettiği darbe şekillerine yakın darbeler ürettiği görülmüştür. MH modelinin sinaptik boşluğunda bulunan kapasitenin geçirgenliği ve difüzyon katsayısı ile $A\beta$ (40 – 42)'nin sinir hücreleri arasındaki bilgi aktarımını engelleyen etkisi arasındaki ilişki irdelenerek araştırılmış ve buna göre önermeler geliştirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Moleküler haberleşme, nöronal haberleşme, amyloid beta, alıcı, reseptör.

ABSTRACT

Ph.D.Thesis

ANALYSIS OF EFFECT OF AMYLOID BETA ON MOLECULAR COMMUNICATION IN DIFFUSION BASED NANONETWORKS

İbrahim IŞIK

Inonu University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Electrical-Electronics Engineering

117+xii pages

2019

Supervisor: Prof. Dr. Mehmet Emin TAĞLUK

Recently, too much effort has been conducted toward development of novel communication techniques for implementing in nano-scale systems inspired from electro-chemical communication systems that naturally used by living beings. One of these techniques is known as Molecular Communication (MC) in which chemical signals are used as carriers for transmission of information through fluid media. The information carrier particles used in such communication systems consist of biological components such as DNA and protein components.

Studies regarding MC are considered to highly contribute to the developments in the field of nano-technology. Therefore, in this study, software and hardware based two new MC models that could potentially be used in nano-scale systems were developed and analysed in terms of communication performance. In the first part, different forms of receivers such as sphere, hemisphere, cube and rectangular prism topologies have been tried for increasing the rate of molecule reception and reducing the inter symbol interference of the receiver in the software MC model. It was observed that the signal transmission rate increased and the interference decreased with the use of a hemispherical receiver model. The results obtained from the proposed MC models encourage one to think that such receiver models might have the potential to compensate for the negative effect of Amyloid Beta ($A\beta$ 40-42) peptides by which Alzheimer disease could arise in the biological neuronal network. In the second part, a new neuron model was developed with some active and passive electronic circuit elements. This model basically inspired from both Hodgkin Huxley and Izhikevich's systematic integrate and fire model. Compared with the existing systems in the literature, the proposed dynamic model has shown more realistic pulses similar to those produced by nerve cells. The effect of permittivity (hence, the capacity) and the diffusion coefficient of the synaptic cleft on the performance of the proposed MC model were investigated. Also the effect of $A\beta$ (40-42) on the information transmission between nerve cells was investigated and some proposals were developed accordingly.

Keywords: Molecular communication, neuronal communication, amyloid beta, receiver, receptor.

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının her aşamasında bilimsel çalışmaların yanında engin bilgi ve tecrübelerinden de yararlandığım çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Mehmet Emin TAĞLUK'a;

Tezin özellikle yazılım kısmında her konuda desteklerini esirgemeyen Dr. H. Birkan YILMAZ'a

Fikirleri ile yol gösteren tez izleme komitesi üyeleri değerli hocalarım Prof. Dr. Ali KARCI'ya ve Dr. Öğr. Üyesi Murat KÖSEOĞLU'na;

Çalışma arkadaşlarım Dr. Öğr. Üyesi Cemal KELEŞ'e ve Dr. Öğr. Üyesi F. Nur DENİZ'e;

Her zaman her konuda yardımlarını esirgemeyen bütün Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü hocalarına;

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi bu tez çalışması süresince de her zaman yanımda olan ve beni sabırla destekleyen IŞIK ailesinin değerli bireyleri, değerli eşim Dr. Esmem IŞIK, biricik oğullarım Mehmet Akif ve Kadir Tuna IŞIK'a sonsuz teşekkür ederim.

Ayrıca bu tez çalışması, İnönü Üniversitesi BAP birimi tarafından FDK-2019-1359 nolu proje ile desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı İnönü Üniversitesi BAP'a teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Moleküler Haberleşme Sisteminin Geçmişi	1
1.2. Dijital ve Moleküler Haberleşme Sistemlerinin Karşılaştırılması..	2
1.3. Moleküler Haberleşme Sistemlerinin Kullanım Alanları	3
2. KONU VE KAPSAM	8
2.1. Moleküler Haberleşme Sisteminin Çalışma Prensibi	8
2.2. Aksiyon Potansiyelin Oluşum Aşaması.....	14
2.3. Akson Boyunca Aksiyon Potansiyelin İletilmesi	15
2.4. Aksiyon Potansiyelin İki Nöron Arasında İletilmesi.....	16
2.5. Amyloid Beta'nın Moleküler Haberleşme Üzerindeki Etkisi.....	18
2.6. Kaynak Özetleri	19
3. MATERYAL VE YÖNTEM	29
3.1. Moleküler Haberleşme Modelinin Yazılım Tabanlı Olarak İncelenmesi	30
3.1.1. Verici ve Alıcı Birimi	32
3.1.2. Kanal Birimi	34
3.2. Moleküler Haberleşme Modelinin Donanım Tabanlı Olarak İncelenmesi	42
3.2.1. Elektronik Tabanlı Nöron Modeli.....	42
3.2.1.1. Soma Modeli.....	46
3.2.1.2. Akson Modeli.....	55
3.2.1.3. Kleft Modeli.....	55
3.2.1.4. Elektronik Tabanlı Nöron Modelinin Hata Oranı Analizi.....	56
3.3. Difüzyon ve Dielektrik Sabiti Arasındaki İlişkinin İncelenmesi....	57
4. YAZILIM TABANLI MH MODELİ	60
4.1. Küre Alıcı Modeli	61
4.2. Yarım Küre Alıcı Modeli.....	67
4.3. Küp Alıcı Modeli	70

4.4.	Yarım küp alıcı modeli	73
4.5.	Dikdörtgen Prizma Alıcı Modeli	77
4.6.	Küre ve Küp Alıcı Modellerinin Karşılaştırılması	80
4.7.	$A\beta$ 'nın Küp ve Küre Alıcıya Sahip MH Modeli Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi.....	85
4.8.	Difüzyon Katsayısındaki Değişimin Yazılım Tabanlı MH Modeli Üzerindeki Etkisinin Analizi	90
5.	DONANIM TABANLI MH MODELİ	93
5.1.	Soma Modelinin Analizi.....	94
5.2.	Akson Modelinin analizi.....	96
5.3.	Nöro-sinaptik Haberleşme Modelinin Analizi.....	99
5.4.	$A\beta$ 'nın Donanım Tabanlı MH Modeli Üzerindeki Analizi	102
6.	TARTIŞMA VE SONUÇ	104
7.	KAYNAKLAR	107
	ÖZGEÇMİŞ	115

SİMGELER VE KISALTMALAR

MH Moleküler haberleşme

MS Multiple sclerosis

A β Amyloid beta

APP Amyloid precursor protein

n Nano

μ Mikro

m Metre

A Amper

V Volt

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1	Sinir hücresinin aksonu ile başka bir sinir hücresinin dentriti arasındaki haberleşmeyi gösteren mikroskop görüntüsü [6] ...	4
Şekil 1.2	Hayvan hücresinin içerisinde bulunan çeşitli yapıların gösterildiği temsili görüntü [7]	4
Şekil 1.3	Dijital ve Moleküler network yapıları a) moleküllerin bir araya gelmesi ile oluşan nano-ağ ve b) çeşitli Dijital cihaz ve bileşenlerin bir araya gelmesi ile oluşan ağ [8]	5
Şekil 2.1	Verici, alıcı ve kanaldan oluşan genel bir Moleküler haberleşme sistemi [10].....	9
Şekil 2.2	Verici ve alıcıdan oluşan genel bir haberleşme sisteminin blok diyagramlar ile gösterimi	9
Şekil 2.3	İnsan beyninde bulunan milyarlarca nöronun bir tanesinin büyütülmüş hali	11
Şekil 2.4	Nöronal hücre haberleşme modeli, (a) Pre ve post-sinaptik hücrelerin birleşimini gösteren şekil, (b) sinaptik boşlukta iki nöron birleşiminin direnç ve kapasite ile gösterimi, (c) nöronal haberleşme sisteminde gerçekleşen olayların blok diyagramı	12
Şekil 2.5	Dinlenme durumundaki bir nöronun hücre içi ve dışı arasındaki gerilim farkı	13
Şekil 2.6	Nöronun ürettiği genel bir aksiyon potansiyelinin gerilim değerlerini gösteren zaman-gerilim grafiği	16
Şekil 2.7	Aksiyon potansiyelin akson boyunca iletilme aşamaları.....	17
Şekil 2.8	Sinaptik boşlukta iki nöronun birleşimini gösteren şekil	17
Şekil 2.9	App'nin β – <i>sekretaz</i> ve γ – <i>sekretaz</i> enzimleri tarafından parçalanarak $A\beta$ 'nin nasıl elde edildiğini gösteren sembolik bir şekil [24].....	19
Şekil 2.10	[28] yayınında önerilen alıcı modelinin üzerine yerleştirilmiş küre ve silindir kılıf şekilleri.....	20
Şekil 2.11	Louis Lapicque tarafından literatüre kazandırılan ilk nöron modellerinden birisi	25
Şekil 2.12	Hodgkin Huxley nöron modeli	26
Şekil 3.1	Yazılım tabanlı olarak analizi yapılan Moleküler haberleşme sisteminin 3D modeli.....	31
Şekil 3.2	Parçacık sayısına veya yoğunluğa göre yapılan modülasyon [3].....	33
Şekil 3.3	Parçacığın türüne göre yapılan modülasyon [3]	33
Şekil 3.4	Bilginin vericiden çıkış süresine göre yapılan modülasyon [3]	34
Şekil 3.5	Difüzyon yolu ile moleküllerin vericiden alıcıya iletimi.....	35
Şekil 3.6	Fick's a) birinci ve b) ikinci kanununu gösteren grafik [81]	37
Şekil 3.7	Normal dağılım yoğunluk fonksiyonu grafiği	38

Şekil 3.8	İki sembol süresinde alınan molekül sayısı zaman grafiği ile moleküller arası girişimin gösterimi	41
Şekil 3.9	Aksiyon potansiyelin oluşumunda gerçekleşen fazlar.....	43
Şekil 3.10	p ve n yarı iletkenlerinin birleşimi ile oluşturulmuş bir diyotun temel yapısı [87]	44
Şekil 3.11	a) p ve n yarı iletkenlerinin birleşimi ile elde edilen BJT'nin temel yapısı, b) collector, base ve emitterden oluşan BJT'nin bağlantı şekli [87]	44
Şekil 3.12	a) R_{B2} , R_{B1} dirençleri ile diyottan oluşan UJT 'nin temel yapısı, b) base ₁ , base ₂ ve emitterden oluşan UJT 'nin bağlantı şekli [88]	45
Şekil 3.13	UJT transistörün gerilim- akım ($V_{EB1}-I_E$) karakteristiği	46
Şekil 3.14	Elektronik tabanlı soma modeli	47
Şekil 3.15	Soma modelinin integrate fazındaki eşdeğer devresi	48
Şekil 3.16	Soma modelinin ateşleme fazındaki eşdeğer devresi	50
Şekil 3.17	Soma modelinin dinlenme fazındaki eşdeğer devresi.....	53
Şekil 3.18	Tasarımı yapılan soma ve akson modellerinin birbirine bağlanması ile elde edilen nöron modeli	56
Şekil 3.19	Pre ve post-sinaptik hücrelerin birleşim bölgesi olan kleftin birbirine paralel bağlı bir direnç ve kapasite ile modellenmesi	56
Şekil 3.20	Bir kondansatörün temel yapısını gösteren şematik çizim	57
Şekil 4.1	Küre alıcı modeli.....	61
Şekil 4.2	Farklı yarıçaptaki reseptörlerin kullanılması ile elde edilen h_0 - sembol süresi grafiği	62
Şekil 4.3	Farklı yarıçaptaki reseptörlerin kullanılması ile elde edilen SIR - sembol süresi grafiği.....	63
Şekil 4.4	Farklı boyutlardaki küre alıcı model için h_0 - sembol süresi grafiği ($d=5 \mu m$, $r_s=0.02 \mu m$ ve reseptör sayısı=1800). Bu verinin elde edilmesi sürecinde vericiden alıcının en yakın noktasına olan uzaklık eşit olacak şekilde alıcının boyutu değiştirilmiştir. Bu durumda vericinin 3D uzayındaki konumu sabit tutulurken alıcının konumu değişmektedir.....	64
Şekil 4.5	Farklı boyutlardaki küre alıcı model için SIR - sembol süresi grafiği ($d=5 \mu m$, $r_s=0.02 \mu m$ ve reseptör sayısı=1800). Bu verinin elde edilmesi sürecinde vericiden alıcının en yakın noktasına olan uzaklık eşit olacak şekilde alıcının boyutu değiştirilmiştir. Bu durumda vericinin 3D uzayındaki konumu sabit tutulurken alıcının konumu değişmektedir.....	64
Şekil 4.6	Küre alıcı model için reseptör sayısı ile reseptör merkezlerinin vericiye olan uzaklığı arasındaki ilişki. Bu verinin elde edilmesi sürecinde alıcının en yakın noktasına olan uzaklık eşit olacak şekilde alıcının boyutu değiştirilmiştir. Bu durumda vericinin 3D uzayındaki konumu sabit tutulurken alıcının ve reseptörlerin konumu değişmektedir.....	65

Şekil 4.7	Verici ve küre alıcı arasındaki farklı d uzunlukları için h_0 - sembol süresi grafiği ($r_r=3.101 \mu m$, $r_s=0.02 \mu m$ ve reseptör sayısı=1800).....	66
Şekil 4.8	Verici ve küre alıcı arasındaki farklı d uzunlukları için SIR - sembol süresi grafiği ($r_r=3.101 \mu m$, $r_s=0.02 \mu m$ ve reseptör sayısı=1800).....	66
Şekil 4.9	Yarım küre alıcı modeli	67
Şekil 4.10	Reseptörlerin kürenin tamamına ve yarısına dağıtılması durumu için h_0 - sembol süresi analizi.....	68
Şekil 4.11	Reseptörlerin kürenin tamamına ve yarısına dağıtılması durumu için SIR - sembol süresi analizi.....	68
Şekil 4.12	Yarım küre alıcı model için reseptör sayısı ile reseptör merkezlerinin vericiye olan uzaklığı arasındaki ilişki. Bu verinin elde edilmesi sürecinde alıcının en yakın noktasına olan uzaklık eşit olacak şekilde alıcının boyutu değiştirilmiştir. Bu durumda vericinin 3D uzayındaki konumu sabit tutulurken alıcının ve reseptörlerin konumu değişmektedir.....	69
Şekil 4.13	Küp alıcı modeli	70
Şekil 4.14	Farklı yarıçaptaki reseptörlerin kullanılması ile elde edilen h_0 - sembol süresi grafiği	71
Şekil 4.15	Farklı yarıçaptaki reseptörlerin kullanılması ile elde edilen SIR - sembol süresi grafiği.....	71
Şekil 4.16	Farklı boyutlardaki küp alıcı model için h_0 - sembol süresi grafiği. Bu verinin elde edilmesi sürecinde vericiden alıcının en yakın noktasına olan uzaklık eşit olacak şekilde alıcının boyutu değiştirilmiştir. Bu durumda vericinin 3D uzayındaki konumu sabit tutulurken alıcının konumu değişmektedir	72
Şekil 4.17	Farklı boyutlardaki küp alıcı model için SIR - sembol süresi grafiği. Bu verinin elde edilmesi sürecinde vericiden alıcının en yakın noktasına olan uzaklık eşit olacak şekilde alıcının boyutu değiştirilmiştir. Bu durumda vericinin 3D uzayındaki konumu sabit tutulurken alıcının konumu değişmektedir	73
Şekil 4.18	Küp alıcı model için reseptör sayısı ile reseptör merkezlerinin vericiye olan uzaklığı arasındaki ilişki. Bu verinin elde edilmesi sürecinde alıcının en yakın noktasına olan uzaklık eşit olacak şekilde alıcının boyutu değiştirilmiştir. Bu durumda vericinin 3D uzayındaki konumu sabit tutulurken alıcının ve reseptörlerin konumu değişmektedir.....	74
Şekil 4.19	Reseptörlerin küpün yarısına dağıtılması ile elde edilmiş yarım küp alıcı modeli	74
Şekil 4.20	Reseptörlerin küpün tamamına ve yarısına dağıtılma durumu için h_0 - sembol süresi grafiği	75
Şekil 4.21	Reseptörlerin küpün tamamına ve yarısına dağıtılma durumu için SIR - sembol süresi grafiği	75
Şekil 4.22	Küp alıcı model için reseptör sayısı ile reseptör merkezlerinin vericiye olan uzaklığı arasındaki ilişki. Bu verinin elde edilmesi sürecinde alıcının en yakın noktasına olan uzaklık eşit olacak şekilde alıcının boyutu değiştirilmiştir. Bu	

	durumda vericinin 3D uzayındaki konumu sabit tutulurken alıcının ve reseptörlerin konumu değişmektedir.....	76
Şekil 4.23	Dikdörtgen prizma alıcı modeli	77
Şekil 4.24	Dikdörtgen prizma alıcı modelin farklı kenar uzunlukları için h_0 - sembol süresi grafiği.....	78
Şekil 4.25	Dikdörtgen prizma alıcı modelin farklı kenar uzunlukları için SIR - sembol süresi grafiği.....	78
Şekil 4.26	Farklı hacimlerdeki dikdörtgen prizmanın farklı kenar uzunlukları için h_0 - sembol süresi grafiği. Bu verinin elde edilmesi sürecinde vericiden alıcının en yakın noktasına olan uzaklık eşit olacak şekilde alıcının boyutu değiştirilmiştir. Bu durumda vericinin 3D uzayındaki konumu sabit tutulurken alıcının konumu değişmektedir	79
Şekil 4.27	Farklı hacimlerdeki dikdörtgen prizmanın farklı kenar uzunlukları için SIR - sembol süresi grafiği. Bu verinin elde edilmesi sürecinde vericiden alıcının en yakın noktasına olan uzaklık eşit olacak şekilde alıcının boyutu değiştirilmiştir. Bu durumda vericinin 3D uzayındaki konumu sabit tutulurken alıcının konumu değişmektedir.....	79
Şekil 4.28	Küre ve küp alıcı modellerinin farklı hacimleri için h_0 - sembol süresi grafiği.....	81
Şekil 4.29	Küre ve küp alıcı modellerinin farklı hacimleri için SIR - sembol süresi grafiği.....	81
Şekil 4.30	Küp, küre, yarım küre ve yarım küp alıcı modellerinin h_0 - sembol süresi grafiği.....	82
Şekil 4.31	Küp, küre, yarım küre ve yarım küp alıcı modellerinin SIR - sembol süresi grafiği.....	83
Şekil 4.32	Farklı hacimlerdeki küp, küre, yarım küp ve yarım küre modellerinin h_0 - sembol süresi grafiği.....	84
Şekil 4.33	Farklı hacimlerdeki küp, küre, yarım küp ve yarım küre modellerinin SIR - sembol süresi grafiği.....	84
Şekil 4.34	Verici ve alıcı arasındaki sinaptik boşluğa $A\beta$ eklenmiş MH modeli	85
Şekil 4.35	Küre alıcı model için $A\beta$ oranının değişimi ile elde edilen sembol süresi-alınan molekül sayısı grafiği	86
Şekil 4.36	Küre alıcı model için $A\beta$ oranının değişimi ile elde edilen h_0 - sembol süresi grafiği.....	87
Şekil 4.37	Küre alıcı model için $A\beta$ oranının değişimi ile elde edilen SIR - sembol süresi grafiği.....	87
Şekil 4.38	Küp alıcı model için $A\beta$ oranının değişimi ile elde edilen sembol süresi-alınan molekül sayısı grafiği	88
Şekil 4.39	Küp alıcı model için $A\beta$ oranının değişimi ile elde edilen h_0 - sembol süresi grafiği.....	89
Şekil 4.40	Küp alıcı model için $A\beta$ oranının değişimi ile elde edilen SIR - sembol süresi grafiği.....	89
Şekil 4.41	Küre alıcı model için difüzyon katsayısının değişimi ile elde edilen alınan molekül sayısı - sembol süresi grafiği.....	91
Şekil 4.42	Küre alıcı model için difüzyon katsayısının değişimi ile h_0 - sembol süresi grafiği.....	91

Şekil 4.43	Küre alıcı model için difüzyon katsayısının değişimi ile <i>SIR</i> - sembol süresi grafiği.....	91
Şekil 5.1	Nöron soma modelinin girişine 1 V DC değere genliği 0.5 V olan bir sinüzoidal dalga eklenerek verilmiş ve modelinden elde edilen aksiyon potansiyel dizisi grafiği.....	95
Şekil 5.2	Elektronik nöron modelin soma çıkışından elde aksiyon potansiyelin büyütülmüş hali.....	96
Şekil 5.3	Nöron modelinin girişine eşik değerinin altında 0.4 V'luk bir DC gerilim verilince nöron modelinden elde edilen çıkış grafiği.....	97
Şekil 5.4	Nöron modelinin girişine eşik değerinin üzerinde 1 V'luk bir DC gerilim verilince nöron modelinden elde edilen çıkış grafiği.....	97
Şekil 5.5	Nöron modelinin girişine 1 V DC değere 0.5 V genliğe sahip bir kare dalga eklenerek verilince nöron modelinden elde edilen çıkış grafiği.....	98
Şekil 5.6	Nöron modelinin girişine 1 V DC değere 0.5 V genliğe sahip sinüzoidal bir dalga eklenerek verilince nöron modelinden elde edilen çıkış grafiği.....	99
Şekil 5.7	a) Nöron modelinin girişine 1 V DC değere 0.5 V genliğe sahip bir sinüzoidal dalga eklenerek verilince b) pre-sinaptik nöron modelinin çıkışı ve c) post-sinaptik nöron modelinin çıkışı.....	100
Şekil 5.8	Post ve pre-sinaptik nöronların VCRs olmadan birbirine bağlanması durumu a) pre-sinaptik nöronun çıkışı ve b) post-sinaptik nöronun çıkışı.....	101
Şekil 5.9	Girişe bağlanan gerilim kaynağının farklı frekanslardaki değerleri için pre ve post-sinaptik nörondan elde edilen çıkış grafikleri, a) $f=0.1\text{Hz}$, b) $f=1\text{Hz}$, c) $f=3\text{Hz}$, d) $f=8\text{Hz}$	101
Şekil 5.10	$A\beta$ 'nın etkisini simüle eden a) kapasite, b) direncin değişimi ile oluşan nöronlar arası iletişim hatası ve aynı grafiklerin 3D uzayda c) C-R ve d) R-C perspektifinden gösterimi.....	103

ÇİZELGELER DİZİNİ

Tablo 1.1	Moleküler ve Dijital haberleşme sistemlerinin çeşitli özelliklerinin karşılaştırılması [2]	3
Tablo 3.1	Literatürde, Moleküler haberleşme sistemlerinin analizinde kullanılan çeşitli benzetim programları [3].....	30
Tablo 3.2	Çeşitli moleküllerin 25 °C'de su içerisinde elde edilmiş difüzyon katsayıları [3], [80].....	36
Tablo 4.1	Yazılım tabanlı MH modelinde kullanılan sistem parametreleri	61
Tablo 5.1	Elektronik tabanlı nöro-spike haberleşme modelinde kullanılan sistem parametreleri	94
Tablo 5.2	Farklı giriş uyarma frekansları için MSE ve SE değerleri .	102

1. GİRİŞ

Gelecekte hayatımızda yer alacağı düşünülen nano-ölçekli cihazların haberleşme sistemlerinin yazılım ve donanım modelleri üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Bu modellerden birisi biyolojik canlıların nöronal ağda kullandıkları elektro-kimyasal iletişimden esinlenerek ortaya atılan Moleküler Haberleşme (MH) sistemidir. Son zamanlarda bu alanda yapılan çalışmaların değerli olduğu görülmektedir. Bu alanda yapılan çalışmalar genellikle sistemin haberleşme performansını arttırmaya yöneliktir. Bu bağlamda burada MH sistemleri için daha iyi bir alıcı modelini geliştirmek amaç edinilmiş ve dolayısıyla alıcının molekül alma olasılığını artırma ve semboller arası girişimini azaltma hedeflenmiştir. Ayrıca Alzaymır hastalığına başlıca neden olduğu söylenen Amyloid Beta'nın MH performansını nasıl etkilediği hususu araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar anlamlı olup bu tür sistemlerin geliştirilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Bu konunun gelişim süreci ve önemi takip eden bölümlerde detaylı bir şekilde ele alınmıştır.

1.1. Moleküler Haberleşme Sisteminin Geçmişi

Moleküler haberleşme konusu bilim insanları tarafından ilk olarak yirminci yüzyılın başlarında araştırılmaya başlanmış ve bu yöndeki çalışmalar, fizikçi Richard Feynman'nın 1959'da bilim insanlarına "Aşağıda Bir Sürü Yer Var" konulu bir sunum yapması ile ivme kazanmıştır. Yapılan sunumda, küçük (nano, mikro) ölçekli cihazların kontrolüne ve yönetimine yönelik çözüm yöntemlerinin araştırılması ve geliştirilmesi gereğine değinilmiş ve bu konu ile ilgili tartışmalar yapılmıştır. Feynman'ın, 24 ciltlik meşhur Brittanica ansiklopedisinin bir toplu inenin ucuna sığdırılacak kadar küçültülebileceğini söylemesi o dönemde büyük yankı uyandırmıştır [1]. Aradan yarım asır geçtikten sonra nano-ölçekli cihazların tasarımından söz edilmeye başlanmış ve bu yönde nano-biyo-teknoloji, nano-haberleşme ve nano-robotik gibi önemli alanlar tanımlanmış ve bu alanlarda büyük gelişmeler olmuştur. Günümüzde nano-haberleşme konusu, molekül veya hücre haberleşmesinde yaşanan problemlerden dolayı ortaya çıkan çeşitli hastalıklara çözüm üretebilecek potansiyele sahip olduğu düşünülerek birçok araştırmacı tarafından yoğun bir şekilde çalışılmaktadır. Araştırmacılar nano-teknoloji içeren sistemlerde haberleşme ve koordinasyon problemlerine çözüm geliştirme adına moleküler düzeyde çalışabilecek haberleşme sistemlerin tasarımına yönelmişlerdir. Moleküler

bazlı çalışan bu sistemleri modellemek ve doğrulamak için araştırmacılar doğada zaten var olan biyolojik canlıların kullandığı nano-ölçekteki Moleküler haberleşme sistemlerinden esinlenmektedirler. MH sistemlerinde bilgi transferi için kimyasal sinyaller (moleküller) taşıyıcı olarak kullanılmaktadır. Bu sistemlerde bilgi transferi bilinen modern sayısal veri transferinden farklılık göstermektedir. Bu farklılığı göstermek amacıyla aşağıda bir karşılaştırma yapılmıştır.

1.2. Dijital ve Moleküler Haberleşme Sistemlerinin Karşılaştırılması

Moleküler haberleşme sistemleri mevcut haberleşme (Dijital haberleşme) paradigmalarından çok farklıdır ve bu sistemlerin günümüz teknoloji ise uygulanabilirliği birçok zorluğu da beraberinde getirmektedir. Sinir sistemindeki nöronların yerine kullanılacak nano-ölçekli vücut ağlarından bazı hastalıkların tedavisinde kullanılacak nano-ölçekli moleküler bilgisayarlara kadar birçok yeni nano-teknoloji uygulamasının hayata geçirilebilmesi için bu zorluklar ile baş edebilecek yeni teori ve tekniklerin geliştirilmesi oldukça büyük öneme sahiptir [2]. Nano-teknolojilerin hayatımıza girmesi ile bilim insanları nano-ölçekteki cihazların birbiri ile haberleşmesi ve bu nano-cihazların kontrolü konusu ile ilgili çalışmalar yapmaktadırlar. Yapılan çalışmalarda, günümüzde kullanılmakta olan Dijital haberleşme tekniklerinin nano-ölçekte işlem yapılan Moleküler haberleşme sistemlerinin tasarım ve analizinde kullanılmadığı/kullanılamayacağı görülmüştür [3].

Günümüzde kullanılmakta olan Dijital ve Moleküler haberleşme sistemleri Tablo 1.1'de verildiği gibi bazı temel farklara sahiptir. Dijital ve Moleküler haberleşme sistemleri arasındaki bu farklılıklar, nano-ölçekteki Moleküler haberleşme sistemleri için verici, kanal ve alıcı birimlerinin yeni hipotezlerle tasarlanmasını zorunlu kılmaktadır. Dijital haberleşme sistemleri ile Moleküler haberleşme sistemleri arasındaki en önemli ve temel farklardan birisi de Moleküler haberleşme sistemlerinde taşıyıcı olarak moleküllerin kullanılmasıdır. Bunun sebebi moleküllerin:

- Nano-robotlar üzerinde uygulanabilirliği
- Nano boyutta olması
- Biyolojik tabanlı olması
- Çok az enerji kullanarak iletişimi gerçekleştirilmesi

olarak sıralanabilir.

Tablo 1.1 Moleküler ve Dijital haberleşme sistemlerinin çeşitli özelliklerinin karşılaştırılması [2]

	Dijital haberleşme	Moleküler haberleşme
Sinyal Türü	Elektronik veya Optik	Kimyasal
İletim Hızı	Işık hızı	Nano-seviyede hız
Kanal	İletimi etkilemez	İletimi etkiler
Gürültü	Elektromanyetik alan ve sinyaller	Ortamdaki diğer moleküller
İletilen Bilgi	Veri, ses veya video	DNA, protein vb.
Taşıyıcı	Elektromanyetik dalga	Molekül
Diğer Özellikler	Direk iletişim ve yüksek enerji tüketimi	Rastgele iletişim ve düşük enerji tüketimi

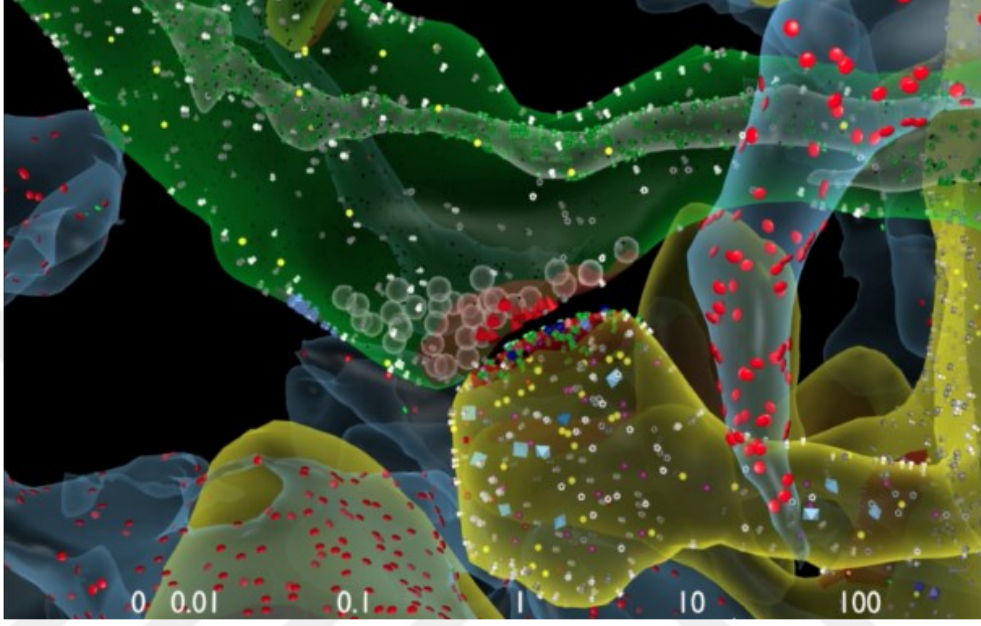
1.3. Moleküler Haberleşme Sistemlerinin Kullanım Alanları

Doğada Moleküler haberleşme sistemleri, kısa boyutta (nm), orta boyutta (μm - cm) ve uzun boyutta (cm - m) iletişim için kullanılabilir [4], [5]. Örneğin hormonlar uzun boyutta, akış tabanlı bir yöntemi kullanarak taşınırlar. Doğada bulunan biyolojik canlıların boyutları da birbirinden farklıdır. Örneğin tek bir atomun veya molekülün boyutu $1 nm$ olabileceği gibi virüslerin boyutu $100 nm$ 'ye kadar büyüebilmektedir. Moleküler haberleşme sistemlerinin özellikle tıbbi tedavi yöntemlerine uygulanabilmesi için günümüzde birçok çalışma yapılmaktadır. Bunlardan birisi de biyolojik tabanlı sentetik nano-cihazlardır. Bu cihazlar:

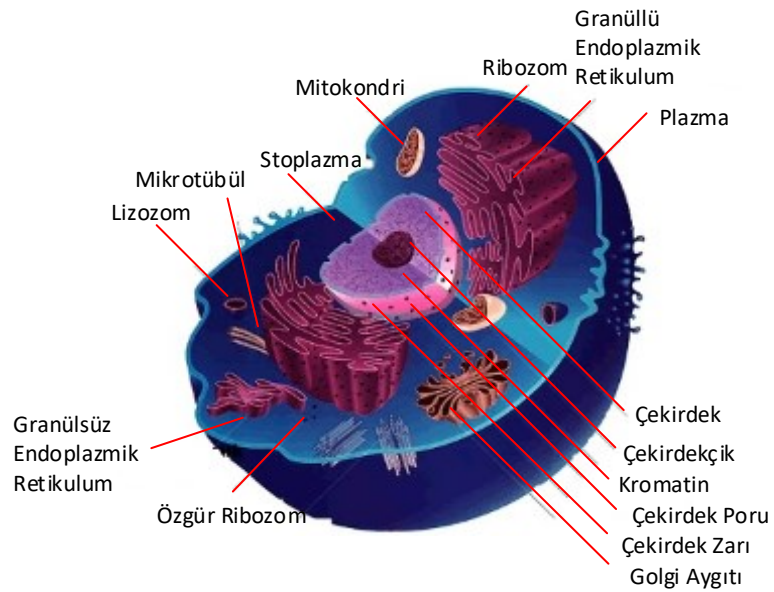
- Genetiği değiştirilmiş modifiye hücreler
- Kullanılmayan bileşenlerinin çıkarıldığı (tek bir görev için oluşturulmuş/eğitilmiş) suni hücreler
- Nano-ölçekli (çip üzerindeki) elektronik cihazlardır.

Moleküler haberleşme tekniğinin milyonlarca yıldır canlılar tarafından zaten kullanılıyor olması ve yine bu sistemlerin biyolojik tabanlı olmasından dolayı vücut içi haberleşmede kullanılabilmesi bu sistemleri nano-cihazların tasarım ve analizinde kullanmak için ideal yapmaktadır. Canlılarda bulunan bütün hücrelerin birbirleri ile haberleştiği ve hayatta kalabilmek için de haberleşmek zorunda olduğu

düşünülmektedir. Örneğin Şekil 1.1’de iki sinir hücresinin sinaptik boşlukta birbiri ile haberleşmesini gösteren mikroskop görüntüsü görülmektedir [6]. Şekilden görüldüğü üzere iki sinir hücresi birbiri ile haberleşebilmek için çeşitli iyonlar salgılayarak zarlarında bulunan iyon kapılarını uyarmaktadırlar. Sinir hücrelerinin sahip olduğu bu iletişim şekli sonraki bölümlerde daha detaylı bir şekilde açıklanmıştır.



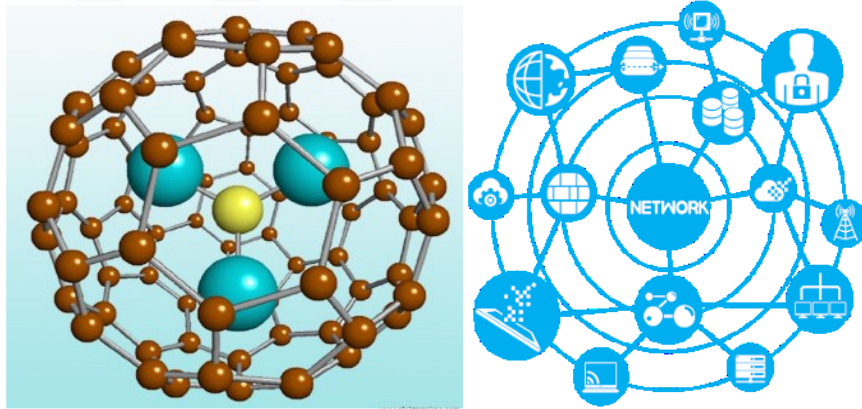
Şekil 1.1 Sinir hücresinin aksonu ile başka bir sinir hücresinin dentriti arasındaki haberleşmeyi gösteren mikroskop görüntüsü [6]



Şekil 1.2 Hayvan hücresinin içerisinde bulunan çeşitli yapıların gösterildiği temsili bir görüntü [7]

Nano-boyutlarda olmasına rağmen, molekül ve hücrelerin karmaşık ve bir o kadar da sistemli olduğu bilim insanları tarafından yüzyıllardır söylenmektedir. Bu sistemli yapıya ait bir hayvan hücresinin temsili görüntüsü Şekil 1.2’de görüldüğü üzere mitokondri, stoplazma ve ribozom gibi birçok kısımdan oluşmaktadır [7] ve bu parçaların her biri hücrenin hayati fonksiyonlarını sağlamak için ayrı bir görev üstlenmiştir. Çalışma prensibi günümüz teknolojisi ile bile henüz tam olarak keşfedilememiş böylesine karmaşık hücre ve moleküllerin nano-cihaz olarak düşünülmesi de kolay olmamaktadır.

Moleküler haberleşme sistemlerinin kullanım alanlarından birisi de moleküllerin nano-cihaz olarak kullanılıp bunların birbiri ile haberleşmesi üzerine kurulmuştur. Bu nano-cihazlar yani moleküller Şekil 1.3’de görüldüğü üzere bir amaç için düzenli bir şekilde birbirlerine bağlanarak nano-network (nano-ağ) yapısını oluştururlar [8]. Moleküllerin birbiri ile bağlanması ile yani Dijital haberleşmede olduğu gibi bir network oluşturması ile bu nano-cihazların, vücut için akıllı ilaç dağıtımı, yan etkisiz kanser tedavisi gibi çeşitli tıbbi tedavi yöntemlerinde kullanılabileceği düşünülmektedir.



Şekil 1.3 Dijital ve Moleküler network yapıları a) moleküllerin bir araya gelmesi ile oluşan nano-ağ ve b) çeşitli Dijital cihaz ve bileşenlerin bir araya gelmesi ile oluşan ağ [8]

Hücrelerin bir araya gelmesi ile oluşan nano-ağlara verilebilecek en iyi örneğin sinir hücrelerinin oluşturduğu sinir nano-ağı olduğu bilinmektedir. Sinir hücresi olarak bilinen nöronların, yeryüzündeki en muhteşem ağ yapısı ile birbirlerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu ağ yapısındaki nöronların birbiri ile haberleşmesi de yine henüz hiçbir bilim insanı tarafından tam olarak açıklanamamış eşsiz bir uyum ve sistematik

bir süreç ile gerçekleşmektedir. Aksi takdirde insanların hafıza, düşünme, öğrenme gibi böylesine karmaşık görevleri yerine getirebilmesi mümkün olamazdı. Böylesi bir sistemi taklit eden (biyolojik esinli nano-network) veya onun görevini yerine getirebilecek bir sistemi (nano-robot) tasarlayıp analiz etmenin günümüz teknolojisi ile mümkün olmadığı düşünülmektedir.

Ancak gelecekte bu alanda yapılacak olan çalışmalara kaynak teşkil etmesi düşüncesi ile bu tez çalışması yapılmıştır. Bu kapsamda yapılan çalışmalar, kaynak özetleri kısmında detayları anlatılan çeşitli yayınlar temel alınarak gerçekleştirilmiştir. Günümüzde, özellikle hücre haberleşmesindeki problemlerden kaynaklı tedavisi henüz bulunamamış birçok hastalık bulunmaktadır. Bu tür tedavisi henüz tam olarak bulunamamış hastalıkların ancak tıp ve mühendislik bilimlerinin ortak çalışması ile çözülebileceğine inanılmaktadır. Bu sebeple bu tez fikri ortaya atılmış ve gelecekte bu tür hastalıkların teşhis ve tedavisine yardımcı olması temennisi ile literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Molekül veya hücrelerin haberleşmesini konu edinen ve literatürde Moleküler haberleşme olarak da bilinen bu alan, tez çalışmasının ilk kısmında yazılım tabanlı bir model üzerinde incelenip analiz edilmiştir. MH modelinde, farklı topolojideki alıcı şekilleri, alıcı üzerine yerleştirilmiş reseptörlerinin boyutları ve alıcı hacmi gibi çeşitli sistem özellikleri değiştirilerek verici ile alıcı arasındaki sinyal iletim oranı ve moleküllerin birbirine karışmasından kaynaklı girişim parametreleri iyileştirilmeye çalışılmıştır. Analizi yapılan MH modeli, Alzaymır gibi tedavisi henüz bulunamamış birçok hastalığa sebep olan $A\beta$ peptidinin sinyal iletim oranı ve girişime olan etkisi için yeniden analiz edilmiştir. Tez çalışmasının ikinci kısmında ise nöronların bilgi transferi sırasında kullandığı düşünülen aksiyon potansiyeli, elektronik tabanlı olarak tasarlanan bir model üzerinde gerçeğine çok yakın bir şekilde elde edilmiş ve üretilen bu aksiyon potansiyeli verici ile alıcı arasında minimum hata ile iletmeye çalışılmıştır. Elektronik tabanlı olarak tasarlanan MH modelinde verici ile alıcı arasındaki veri iletiminde meydana gelen hata, farklı giriş frekansları için analiz edilmiştir. MH modelinin kleftinde (sinaptik boşluğunda) bulunan kapasitenin dielektrik sabiti ile difüzyon sabiti arasındaki ilişki irdelenip, bu ilişkinin $A\beta$ 'nın veri iletimine olan etkisi için hata oranı analizleri yapılmıştır.

Tez çalışmasının 1. Bölümünde MH sisteminin genel bir tanımı yapılmış ve bu sistemin kullanım alanlarına değinilerek Dijital haberleşme sistemleri ile arasındaki fark açıklanmıştır. 2. Bölümde MH sistemindeki verici, alıcı, kanal yapısı ve nöronal

haberleşmede aksiyon potansiyelin oluşum ve iletim aşamaları anlatılmıştır. Ayrıca literatürde bulunan MH sistemlerinden bu bölümde kısaca bahsedilmiştir. 3. Bölümde tez kapsamında analizi yapılan MH modellerinin geliştirilmesinde kullanılan yöntemler anlatılmıştır. 4. Bölümde yazılım, 5. Bölümde ise donanım tabanlı olarak geliştirilen MH modelleri detaylı bir şekilde analiz edilip literatüre yeni modeller kazandırılmıştır. Son olarak 6. Bölümde, elde edilen sonuçların genel bir değerlendirmesi yapıp literatürdeki mevcut çalışmalar ile farklarına değinilmiştir.



2. KONU VE KAPSAM

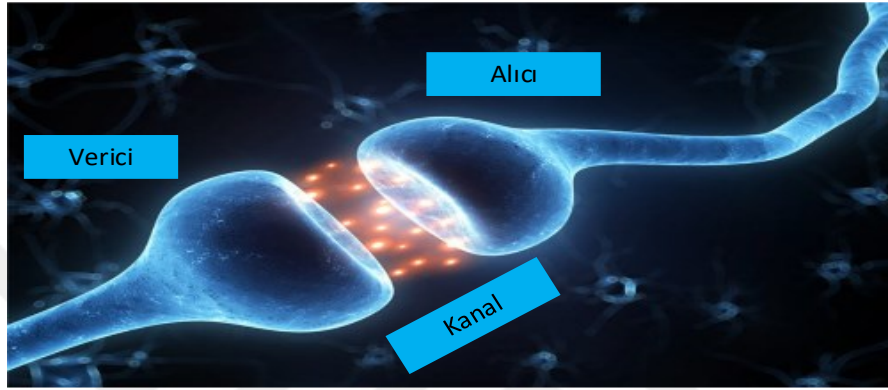
Moleküler haberleşme çok yeni fakat literatürde hızlı yayılan ve kabul gören bir araştırma alanıdır. Bu alanda yapılan çalışmaların biyolojik tabanlı nano-teknoloji uygulamalarının hayatımıza girmesini kolaylaştıracağı düşünülmektedir. Örneğin, Moleküler haberleşme sistemini kullanan nano-robot teknolojisinin, tedavisi henüz bulunamamış hastalıkların tedavisinde kullanılması ile nano-teknolojinin hayatımız üzerindeki etkisinin gelecekte giderek artacağı düşünülmektedir. Nano-teknolojik sistemlerin tıbbi tedavi yöntemlerine uygulanabilirliği potansiyeli ile bu tez çalışması yapılmış ve Alzaymır gibi hastalıkların özellikle teşhisine yardımcı olacağı düşüncesi ile bir takım analizler yapılmıştır. Bu bağlamda, yazılım tabanlı olarak geliştirilen MH modelinin sinyal iletim oranı ve girişim konuları, donanım tabanlı olarak geliştirilen elektronik nöron modelinin de soma, akson ve nöro-sinaptik boşlukta meydana gelen sinaptik haberleşme konuları incelenmiştir.

Günümüzde hücreler veya moleküller arası haberleşme kaynaklı birçok hastalık bulunmaktadır. Örneğin, sinir nano-ağında gerçekleşen bir haberleşme bozukluğu Multiple Sclerosis (MS), Alzaymır ve Felç gibi çok ciddi sinir sistemi kaynaklı hastalıklara neden olabilmektedir. Haberleşme kaynaklı meydana gelen bu hastalıkları anlayabilmek, bilişim teknolojilerinden esinlenen yenilikçi tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi adına çok önemlidir. Ayrıca, biyolojik esinli Moleküler haberleşme sistemlerinin geliştirilmesi ile hücre sel doğrulukta sağlık izleme sistemleri, henüz tedavisi olmayan sinir sistemi hastalıkları için haberleşme yetenekli nano-implant geliştirme gibi pek çok medikal uygulama, gıda ve su kalitesi kontrolü gibi çok sayıda ileri çevresel ve endüstriyel nano-sensör ağı uygulamalarının geliştirilmesinin mümkün olacağı ifade edilmektedir [9].

2.1. Moleküler Haberleşme Sisteminin Çalışma Prensibi

Bir Moleküler haberleşme sistemi Şekil 2.1'de görüldüğü gibi bilginin gönderildiği birim, iletişim kanalı ve alıcı birimi olmak üzere üç temel birimden oluşmaktadır. Moleküler haberleşme kuramında verici modülü, nöronal bir hücre sistemindeki sinaps gibi davranarak nano-ölçekli parçacıkları alıcı tarafından algılanana kadar salıvermektedir. Alıcı, iletilen bilgiyi algıladıktan sonra ise iletişim sonlanmaktadır. Moleküler haberleşmede iletim için kullanılan bilgi parçacıkları protein, DNA gibi biyolojik bileşenlerden oluşmaktadır. Moleküler haberleşmede

taşıyıcı olarak görev yapan kimyasal sinyallerin çok az enerji kullanmaları bu sinyallerin nano-ölçekli yapay sistemlerin haberleşmesinde de kullanımını ideal yapmaktadır. Yüzyıllardır doğada bulunan canlılarda var olan hücreler arasındaki Moleküler haberleşme sisteminin bir benzeri nano-ölçekteki sistemler için henüz araştırılma safhasında olup, bu konuda literatüre yapılacak herhangi bir katkının ileride geliştirilecek yeni Moleküler haberleşme modellerine kaynak teşkil edeceği düşünülmektedir.



Şekil 2.1 Verici, alıcı ve kanaldan oluşan genel bir Moleküler haberleşme sistemi [10]

Moleküler haberleşme sistemlerinde hatayı ve girişimi minimize etmek için Moleküler haberleşme sisteminin (verici-kanal-alıcı) çok iyi modellenmesi gerekir. Günümüzde, bu birimlerin suni hücreler (nano-robotlar) yardımı ile laboratuvar şartlarında tasarlanabilmesi için çeşitli çalışmalar yapılmaktadır [11]. Dijital haberleşme sistemlerinde olduğu gibi nano-robotlar için tasarlanan Moleküler haberleşme sistemlerinde de bilginin vericiden çıkarken kodlanıp akışkan bir ortama bırakıldığı varsayılır. Daha sonra ortamdan alıcının reseptörlerine ulaşabilen bilginin kodu çözülerek iletişim gerçekleştirilmektedir. Bilginin vericiden alıcıya ulaştırılmasında gerçekleşen olaylar Şekil 2.2’de blok diyagramlar ile gösterilmiştir. Ancak gerçek biyolojik sistem birçok gürültüye veya çeşitli hastalıklar neticesinde kontrolsüz bir şekilde hücre içinde ve dışında biriken $A\beta$ peptitleri gibi engellere maruz kalmakta ve doğru iletişimi zorlaştırmaktadır.



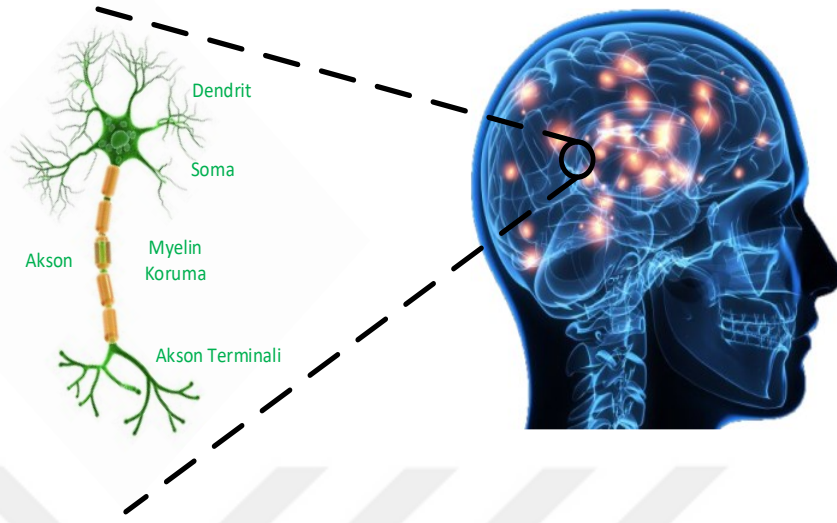
Şekil 2.2 Verici ve alıcıdan oluşan genel bir haberleşme sisteminin blok diyagramları ile gösterimi

Moleküler haberleşme sistemlerinde verici biriminin, bilginin üretildiği ve/veya depolandığı ve bilginin gönderilmesini kontrol eden bölümlerin yanı sıra bir de bu işlemleri koordine eden bir merkezi kontrol ünitesinden oluştuğu varsayılır. Bilginin alıcı birimine ulaştırılması için tanımlanan iletişim kanalının ise difüzyon tabanlı veya moleküler motorların kullanıldığı eğitilmiş nakliye sistemleri gibi davranan bir transport şeklinde olduğu düşünülmektedir [12], [13].

İnsan vücudunda milyarlarca hücrenin oluşturduğu haberleşme ve koordinasyon ağı yeryüzündeki en kapsamlı, karmaşık ve gelişmiş özelliklere sahip heterojen bir ağ sistemidir. Örneğin canlılarda bulunan sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, endokrin sistem ve duyu organlarının, moleküler haberleşme kanallarıyla birbirlerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu heterojen haberleşme ağları da kendi içerisinde farklı ağlara ayrılmıştır. Aksi takdirde canlıların böylesine karmaşık bir sistemi yönetmesi mümkün olamazdı. Dolayısıyla nano-teknoloji alanında çalışan bilim insanları da nano-cihazların haberleşebilmesi için biyolojik sistemlerde var olan nano-ağ mekanizmalarından esinlenerek benzetim tabanlı suni nöron ağları oluşturmuşlardır [14], [15]. Nano-ağların Moleküler haberleşme sistemlerinde kullanılabilmesi için vericiden gönderilen bilginin alıcıda çok az bir hata oranı ile alınması, oluşturulan sistemin yeterli hızda ve mevcut teknolojiye uyum sağlayacak gerçeklikte olması beklenmektedir. Canlıların haberleşme ağı olarak kullandığı sistemlerin başında neredeyse bütün sistemlerin kontrol ve kumanda edildiği sinir sistemi gelmektedir. Sinir sistemi bu kontrol ve kumanda işlemini gerçekleştirebilmek için nöronları kullanmaktadır. Bir sinir (nöron) hücresi Şekil 2.3’de görüldüğü gibi genel olarak soma, akson ve akson terminali kısımlarından oluşmaktadır.

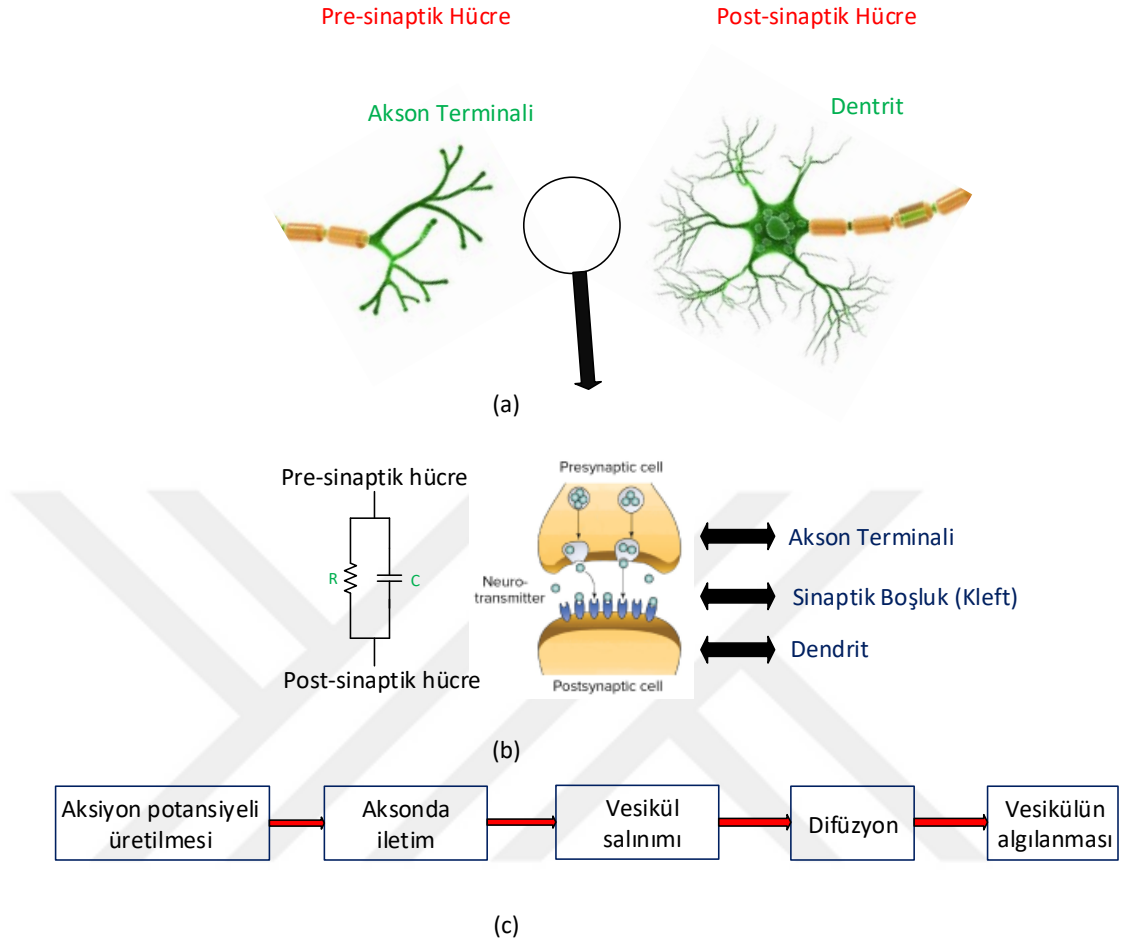
Sinir sistemine sahip tüm canlılar hücre dışından ve içinden gelen bütün uyarılara nöronlar aracılığı ile tepki/cevap verirler. Nöronların haberleşmesi soma tarafından üretilen elektrik darbelerinin aracılığı ile gerçekleşir ve bu elektrik darbeleri biyomedikal alanda aksiyon potansiyeli olarak tanımlanmıştır. Aksiyon potansiyellerin nöronun içerisinde ve nöronlar arasındaki iletimi ise elektriksel ve kimyasal yollar ile gerçekleşir. Aksiyon potansiyelinin nöronlar arasındaki iletimi Şekil 2.4 a’da görüldüğü gibi verici nöronun (pre-sinaptik hücre) akson terminali ile alıcı nöronun (post-sinaptik hücre) dendriti arasındaki sinaptik boşlukta gerçekleşir. Aksiyon potansiyelleri sinir hücresinde ya hep ya hiç yasına göre üretilirler. Diğer bir deyişle, eğer nöronun dendritine gelen uyarı yeterince güçlüyse (eşik değerinin

üzerinde) aksiyon potansiyeli üretilir aksi takdirde herhangi bir aksiyon potansiyel üretimi gerçekleşmez.



Şekil 2.3 İnsan beyninde bulunan milyarlarca nöronun bir tanesinin büyütülmüş hali

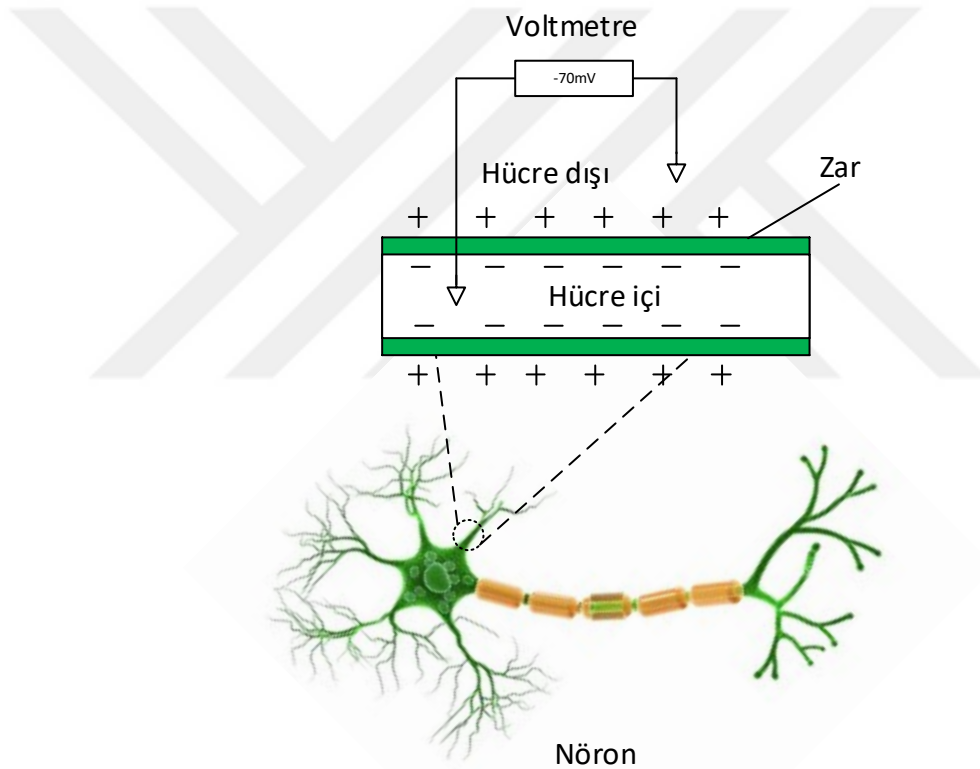
Uyarılan nöron, ürettiği aksiyon potansiyeli, hücre içi ve dışı arasında farklı polaritedeki iyonların birikiminden kaynaklı oluşan kutupların değişimi ile çok özel ve hızlı bir transfer mekanizması ile akson boyunca iletir. Aksiyon potansiyelleri akson terminaline ulaştığı zaman ise nöro-sinaptik haberleşme olarak bilinen kimyasal forma dönüşürler. Akson terminalleri uyarıldıktan sonra Şekil 2.4 b’de görülen vesiküller tarafından nöro-transmitterler sinaptik boşluğa salınırlar. Salınan bu nöro-transmitterler post-sinaptik nöronun dendritinde bulunan reseptörler tarafından yakalanırlar. Böylece yeni aksiyon potansiyeli post-sinaptik nöronda üretilmiş olur. Nöronal haberleşme sistemindeki pre-sinaptik nöronun aksonunda üretilen aksiyon potansiyelin post-sinaptik nöronun dendritine iletilmesi süreci aşağıda maddeler halinde daha detaylı olarak anlatılmıştır. Bir nöron diğer bir nöron tarafından uyarıldığı zaman diğer bir deyişle Ca^{+2} iyonları nöronun reseptörü tarafından yakalandığı zaman, nöron hücre zarı boyunca aksiyon potansiyeli dizisi üretmeye başlar [16]. İşte darbe veya impulse (spike) olarak bilinen bu aksiyon potansiyeli dizisi, bir nöronun diğer nörona bilgi aktarımı için çift yönlü olarak kullanılmaktadır. Gürültünün dikkate alındığı Nöronal haberleşme sisteminin bir parçasında oluşan aksiyon potansiyelinin diğer bir nörona aktarılmasını sağlayan nöro-sinaptik haberleşme sistemini en basit haliyle gösteren model, Şekil 2.4 b’de görüldüğü gibi birbirine paralel bağlı bir direnç ve kapasite ile oluşturulabilir.



Şekil 2.4 Nöronal hücre haberleşme modeli, (a) Pre ve post-sinaptik hücrelerin birleşimini gösteren temsili şekil, (b) sinaptik boşlukta iki nöron birleşiminin direnç ve kapasite ile gösterimi, (c) nöronal haberleşme sisteminde gerçekleşen olayların blok diyagramı

İki nöronun birleştiği, diğer bir deyişle bilgi aktarımı yaptıkları bölge ise sinaptik boşluk (kleft) olarak tanımlanmıştır. Nöronal haberleşme sistemindeki nöronların haberleşmesi sırasında gerçekleşen olaylar blok diyagramlar ile Şekil 2.4 c'de gösterilmiştir. Nöronlar, bilgiyi kimyasal ve elektriksel iletim mekanizmasını kullanarak iletirler ve bu mekanizma sinir sistemlerinde nano-verici-alıcı olarak bilinir. Diğer bir deyişle, enerjinin iletilmesinde kullanılan elektrik tellerinin aksine nöronlar, elektrokimyasal iletim tekniğini kullanırlar. Elektrik tellerinde iletim, elektronların izole edilmiş bir materyal içerisinde akışı ile gerçekleşir. Bu elektron akışı iki uçta bulunan farklı gerilimlerin oluşturduğu elektriksel kuvvet ile gerçekleşir. Nöronlardaki iletim de farklı gerilime sahip uçların oluşturduğu kuvvet ile gerçekleşir

ancak bu farklı uçlar geçici bölge olarak bilinen bölgede oluşur ve aksiyon potansiyelleri bu gerilim farkı ile hücre boyunca ve hücreler arasında iletilirler. Ancak bu iletim elektrik tellerindeki iletimden çok daha karmaşık bir sistem üzerinden gerçekleşir. Aksiyon potansiyelleri, hücre içi ve dışı arasındaki gerilim farkının çok hızlı bir şekilde değişmesi ile nano-saniyelerde iletilirler. Aksiyon potansiyellerinin geçtiği bölgeler ise yine çok hızlı bir şekilde eski gerilim seviyesine (resting potential-dinlenme potansiyeli) dönerler. Bir nöron uyarılmadığı sürece hücre içi ve dışı arasındaki gerilim farkı Şekil 2.5'teki gibi belli bir değerde sabittir (bu değer her hücrede farklı olabilmektedir). Bu gerilim farkının sebebi ise hücrenin içinde ve dışında bulunan elektrik yüklü iyon miktarlarının farkından meydana gelmektedir.



Şekil 2.5 Dinlenme durumundaki bir nöronun hücre içi ve dışı arasındaki gerilim farkı

Hücre içinde ve dışında normal şartlarda her zaman belli oranlarda, sodyum (Na^+), klor (Cl^-), potasyum (K^+), protein ve fosfat gibi birçok iyon bulunmaktadır fakat bu oran hücre içinde ve dışında zaman zaman değişiklik göstermektedir. İyon miktarlarındaki bu değişim hücre içi ve dışı arasında bir gerilim farkı oluşturmaktadır. Örneğin, dinlenme durumunda, hücrenin dışında Na^+ miktarı Cl^- miktarından daha fazla iken hücrenin içinde K^+ miktarı diğer bütün iyonların miktarından daha fazladır.

İyon miktarlarındaki bu farklılık dinlenme durumunda hücrenin içini negatif yüklü yaparken dışını pozitif yüklü yapmaktadır. Hücre uyarılmadığı sürece hücre içi ve dışındaki bu farklılıklar yani iyon dengesi glia ve proteinler tarafından korunurlar. Bu proteinler voltaj bağımlı iyon kapıları olarak bilinmektedir. Nöronların enerjilerinin %70'inden fazlasını iyon dengesini korumak için kullandığı bilinmektedir. Bu iyon kapıları ancak hücre içi ve dışı arasındaki gerilim farkı ile açılıp kapanabilirler. İyon kapıları hücrenin iyon dengesini korumak için sürekli 3 Na⁺ iyonunu hücre dışına atarken 2 K⁺ iyonunu hücre içine alır. Böylece hücre dinlenme durumundayken her zaman K⁺ iyon miktarı hücre içerisinde Na⁺ iyon miktarı ise hücre dışında fazladır. Fakat nöron uyarıldığında tüm bu dengeler sistemli olarak bozulur. Hücre uyarıldığı anda hücre dışına atılan Na⁺ miktarı ve hücre içine alınan K⁺ miktarı azalmaya başlar. Böylece hücre içi Na⁺ miktarı normalden daha fazla olur ancak hücre içi K⁺ miktarı yine en fazladır sadece oran değişmektedir. İyon dengesindeki bu değişim hücre içi ve dışı arasında yeni bir potansiyel farkı oluşturmaktadır. Oluşan bu potansiyel farkı ile pre-sinaptik nöron hücresinin somasında bir aksiyon potansiyeli oluşur. Oluşan bu aksiyon potansiyeli, iletişim mekanizmasının daha kolay anlaşılabilmesi için çeşitli fazlara bölünmüştür. Aksiyon potansiyeli üretilirken oluşan fazlar sonraki bölümde daha detaylı olarak anlatılmıştır [17].

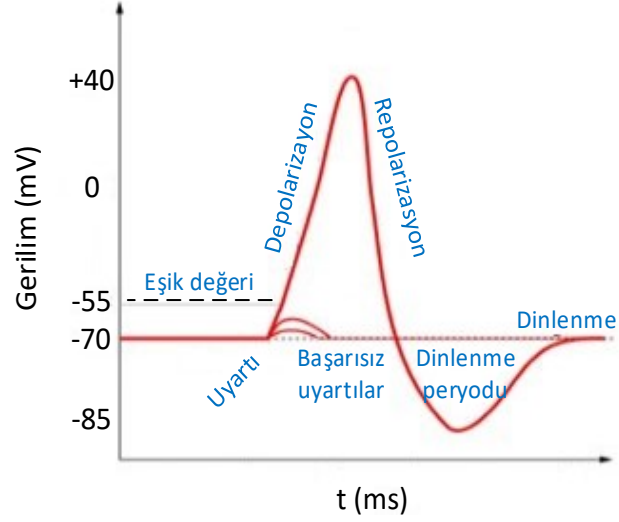
2.2. Aksiyon Potansiyelin Oluşum Aşaması

Nöronal haberleşmede kullanılan aksiyon potansiyel dizisi Şekil 2.6'da gösterildiği gibi 6 temel fazdan oluşmaktadır. Şekilde verilen gerilim değerleri genel bir nöronun değerlerini göstermektedir ve bu değerler hücreden hücreye farklılık gösterebilir. Bir insan nöron hücresinin içi ve dışı arasındaki gerilim farkı herhangi bir uyarı olmadığı sürece Şekil 2.5'de gösterildiği gibi -70 mV olarak ölçülmüştür [17]. Bu gerilim değeri dinlenme gerilimi olarak bilinir ve hücreye dışarıdan herhangi bir uyarı gelmediği sürece hücre sürekli dinlenme durumunda kalır. Fakat dışarıdan gelen her uyarıya hücre tepki vermez bu durumda ise Şekil 2.6'da gösterildiği gibi küçük gerilim dalgalanmaları oluşur ve bu durum başarısız başlatma (failed initiation) olarak bilinir. Aksiyon potansiyelin oluşumundaki bir diğer önemli aşama eşik değeridir (threshold value). Çünkü nöron tarafından aksiyon potansiyeli üretilip üretilmemesine bu değer karar vermektedir. Diğer bir değişle voltaj bağımlı iyon kapılarının açılabilmesi ve pre-sinaptik nöronun somasında aksiyon potansiyeli üretilbilmesi için

gelen uyarının bu eşik değerini aşması gerekir. Örneğin, insan motor nöronlarının eşik değeri -65mV ile -40mV arasındadır [17]. Böylece nöronların ya hep ya da hiç yasına göre çalıştığı söylenilebilir. Bir nöron eşik değerinin üstünde uyarıldığında ilk olarak Na⁺ iyon kapıları üstel olarak hızlı bir şekilde açılır ve hücre içi Na⁺ iyon miktarı artmaya başlar. İyon kapılarının açılması 0,5 milisaniye gibi çok kısa bir sürede gerçekleşir [17]. Artan Na⁺ miktarı hücre içi ve dışı arasındaki gerilim farkını değiştirir. Bu değişim Şekil 2.6'daki örnek dikkate alındığında -70mV'dan +40mV'a yükselme olarak ifade edilebilir. Böylece artık hücre içi pozitif dışı ise negatif olmuştur ve bu durum kutuplaşmanın bozulması (depolarization) olarak bilinir. Potansiyel farkı +40mV'a ulaştığında diğer bir voltaj bağımlı kapı olan K⁺ kapıları, açılması yönünde uyarılır. Böylece nöron, K⁺ iyonlarını hızlı bir şekilde hücre dışına atmaya başlar. Bu arada Na⁺ iyon kapıları da kapanmaya başlamıştır. Böylece K⁺ iyonlarının hücre dışına atılma hızı artarken Na⁺ iyonlarının hücre içine alınma hızı azalır ve sonuç olarak hücre yine eski gerilim seviyesine, dinlenme gerilimine döner. Hücrenin iç ve dış kutupları da ilk durumuna yani hücre içi negatif dışı da pozitif kutba döner. Bu durum ise tekrar kutuplaşma (repolarization) olarak bilinir. Fakat hücrenin dinlenme gerilimine ulaşması hemen gerçekleşmez çünkü K⁺ kapıları diğer kapılara oranla daha yavaş kapanır ve bu da dışarıya atılan K⁺ iyon miktarının normalden daha fazla olmasına neden olur. Böylece hücre gerilimi, dinlenme geriliminden de daha düşük bir gerilim seviyesine düşer ve bu olay aşırı kutuplaşma (hyperpolarization) olarak bilinir. Verilen örnekte bu değer Şekil 2.6'da görüldüğü gibi -85mV olarak gösterilmiştir. Hücre dinlenme gerilim seviyesine ulaştığında, bütün iyon kapıları hücre gerilimini dinlenme geriliminde tutacak şekilde açılıp kapanmaya devam ederler. Daha önce de bahsedildiği gibi aslında hücre içi ve dışı arasındaki iyon taşınması sürekli devam etmektedir burada değişen sadece oranlardır.

2.3. Akson Boyunca Aksiyon Potansiyelin İletilmesi

Gözle görülemeyen bir sinir hücresinin aksonu bir metre uzunluğa ulaşabildiği ve aksiyon potansiyellerinin aksonun sadece birkaç nano-metrelik bölümünde oluştuğu bilinmektedir. Bir nöron uyarıldığında ilk olarak hücre içine Na⁺ iyonları artan bir şekilde pompalanır. Pompalanan bu Na⁺ iyonları hücrenin içine doğru yayılırlar.

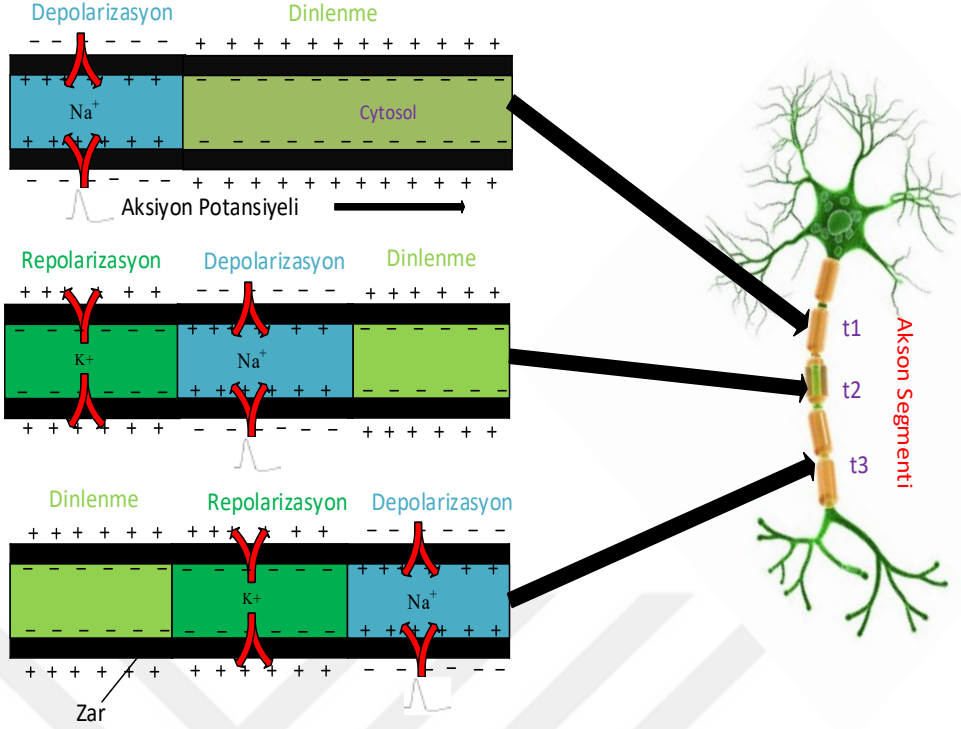


Şekil 2.6 Nöronun ürettiği genel bir aksiyon potansiyelinin gerilim değerlerini gösteren zaman-gerilim grafiği

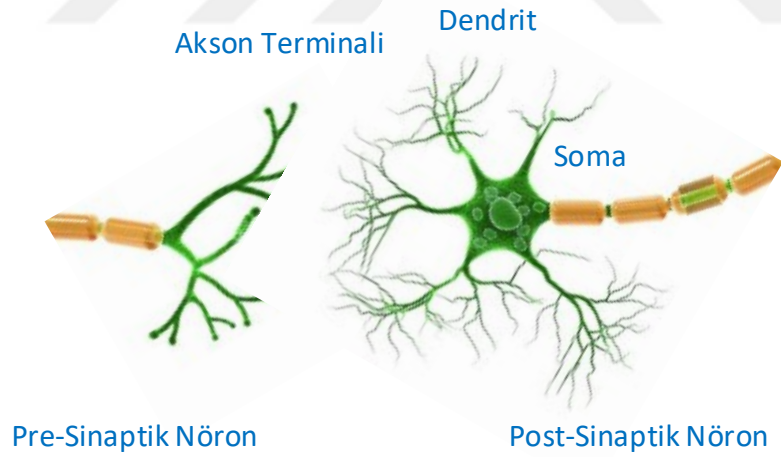
Ancak bu yayılım aksiyon potansiyelin olduğu yöne değil de zıt tarafa doğru yani iletimin yapıldığı yöne doğru gerçekleşir. Çünkü daha önce aksiyon potansiyelin üretildiği faz, refractory (nöronun yeni bir uyarıya duyarsız olduğu faz) diye bilinen fazdır ve bu fazın potansiyeli eşik değerinin altındadır. Na^+ iyonları ise dinlenme geriliminde (yoğunluk farkından dolayı) daha kolay ilerleyeceğinden aksiyon potansiyeli üretilen bölgenin zıt tarafına doğru yayılırlar. Zıt tarafta miktarı artan Na^+ iyonları yeni bir aksiyon potansiyeli oluşturmak için ilk adımı atmış olurlar. Artan Na^+ iyonları eşik değerini geçtiği anda o bölge kutuplaşma bozulması evresine girer ve aksiyon potansiyeli ateşlenir. Aksiyon potansiyelin aksonda iletimi sırasında yaşanan tüm bu olaylar Şekil 2.7'de grafiksel olarak gösterilmiştir.

2.4. Aksiyon Potansiyelin İki Nöron Arasında İletilmesi

İki nöronun haberleşmesi pre ve post-sinaptik nöronun sinaptik boşluğunda Şekil 2.8'de gösterildiği gibi iki nöronun birbirine yaklaşması ile başlar. Aksiyon potansiyellerinin iki nöron arasında iletilmesi pre-sinaptik nöronun akson terminalinden başlayıp post-sinaptik nöronun dendritinde sonlanır. Nöronlardaki bu iletim elektriksel ve kimyasal olmak üzere iki yolla gerçekleşir. Pre-sinaptik nöronun somasında üretilip akson boyunca iletilen aksiyon potansiyeli dizisi akson terminaline ulaştığında akson boyunca gerçekleşen olaylar burada da gerçekleşir ve hücre zarında kutuplaşma oluşur.



Şekil 2.7 Aksiyon potansiyelin akson boyunca iletilme aşamaları



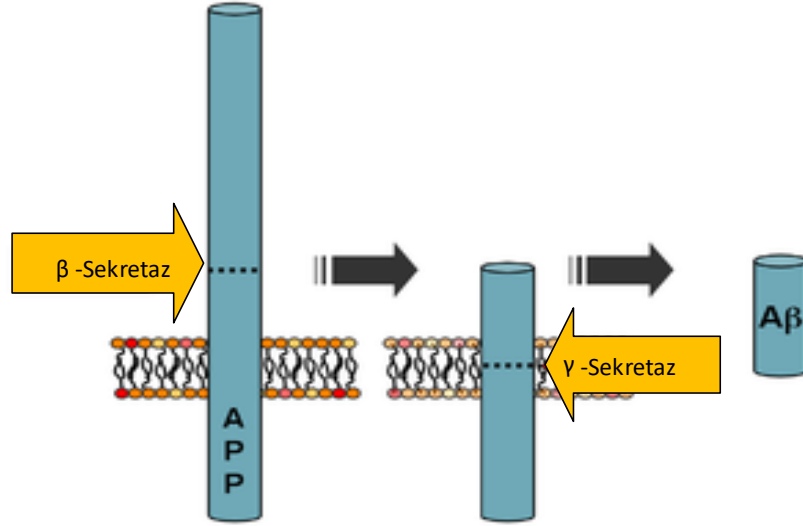
Şekil 2.8 Sinaptik boşlukta iki nöronun birleşimini gösteren şekil

Oluşan bu kutuplaşma iki nöronu birbirine yakınlaştırır ve böylece iletim başlamış olur. İlk olarak voltaj bağımlı kalsiyum (Ca^{+2}) kapıları açılır ve bilgi (nöro-transmitter) Ca^{+2} iyonları ile sinaptik boşluğa yayılır. Yayılan bu Ca^{+2} iyonları ortamın kalsiyum yoğunluğunu artırır ve buda post-sinaptik nöronun uyarılmasına neden olur. Uyarılan nöron, dendritinde bulunan reseptörler aracılığı ile sinaptik boşlukta bulunan bilgiyi

Ca⁺² iyonları ile birlikte içine alır [17]. Böylece post-sinaptik nöronda ilk aksiyon potansiyeli üretilmiş olur ve bu aksiyon potansiyeli de pre-sinaptik nöronda olduğu gibi iyon kapılarının açılıp kapanması ile akson terminaline kadar iletilir. Birçok çalışmada, bilginin nöronun içerisinde ve nöronlar arasındaki iletiminde elektriksel ve kimyasal iletim yöntemleri farklı alt başlıklarda anlatılmıştır [18], [19] ancak bu çalışma kapsamında yapılan bütün analizlerde bu iki yöntemin birleşimi olan elektrokimyasal iletim metodu kullanılarak çalışmalar yapılmıştır. Çünkü Nöronal haberleşmede elektriksel ve kimyasal yöntemlerin belli bir sıraya göre değil aynı anda sürece dahil olarak iletimi gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Sinaptik boşlukta iki nöron arasındaki bilgi aktarımı bazı hastalıklar neticesinde sinaptik boşlukta oluşan çeşitli engellere maruz kalabilir. Bunun en bariz örneği Alzaymır hastalarının sinaptik boşluğunda birikip bilgi aktarımını engelleyen A β peptidleridir.

2.5. Amyloid Beta'nın Moleküler Haberleşme Üzerindeki Etkisi

Amyloid peptidi hücrenin yaşamsal faaliyetlerini sürdürebilmesi için kendisi tarafından ürettiği bir proteindir. Ancak bu proteinin çeşitli enzimler tarafından parçalanması, hücre yapısının bozulması ya da gereğinden fazla üretilmesi ile günümüzde bile henüz tedavisi bulunamamış hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Bunlardan en bilineni ise insanlarda unutkanlığa sebep olan Alzaymır hastalığıdır [20], [21]. Alzaymır hastalığının hücrelerin hatalı haberleşmesi veya haberleşmemesinden kaynaklı bir hastalık olduğu tahmin edilmektedir. A β peptidleri 1. tür zar proteini olarak bilinen amyloid precursor proteinlerinin (app) β – sekretaz ve γ – sekretaz enzimleri tarafından Şekil 2.9'da görüldüğü gibi parçalanması ile oluşmaktadır [20]. App'nin canlıların birçok hücresi tarafından üretildiği ancak beyinde bulunan sinir hücreleri tarafından üretilen precursor proteinlerinin Alzaymır hastalığına sebep olduğu bilinmektedir [20], [21]. Bu ve bunun gibi hücrelerin haberleşme sistemlerinin bozulması ile oluşan hastalıkların tedavisine ışık tutması açısından birçok araştırmacı tarafından nano-bio sistemler kapsamında Moleküler haberleşme konusu çalışılmaktadır [22]. Hücreler arasındaki iletişimin nasıl bozulduğu literatürde henüz kesin olarak bilinmese de fareler üzerinde yapılan bazı deneysel çalışmalar sonucunda A β 40-42 peptidinin nöronlar arasında normalden daha fazla birikmesi ile vericiden alıcıya bilgi aktarımını engellediği sonucuna varılmıştır [23].



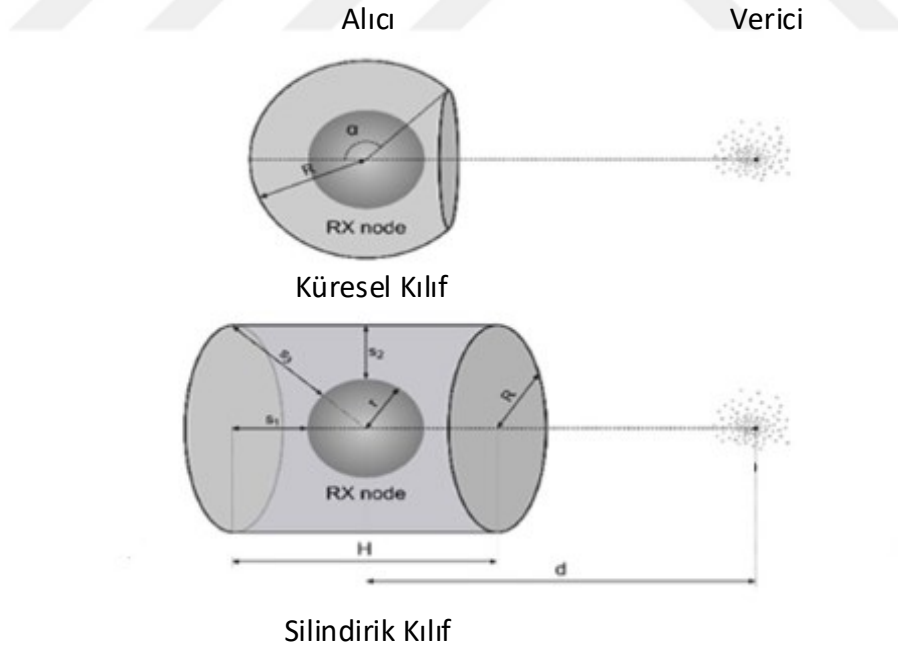
Şekil 2.9 App'nin β – sekretaz ve γ – sekretaz enzimleri tarafından parçalanarak $A\beta$ 'nin nasıl elde edildiğini gösteren sembolik bir şekil [24]

Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda $A\beta$ peptidlerinin sağlıklı insanların nöron hücrelerinin içinde ve dışında belirli bir oranda sürekli bulunduğu hatta bunun nöron hücrelerinin çalışabilmesi için gerekli olduğu öne sürülmüştür [25]. Bunun en genel örneği $A\beta$ peptidlerinin canlıların sinaps ve hafıza yapılarının oluşumunda etkin olarak görev almasıdır.

2.6. Kaynak Özetleri

Son zamanlarda nano-teknolojinin yaygınlaşması ile birlikte Moleküler haberleşme konusu ile ilgili yapılan yayınların sayısı da artmaktadır. Birçok araştırmacı nano-teknoloji biliminin medikal ve nano-robot gibi çeşitli alanlarda daha etkin bir şekilde kullanılabilmesi için yeni yöntem ve teknikler önermektedirler. Bu yöntemler, günümüzde daha çok hücreler arası haberleşme problemlerini çözmeye yönelik olarak yapılmaktadır. Örneğin, Dijital haberleşme sistemlerinde, bilginin vericiden alıcıya daha verimli bir şekilde iletimi için donanım tabanlı antenler kullanılırken Moleküler haberleşme sistemlerinde molekül tabanlı antenler kullanılmaktadır. Literatürde molekül tabanlı anten modellerinin çalışıldığı bazı çalışmalar bulunmaktadır [26]–[28]. Moleküllerin alıcıya başarılı ulaşma olasılığı üzerine yapılan [26] çalışmasında, benzetim tabanlı analitik bir çalışma yapılarak önerilen sistem test ve analiz edilmiştir. Biyolojik canlılarda alıcı üzerinde bulunan reseptörler bu çalışmada moleküler anten olarak düşünülmüş ve reseptörlerin boyutu ve alıcı üzerindeki yoğunluğu değiştirilerek vericiden salınan moleküllerin alıcıya

başarılı ulaşma olasılığı analiz edilmiştir. Yapılan analiz sonucunda alıcı üzerinde aynı yoğunluğa sahip daha küçük boyuttaki reseptörlerin salınan molekülleri daha yüksek bir başarı olasılığı ile aldığı görülmüştür. [27] çalışmasında araştırmacılar tarafından Ligand reseptör modeli önerilmiş ve önerilen bu modelin kapasite artırımı Markov zincir modeli kullanılarak elde edilmeye çalışılmıştır. [28] çalışmasında Dijital haberleşme sistemlerindeki antenlerin Moleküler haberleşme sistemlerindeki karşılığı olarak bahsedilen yönlendirilmiş alıcı modelleri çalışılmıştır. Şekil 2.10'da görüldüğü gibi alıcıdan belli bir mesafede kılıf adı verilen küre ve silindir şeklindeki yapılar alıcı üzerine yerleştirilerek alıcının molekül alma olasılığı arttırılmaya çalışılmıştır. Vericiden gönderilen molekül eğer alıcının içine girmemiş fakat alıcının üzerinde bulunan kılıfın içerisine girmişse o molekül tekrar vericiden gönderilerek alıcının o molekülü alma olasılığı arttırılmaktadır. Yazarlar, alıcı üzerinde tanımlanan silindir ve küre şeklindeki yapıların farklı boyut ve açılar ile alıcı üzerine yerleştirildiğini varsayarak alıcının molekül alma olasılığını analiz etmişlerdir. Sonuçta, alıcıdan altı kat daha büyük hacme sahip silindir şeklindeki kılıf modelinin alıcının molekül alma olasılığını en çok arttıran model olduğu görülmüştür.



Şekil 2.10 [28] yayınında önerilen alıcı modelinin üzerine yerleştirilmiş küre ve silindir kılıf şekilleri

Kanal transfer yönteminin önerildiği [29] çalışmasında noktasal verici ve küresel alıcı modeli kullanılarak üç boyutlu (3-D) bir düzlemde girişim ve iletim gecikme

paradigmaları elde edilmiştir. Ayrıca, vericiden salındığı varsayılan moleküllerin alıcı tarafından alınma olasılığını temsil eden zaman-molekül alma olasılığı, yapılan benzetim çalışması ile grafiksel olarak elde edilmiştir. Verilen grafik, alıcı ve verici arasındaki uzaklığa bağlı olarak analiz edilmiş ve aradaki uzaklık arttıkça molekül alma olasılığının düştüğü hem analitik hem de benzetim yolu ile yapılan çalışmalarda görülmüştür. Analizi yapılan diğer bir modelde ise ters çevrilebilir adsorption ve desorption alıcı modelleri yoğunluk kaydırmalı anahtarlama metodu ile analiz edilmiştir [30]. Difüzyon yolu ile iletişimin kullanıldığı bu sistemde, Moleküler haberleşmedeki en büyük problemlerden biri olan semboller arası girişimin (ISI) azaltılmasına yönelik bazı analitik çalışmalar yapılmıştır. Sembol süresi boyunca alıcıya çarpan moleküllerin adsorb edildiği önceki sembol süresinden kalan moleküllerin ise desorb edildiği modelde, bit hata oranı (BER) değerleri Skellam dağılım metodu kullanılarak hesaplanmıştır. Adsorption ve desorption alıcı modelinin kullanıldığı diğer bir çalışmada ise farklı adsorption ve desorption oranları için sistem 3-D uzayda numerik olarak analiz edilmiştir [31]. Yapılan analizler sonucunda, adsorp edilen molekülün alıcıdaki beklenen sayısının adsorption oranının artması ve desorp oranının azalması ile arttığı gözlemlenmiştir.

Hiyama ve Moritani [32] tarafından yapılan çalışmada özellikle pasif ve aktif alıcı modellerinin analizi üzerine literatür özeti şeklinde detaylı bilgiler verilmiştir. Fiziksel katman teknikleri ve kanal modellerinin çalışıldığı [33] yayınında araştırmacılar Dijital haberleşme sistemlerinde kullanılan modülasyon, hata düzeltme kodları ve kanal modellerinin Moleküler haberleşmede kullanılabilirliğini test edip bir karşılaştırma yapmışlardır. Sonuçta elde edilen veriler ile Moleküler haberleşmede semboller arası girişimin (ISI) azaltılabileceği görülmüştür. ISI'nın azaltılmasına yönelik yapılan diğer bir çalışmada [34], difüzyon tabanlı Moleküler haberleşme sistemleri Hamming kanal kodlama, ISI azaltma, çok girişli çok çıkışlı (Ç.G.Ç.Ç.) sistemlerin Moleküler haberleşmedeki uygulamalarına değinilmiştir. Sonuçta Hamming kodlama tekniğinin Moleküler haberleşme için uygun olmadığı bunun yerine moleküler uzaklık metrik adında yeni bir kanal kodlama yöntemi önerilmiştir. Ayrıca Dijital haberleşmede kullanılan Ç.G.Ç.Ç sistemlerin Moleküler haberleşme için de uygun olduğu ve ayrıca ISI iptal ve ISI'siz iki yöntemin Moleküler haberleşme için kullanılabileceği vurgulanmıştır. Moleküler haberleşme kapsamında alıcı modellerinin analiz edildiği [35] çalışmasında özellikle farklı reseptör ve alıcı modelleri ile moleküllerin çarpışma olasılığının arttırılması üzerine araştırmalar

yapılmıştır. Bu çalışma literatür taraması şeklinde yapılmış olup daha önce önerilen birçok alıcı modeli karşılaştırılmıştır. Moleküler haberleşme konusu yeni olmasına rağmen bu konuda birkaç kitap da literatüre kazandırılmıştır [14], [15], [36].

Moleküler haberleşme ile ilgili birçok uygulamalı çalışma/araştırma da bulunmaktadır. Bunlara, Moleküler haberleşmenin medikal uygulamalar için araştırıldığı [37], [38], kimyasal reaksiyonların kontrol ve sezinlendiği [39], hesaplamalı biyoloji ile Moleküler haberleşme [40], insan vücuduna enjekte edilerek hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanılan nano-robotlar [41], nano robotlar arasında iletişim [42] örnek olarak verilebilir. Yine, medikal uygulamalar için eğitilmiş moleküllerin kullanıldığı [43], bunun lab-on-a-chip (çip üzerinde küçük laboratuvarların kurulduğu sistemler) üzerindeki uygulamaları [44], yönlendirilmiş ilaç dağıtımı [45] da Moleküler haberleşmenin uygulamalı olarak kullanıldığı alanlara örnek olarak gösterilebilir.

Canlı organizmalar özellikle insanlar bazı hücrelerinin yapısının ya da moleküllerin hareket ettiği ortamın (viskozite) bozulması ile, Multiple Skleroz (MS), kalp ritim bozukluğu, düşük ve yüksek şeker, omurilik felci, Alzaymır ve Kanser gibi çeşitli hastalıklara yakalanmaktadırlar [22], [46]. Bu sebeple hücrelerin doğru bir şekilde haberleşebilmesi canlılar için çok önemlidir [47] ve bu konuda birçok çalışma yapılmasını zorunlu kılmaktadır. Bu bakış açısı ile mikro devrelere entegre edilebilecek şekilde tasarlanmış bazı suni nöron ve sinaps modellerinin ya da nano-robotların hastalıkların tedavisinde kısmen kullanılabileceği umut edilmektedir. Moleküler haberleşmenin medikal alandaki kullanımı genellikle günümüzde tedavisi olmayan hastalıkların teşhis ve tedavisine yönelik yapılmaktadır. Bu bağlamda literatürde, nano-robotlar ile hücre modellerinin [22], [46] ve genellikle çip üzerine tasarlanan elektronik devrelerin önerildiği [48] birçok çalışma bulunmaktadır. Örneğin nano-ölçekteki nöro-spike haberleşme sisteminin sinir sistemindeki uygulamaları üzerine yapılan çalışmada, Dijital haberleşme sistemlerinden esinlenerek sinir hastalıklarındaki tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için yeni bir model önerilmiştir [47]. Sonuçta, biyolojik esinli suni Moleküler haberleşme sistemleri ile tedavisi olmayan veya zor olan bazı sinir hastalıklarının tedavi edilebileceği ancak şu anki teknoloji ile bunun mümkün olmadığı sonucuna varılmıştır. Suni bağışıklık sistemleri oluşturularak bunların vücuda enjekte edilmesi ile ileride belki de birçok hastalığın tedavisine önemli ölçüde katkı sağlanabileceği düşünülmektedir [45]. Enjekte edilen bu sistemler önceden eğitilerek tıpkı gerçek bir bağışıklık sisteminde

olduğu gibi kimisi vücutta bulunan bir patojenin bulunması için kimisi de bir patojenin yok edilmesi için kullanılabilir.

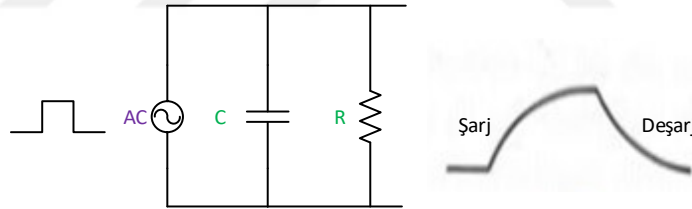
Alzaymır gibi birçok hastalığa sebep olan $A\beta$ peptidlerinin nöron hücrelerinde birikmesi ve bu birikmenin nasıl önlenebileceği konusunda da literatürde bazı çalışmalar yapılmıştır. Örneğin [25] çalışmasında, $A\beta$ 'nin sinir hücrelerindeki fonksiyonu üzerine literatür taraması şeklinde bir çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışma sonucunda, nöron içerisinde ve sinaptik boşlukta bulunan $A\beta$ 'ların canlıların nöron hücresi ve hafıza yapılarının şekillenmesindeki önemli katkılarının yanında nöronların ölümüne ve hafıza kaybına da sebep olduğu vurgulanmıştır. Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda genç ve orta yaşlı canlılarda $A\beta$ 'nin sinir hücreleri üzerindeki etkisi olumlu olurken geç yaşlarda bu etki olumsuz olarak görülmüştür. Bu olumsuz etkinin, $A\beta$ 'nin nöron hücrelerindeki N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) reseptörleri, $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine reseptörleri ($\alpha 7$ -nAChR), mitochondrial $A\beta$ alcohol dehydrogenase (ABAD) ve cyclophilin D yapılarını bozmasından kaynaklandığı bilinmektedir. Ayrıca $A\beta$ peptidlerinin hücre zarında bulunan gerilim kontrollü Ca^{+2} ve K^+ kanalları, NMDA (N-methyl-Daspartate) ve AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazolepropionic asit) glutamate reseptörleri ile ilişkili olduğu da öne sürülmüştür [23], [25]. Bunu gösterebilmek için yapılan [49]–[51] çalışmalarında Alzaymır hastalarında hücre içi Ca^{+2} miktarının, hasta olmayanlara göre daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Buda $A\beta$ ile Ca^{+2} iyon üretimi arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Artan $A\beta$ miktarının sinapsın yapısını bozduğunu iddia eden çalışmalar da literatürde mevcuttur. Bunlardan [52] çalışmasında, hücre içi ve dışında bulunan yüksek orandaki $A\beta$ peptidlerinin nöronun sinaptik iyon salınımına etkisi üzerine analitik bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada, daha önce deneysel olarak yapılmış birçok çalışma temel alınarak $A\beta$ 'nin sinapsta gerçekleşen Ca^{+2} ve K^+ iyon salınım olasılığına etkisini analiz eden bir model önerilmiştir. Yapılan çalışmada ilk olarak aksiyon potansiyeli üreten matematiksel bir model geliştirilmiş ve daha sonra canlı farelerin sinapslarından alınan bilgiler ile modelden alınan bilgiler karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma yapılırken sağlam fareler ile nöronlarındaki $A\beta$ miktarı fazla olan hastalıklı farelerin sinaptik salınım değişimleri incelenmiştir. Sinir hücrelerinde artan $A\beta$ miktarının pre-sinaptik nöronların iyon salınımını etkilediği ve bu etkinin de özellikle sinapsın CA3- CA1 bölgeleri üzerinde olduğu vurgulanmıştır. Yine [53] çalışmasında, hücre içinin aksine hücre dışında biriken $A\beta$ miktarının da

sinapsın yapısını bozduğu ve bunun da nöronun vesikül salınımını etkilediği öne sürülmüştür. Bu çalışmada nöronlar arasında biriken $A\beta$ peptidlerinin post-sinaptik nöronların ölümüne sebep olduğu array tomography denilen yeni bir görüntüleme tekniği ile gösterilmiştir. Bu teknik kullanılarak gerçek fareler üzerinde birçok analiz deneysel olarak yapılmıştır. Post-sinaptik nöron yoğunluğunun artan $A\beta$ miktarı ile değiştiği ve bu değişiminde sonuçta sinapsları etkilediğinden bahsedilmiştir. Sonuç olarak, sinapsta biriken $A\beta$ miktarının nöronların fonksiyonunu bozduğu ve spine birikmesine neden olduğu iddia edilmiştir. [54] çalışmasında ise hücre zarına tutunan/yapışan $A\beta$ peptidlerinin fonksiyon bozukluğu ve omirilik yıkılması gibi hastalıklara sebep olarak sinapsın yapısını bozduğu öne sürülmüştür. [51] çalışmasında endoplazmik retikuluma sentetik $A\beta$ 25–35 veya $A\beta$ 1–40 ve Ca^{+2} inhibitörü yerleştirilerek nöronların $A\beta$ ile Ca^{+2} seviyesi arasındaki ilişkisi deneysel olarak çalışılmıştır. Sonuç olarak artan $A\beta$ miktarının salınan Ca^{+2} seviyesini de arttırdığı bunun da nöron hücresinin ölümüne sebep olduğu böylece Ca^{+2} seviyesi kontrol edilebilirse Alzaymır hastalığının da tedavi edilebileceği iddia edilmiştir. Başka bir deneysel çalışmada, hücre içi ve dışında biriken $A\beta$ 'ların, Alzaymır hastalığının bir modeli olan 3xTg-AD transgenic modelinde nasıl değişimlere sebep olduğu fareler üzerinde incelenmiştir. Deneysel sonuçunda hücre dışında biriken $A\beta$ 'ların aslında hücre içinde biriken $A\beta$ 'lardan oluştuğu iddia edilmiştir [50]. $A\beta$ 'nın nöron hücreleri üzerindeki etkisini inceleyen yayınlara bakıldığında, Alzaymır hastalığı ve bu hastalığa neden olan $A\beta$ peptidlerinin nasıl ve nerede biriktiği ve bu hastalığa nasıl sebep olduğu henüz kesin olarak açıklanamamıştır [50].

Sinir sistemlerinin kullandığı nöronal ağ yapısından esinlenilerek yeni modellerin geliştirildiği Nöro-spike haberleşme sistemleri de literatürde bulunmaktadır [55]–[57]. Sinir ağları için nano-ölçekli bir simülasyonun tasarlanıp nöron davranışlarının analiz edildiği çalışmada uyarılan nöronun bu uyarıya kararlı olmayan bir cevap verdiği gözlemlenmiştir [56]. Diğer bir çalışmada ise Moleküler haberleşmede kullanılmak üzere suni bir nöron modeli önerilmiştir [57]. Bu çalışmada ise birbiri ile senkron iki nöron, nano-cihazların haberleşebilmesi için tasarlanıp analiz edilmiştir. Analiz için ıslak laboratuvarlar (wet laboratory) ve genetik algoritma tekniği kullanılmıştır. Beyin fonksiyonlarının analiz edilebilmesi için önerilen Moleküler haberleşme modelinde, mikro çiplere entegre edilebilecek şekilde tasarlanmış, nöron ve sinapsların biyofiziksel bir örneği gösterilmiştir [58]. Ayrıca, beyin fonksiyonlarından biri olan

cerebellum yine bu çalışmada analiz edilmiştir. Yazarlar şimdiye kadar literatürdeki en gelişmiş mikro devre cerebellum modelinin kendileri tarafından geliştirdiklerini iddia etmişlerdir. Geliştirilen nöron ve hücre modellerinin robotik kontrol sistemlerinde nasıl kullanılacağı, bu sistemlere nasıl entegre edileceği ve gerçekçi model olarak tanımlanan bu sistemlerin nöro-robotik alana yeni bir bakış açısı kazandıracığı ifade edilmiştir. Akson boyunca iletişimin sağlandığı aksonal iletişim olarak bilinen konular da literatürde çalışılmıştır [59]–[61]. Bu çalışmalarda nöronlardaki vesikül mekanizması [62] ve tek girişli tek çıkışlı ve çok girişli tek çıkışlı kanal modelleri ile sinaptik boşlukta iki nöronun haberleşmesi analiz edilmiştir [63], [64].

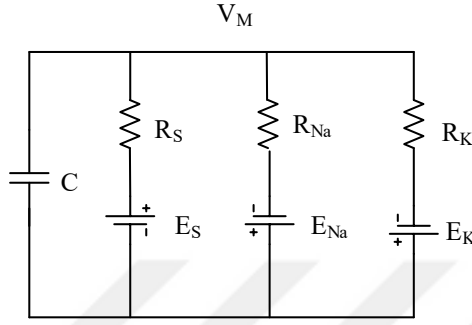
Literatürde nöronların kendi içinde ve birbiri ile haberleşmesini analiz eden birçok nöro-sinaptik elektronik model bulunmaktadır. Bunlardan ilki Louis Lapicque tarafından 1907 de önerilen, birbirine paralel olarak bağlanmış bir direnç ve kapasiteden oluşan en basit nöron modelidir. Şekil 2.11’de önerilen modelin giriş ve çıkış grafikleri gösterilmiştir. Bu modelde kapasitenin dolduğu ve boşaldığı zaman aralığı aksiyon potansiyeli üretilmesine benzetilmiştir.



Şekil 2.11 Louis Lapicque tarafından literatüre kazandırılan ilk nöron modellerinden birisi

Bir diğer elektronik tabanlı nöron modeli ise 1952’de Hodgkin ve Huxley tarafından kendi isimlerini verdikleri nöron modeli olarak bilinmektedir. Hodgkin ve Huxley (HH) nöron modeli olarak literatüre giren bu model şimdiye kadar geliştirilen birçok nöron modeline temel teşvik etmektedir. Nitekim bu tez çalışmasında da Hodgkin ve Huxley nöron modeli temel alınarak yeni modeller geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu model, Şekil 2.12’de gösterildiği gibi birbirine seri bağlı direnç ve gerilimler ile bunlara paralel bağlı bir kapasiteden oluşmaktadır. Bu seri bağlı direnç ve gerilimler nöronların çalışmasında çok büyük öneme sahip olan voltaj bağımlı iyon

kapılarını temsil etmektedir. Şekildeki V_m , E_{Na} , E_K ve E_S sırası ile hücre zar gerilimi, sodyum ve potasyum iyonları için denge gerilimleri ve Cl gibi diğer iyonlardan kaynaklı literatürde sızıntı gerilimi olarak tanımlanan gerilimleri göstermektedir. R_K , R_{Na} ve R_S sırası ile potasyum, sodyum ve sızıntı dirençlerini ifade etmektedir. Bu dirençlerin potansiyel değerleri ise $E_S = -54\text{mV}$, $E_K = -77\text{mV}$, $E_{Na} = +50\text{mV}$ olarak tanımlanmıştır [65], [66].



Şekil 2.12 Hodgkin Huxley nöron modeli

HH modelinde toplam zar akımı,

$$I = C \frac{dv_m}{dt} + I_i, \quad (2.1)$$

$$I_i = i_{Na} + i_K + i_L, \quad (2.2)$$

ve Na , K iyonları ile diğer iyonlardan kaynaklı sızıntı akımlarının denklemleri,

$$\begin{aligned} i_{Na} &= g_{Na} m^3 h (V_m - E_{Na}), \\ i_K &= g_K n^4 (V_m - E_K), \\ i_L &= g_L (V_m - E_L), \end{aligned} \quad (2.3)$$

şeklinde ifade edilmiştir. Nöron hücrelerinin içi ve dışı arasındaki iyon yoğunluğunun dengesini sağlayan iyon kapılarının açılıp kapanma hızları daha önce anlatıldığı gibi farklı olabilmektedir. HH modelinde de iyon kapılarının açılıp kapanma hızlarındaki bu değişimler m , n ve h değişkenleri ile sağlanmaya çalışılmıştır. Denklem 2.3'de g_{Na} , g_K ve g_L iyonların iletkenliğini ifade etmekte, m ve h , Na iyonunun sırası ile açılmasını ve kapanmasını, n ise K iyonunun açılmasını kontrol etmektedir [65].

Bir diğerk nöro-sinaptik model Gerstner ve Kistler tarafından Hodgkin Huxley modeline alternatif olarak önerilmiştir [67]. Integrate and Fire model (IF) olarak bilinen bu model, Hodgkin Huxley modelinin basitleştirilmiş halidir. IF modeli Louis Lapicque'den sonra literatürdeki en basit ve aynı zamanda en etkili nöro-sinaptik model olarak bilinmektedir. Ancak bu basitlik, bizim çalışmamızdaki gibi karmaşık nöro-sinaptik modellerin analizini güçleştirmektedir. Nöronları analiz etmek için geliştirilen diğerk bir model spike response modelidir (SRM) [67]. Bu modelde kernel tabanlı metotlar kullanılarak özellikle hücre zarı üzerine araştırmalar yapılmıştır. Nöron modelleme ve bu modeller ile aksiyon potansiyeli üretme ile ilgili birçok yeni bilgi Izhikevich tarafından literatüre kazandırılmıştır. Örneğın [68]–[70] çalışmalarında, ikinci mertebeden diferansiyel denklemler Denklem 2.4'de gösterildiğı gibi hücre zarının modellenmesi için kullanılmıştır.

$$C \frac{dv_m}{dt} = I - g_{Leak}(V_m - V_{Leak}), \quad (2.4)$$

burada $g_{Leak}(V_m - V_{Leak})$, omik sızıntı akımını ifade etmektedir. Gerekli sadeleştirmeler yapıldıktan sonra model,

$$\dot{v} = b - v, \quad \text{eğer } v = 1, \text{ sonra } v \leftarrow 0, \quad (2.5)$$

şeklinde ifade edilmiştir. Burada, dinlenme durumunda $v=b$, eşik gerilimi $v=1$ ve sıfır değeri olarak $v=0$ olarak seçilmiştir. Bu modelde, nöron $b < 1$ koşulunda uyarılabilir ve $b > 1$ koşulunda $T=-\ln(1-1/b)$ periyodunda bir darbe gerilimi ateşleyebilecek şekilde tasarlanmıştır [70]. Nöronal haberleşmenin elektronik tabanlı olarak analiz edildiğı diğerk bir çalışmada ise elektronik tabanlı bir nöron modeli oluşturulmuş ve bu model kullanılarak bir nöronun ürettiğı aksiyon potansiyeli gerçeğe yakın bir şekilde elde edilmiştir [71]. Yayından elde edilen sonuçlar tezin araştırma bulguları kısmında detaylı olarak verilmiştir.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalardan görüldüğü üzere Alzaymır hastalığı ile ilgili gerek tıp alanında gerekse de mühendislik alanında yapılan hiçbir çalışmada bu hastalığın teşhis ve tedavisi ile ilgili kesin bir bilgi henüz bulunmamaktadır. Ancak Alzaymır hastalarında, hücre içi ve dışında bulunan $A\beta$ miktarının normalden fazla olduğı yukarıda detayları verilen birçok deneysel çalışmada gösterilmiştir.

Günümüzde bilim insanları bu tür tedavisi henüz tam olarak bulunamamış hastalıkların ancak tıp ve mühendislik bilimlerinin ortak çalışması ile çözülebileceğine inanmaktadırlar. Bu tez fikri ile mühendislik ve medikal alanlardaki çeşitli kaynaklar kullanılarak önerilen yazılım ve donanım tabanlı modeller ile çeşitli hastalıkların teşhis ve tedavisine yardımcı olması temennisi ile literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.



3. MATERYAL VE YÖNTEM

Nano-ölçekli sistemlerde verici ile alıcı arasındaki haberleşme ve koordinasyon, bilinen modern elektro-manyetik tabanlı sayısal teknikler kullanılarak yapılabildiği gibi doğada bulunan biyolojik canlıların kullandıkları elektro-kimyasal iletişim şekli kullanılarak da yapılabilmektedir. Elektromanyetik tabanlı tekniklerde mevcut iletişim esasları nano-ölçekteki sistemlere uyarlanarak (örneğin V yerine nV , A yerine nA , m yerine nm gibi) haberleşme gerçekleştirilmektedir. Elektro-kimyasal tabanlı teknik ise nöron ve nöronlar-arası elektriksel ve moleküler haberleşme esaslarına dayanılarak gerçekleştirilmektedir. Bu yöntemde kullanılan iletim tekniği, haberleşme mühendisleri tarafından henüz tam olarak keşfedilemese de biyolojik canlıların hücreleri tarafından veri iletişimde yüzyıllardır kullanılmaktadır. Bu iletim yönteminde, bir hücrede bulunan elektrik potansiyel, moleküler yapılar ve verici ile alıcı arasındaki uzaklık gibi kavramları dikkate alan daha çok istatistiksel yöntemler kullanılmaktadır. Elektromanyetik tabanlı yöntemler yüzyıllardır bilinen ve haberleşme sistemlerinde verimli bir şekilde kullanılan yöntem olmasına rağmen, Moleküler haberleşme sistemlerinin medikal alanda kullanılabilme potansiyelinden dolayı elektro-kimyasal tabanlı yöntem tercih edilmektedir. Çünkü iletimde kullanılan elektromanyetik dalgalar canlılara zarar verebilir ve ayrıca nano-ölçekteki haberleşme sistemlerini modellemek günümüz teknolojisi ile oldukça maliyetli bir işlemdir. Ayrıca Moleküler haberleşme sistemlerinin dışarıdan elektrik akımı verilmesine ihtiyaç olmadan mesaj iletimi yapması da bu yöntemin üstün olduğunu göstermekte ve bu yüzden de tercih edilmektedir. Bu sebeplerden ötürü bu çalışmada biyolojik esinli (elektro-kimyasal tabanlı) Moleküler haberleşme yöntemi seçilmiştir. Ayrıca Moleküler haberleşme sürecinde moleküllerin vericiden alıcıya taşınması süreci difüzyon yasaları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Difüzyon yolu ile iletişim için moleküllerin iletim ortamında rastgele yayılımını modelleyen *Brownian Motion* paradigmaları kullanılmıştır.

Moleküler haberleşme sistemlerinin medikal/biyomedikal alanlara uygulanabilmesi için öncelikle laboratuvar ya da bilgisayar yardımı ile benzetimi yapılarak test edilmesi gerekmektedir. Böylesi sistemleri laboratuvar ortamında test edebilmek için dünyada çok az araştırma kurumunda bulunan ve yapılan analizlerin oldukça pahalı olduğu ıslak laboratuvarların (Wet Laboratory) kullanılması gerekmektedir. Bu yüzden günümüzde araştırmacılar Moleküler haberleşme

sistemlerinin analiz işlemleri için daha çok benzetim yolunu seçmektedirler. Literatürde şimdiye kadar kullanılmış olan bu benzetim yöntemleri Tablo 3.1’de karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

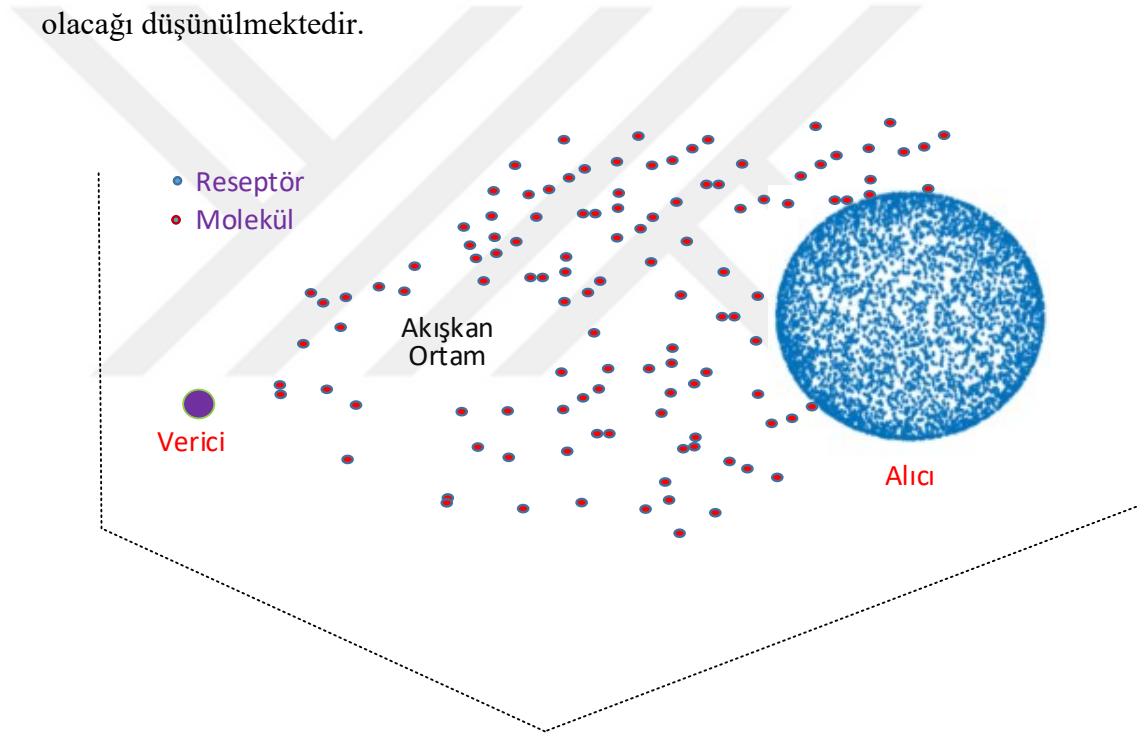
Tablo 3.1 Literatürde, Moleküler haberleşme sistemlerinin analizinde kullanılan çeşitli benzetim programları [3]

	dMCS	N3Sim	MUCIN	NanoNS	BINS	BNSim
Kullanılan dil	Java	Java	Matlab	NS-2, C++, Tcl	Java	Java
Paralel çalışabilme	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
İletim yöntemi	Difüzyon	Difüzyon	Difüzyon	Difüzyon	Difüzyon	Bakteri
Girişim	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	Hayır
Açık kaynak	Hayır	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Evet
Referans	[72]	[73]	[74]	[75]	[76]	[77]

3.1. Moleküler Haberleşme Modelinin Yazılım Tabanlı Olarak İncelenmesi

Bu tez çalışmasının ilk bölümünde, MUCIN simülatöründen [74] yararlanılarak Matlab’da yeni bir simülatör oluşturulmuş ve benzetim yöntemi ile alıcıya ulaşan moleküllerin alıcı üzerinde bulunan reseptörlerden alıcı içine alınma olasılığı baz alınarak MH sisteminin analizi yapılmıştır. Sistemin, Şekil 3.1’de görüldüğü gibi, yarıçapı çok küçük kabul edilen noktasal bir verici, farklı topolojideki alıcı ve alıcı üzerinde bulunan reseptörlerden oluştuğu kabul edilerek çeşitli analizler yapılmıştır. Moleküllerin alıcıya başarılı bir şekilde ulaşma olasılığının hesaplanması tek boyutlu sistemler kullanılarak yapılabildiği gibi üç boyutlu sistemler kullanılarak da artık yapılabilmektedir. Bu tez çalışması kapsamında da yapılan analizler için yüksek kapasiteli işlem gücüne sahip bilgisayar kullanarak üç boyutlu bir MH modeli tasarlanarak hesaplamalar yapılmıştır. Şekil 3.1’de 3-D olarak modellenen Moleküler haberleşme sisteminin temsili sistematik resmi gösterilmiştir [47]. Moleküler düzeydeki iletişim modelinde en önemli kısmın alıcı kısmı olduğu düşünülmektedir ve dolayısıyla bugün daha çok alıcı modellemesi ve vericiden gönderilen molekülün alıcıya başarılı bir şekilde ulaşma olasılığını artırma üzerine araştırmalar yapılmaktadır. Bu sebeple tez kapsamında alıcı biriminin modellenmesi ve modelin performansını belirlemek için de bazı test ve analizler yapılmıştır. Bu bağlamda küp, küre ve dikdörtgen gibi geometrik şekillere sahip absorban (absorbing) alıcı modelinin

performanslarını belirleme üzerine çalışma yapılmıştır. Bu alıcı modelleri kullanılarak tasarlanan sistem üzerinde verici-alıcı arasındaki uzaklık ve gönderilen (sinaptik boşluğa salınan) molekül sayısına bağlı olarak moleküllerin alıcıya başarılı bir şekilde ulaşma olasılığı (hitting probability), semboller arası girişim gibi parametreler bağlamında sistem üzerinde analizler yapılmıştır. Daha sonra önerilen modelin kanal ortamına (sinaptik boşluk) $A\beta$ peptidini temsilen küre şeklindeki yapılar gelişi güzel zerk edilmiş ve model yeniden analiz edilmiştir. $A\beta$ 'nin özellikle Alzaymır hastalığını nasıl etkilediği hakkında fikir edinmeye çalışılmış ve bu etkinin nasıl azaltılabileceği üzerine yorumlar yapılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen bulguların ileride geliştirilmesi muhtemel görünen nano-robotlar gibi nano-ölçekteki yeni nesil teknolojilere ilham kaynağı oluşturarak çeşitli tıbbi tedavi yöntemlerine yardımcı olacağı düşünülmektedir.



Şekil 3.1 Yazılım tabanlı olarak analizi yapılan Moleküler haberleşme sisteminin 3D modeli

Dijital haberleşme sistemlerinde olduğu gibi moleküler haberleşme sistemlerinde de vericiden gönderilen bilginin alıcıya minimum hata ile ulaştırılması büyük önem arz etmektedir. Fakat semboller arası girişim, gürültü vb. gibi sebeplerden ötürü bilgi alıcı tarafına belirli oranda hata ile iletilmektedir. Bu sorunun üstesinden gelebilmek için verici-kanal-alıcı birimlerinin iyi bir şekilde modellenmesi ve senkronize edilmesi gerekmektedir. Benzer şekilde moleküler haberleşme sistemlerinde de hatayı

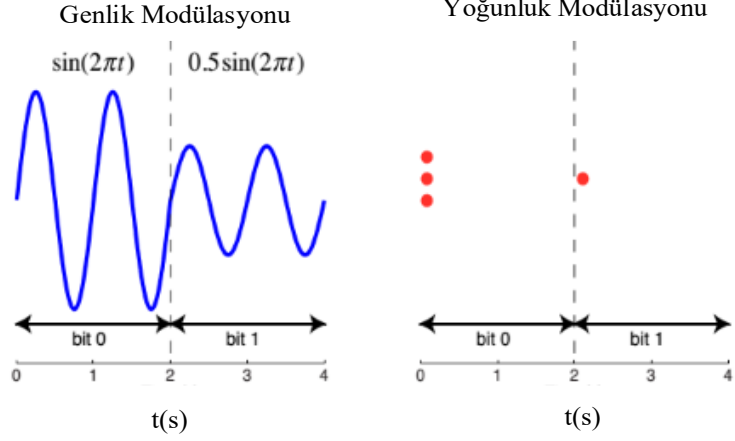
minimize etmek için moleküler haberleşme sisteminin (verici-kanal-alıcı) çok iyi modellenmesi ve kontrol edilmesi gerekir.

3.1.1. Verici ve Alıcı Birimi

Modern Dijital haberleşme sistemlerinde iletilmesi istenilen veri modüle edilerek yayın için iletişim kanalına verilmekte ve alıcı tarafından alındıktan hemen sonra da demodüle edilmektedir. Modülasyon ve demodülasyon işlemleri sinyallerin genlik, frekans ve fazı üzerinden yapılabilmektedir. Moleküler iletişimde ise iletilmesi istenilen verinin nano-ölçekte ve biyolojik yapıda olması sebebi ile modülasyon işlemi için başka yöntemler kullanılmaktadır. Moleküllerin modülasyonu için literatürde birçok yöntem bulunmaktadır [3]. Dijital haberleşmede kullanılan modülasyon teknikleri ve bu tekniklerin Moleküler haberleşmedeki karşılığı olan teknikler Şekil 3.2, 3.3 ve 3.4’de verilmiştir. Ancak bu tezde daha çok alıcı birimi tasarımı ve alıcıya ulaşan moleküllerin artırılması yönünde bir çalışma yapıldığından analizlerde modülasyon kısmı dikkate alınmamıştır.

Parçacık sayısına veya yoğunluğa göre modülasyon:

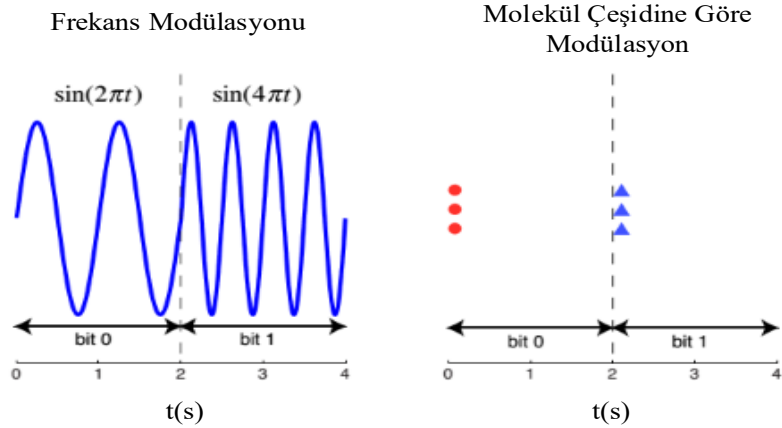
Bu modülasyon yönteminde vericiden çıkan bilginin miktarına göre anahtarlama yapıldığı düşünülmektedir. Alıcı, vericinin gönderdiği bilgiyi önceden belirlenen bir eşik değeri ile anlayabilmektedir. Alıcıda algılanan bilginin miktarı bu eşik değerin üzerinde ise algılayıcı “var” ve altında ise “yok” (Dijital haberleşmedeki “1” ve “0” gibi) bilgisini tanımlamaktadır. Bu yöntem, Dijital haberleşmede kullanılan genlik modülasyonundan esinlenerek geliştirilmiştir. Örneğin, Şekil 3.2’de genlik değeri 0.5 ve altındaki sinüzoidal dalgalar “1”, genlik değeri 0.5’in üstündeki dalgalar “0” biti olarak tanımlanmıştır. Moleküler haberleşmede kullanılan yoğunluk ya da parçacık sayısına göre yapılan modülasyon da aynı prensip ile çalışmaktadır. Alınan molekül sayısı iki veya daha az ise “1” biti, ikiden daha fazla ise “0” biti olarak tanımlanmıştır.



Şekil 3.2 Parçacık sayısına veya yoğunluğa göre yapılan modülasyon [3]

Parçacığın türüne göre modülasyon:

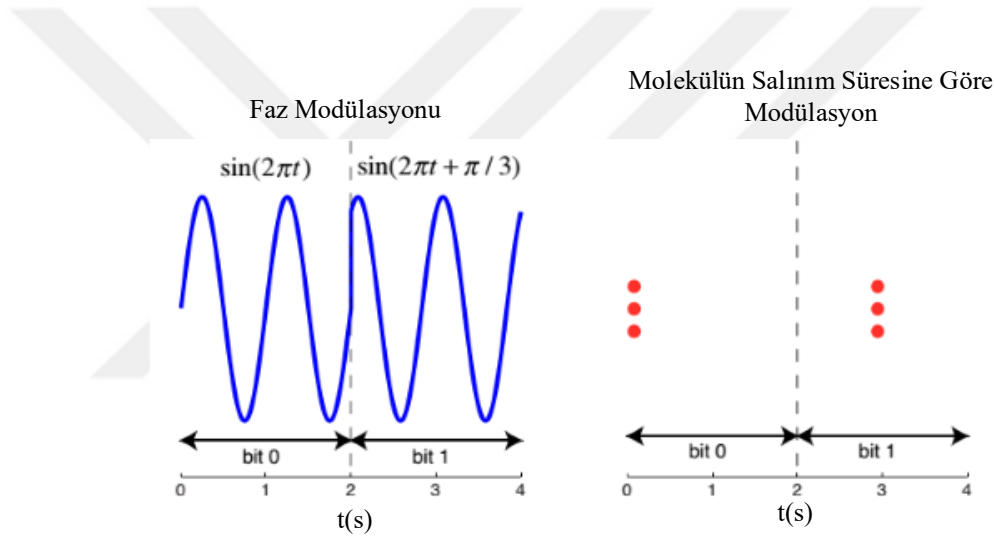
Bu modülasyon yönteminde vericiden çıkan bilginin türüne göre anahtarlama yapılmaktadır. İletilmek istenen iki tür molekül veya aynı molekülün farklı DNA dizilişleri için anahtarlama yapılarak bilgi alıcı biriminde seçilebilmektedir. Bu yöntem, Dijital haberleşmede kullanılan frekans modülasyonundan esinlenerek geliştirilmiştir. Şekil 3.3’de görüldüğü üzere Dijital haberleşmede kullanılan modülasyon için f_1 Hz frekansına sahip dalgalar “0”, f_2 Hz frekansına sahip dalgalar ise “1” bitini ifade etmektedir. Moleküler haberleşmede ise bu işlemin haberleşmede kullanılması planlanan molekül çeşidine göre yapılacağı düşünülmektedir. Örneğin, Şekil 3.3 te görüldüğü gibi molekül çeşidini temsilen daire şekillere sahip moleküller “0”, üçgen şekillere sahip moleküller ise “1” bitini ifade etmektedir.



Şekil 3.3 Parçacığın türüne göre yapılan modülasyon [3]

Bilginin vericiden çıkış süresine göre modülasyon:

Bu modülasyon yönteminde vericiden çıkan bilginin çıkış süresine göre anahtarlama yapılmaktadır. Moleküler haberleşmede, vericiden gönderilen bilgilerin farklı zamanlarda salınarak alıcıya gönderildiği düşünülmektedir. Böylece önceden belirlenen bir eşik değeri ile alıcı gönderilen bilgiyi tanımlayabilmektedir. Bu yöntem, Dijital haberleşmedeki faz modülasyonundan esinlenerek kurgulanmıştır. Buna örnek verilecek olursa; Şekil 3.4’den görüldüğü gibi Dijital haberleşmede fazı 0 ile $\pi/3$ arasında olan sinüzoidal dalgalar “0”, fazı $\pi/3$ ve daha büyük olan dalgalar “1” biti gösteriyorken, Moleküler haberleşmede 2. saniye veya daha önce salınan moleküller “0”, 2. saniyeden sonra salınan moleküller ise “1” biti göstermektedir.



Şekil 3.4 Bilginin vericiden çıkış süresine göre yapılan modülasyon [3]

Verici tarafından gönderilen bilginin doğru bir şekilde alınabilmesi için alıcı biriminin üzerindeki algılayıcı/algılayıcılar (sensör), algılanan bilginin vericiden alıcıya ulaşma süresi, yoğunluğu, miktarı ve benzeri diğer ölçülebilen özelliklerine göre bilgiyi tanımlayarak karar vermektedir. Bu bilgilerin tanımlanması bir nevi demodülasyon işlemi anlamına geldiği düşünülmektedir.

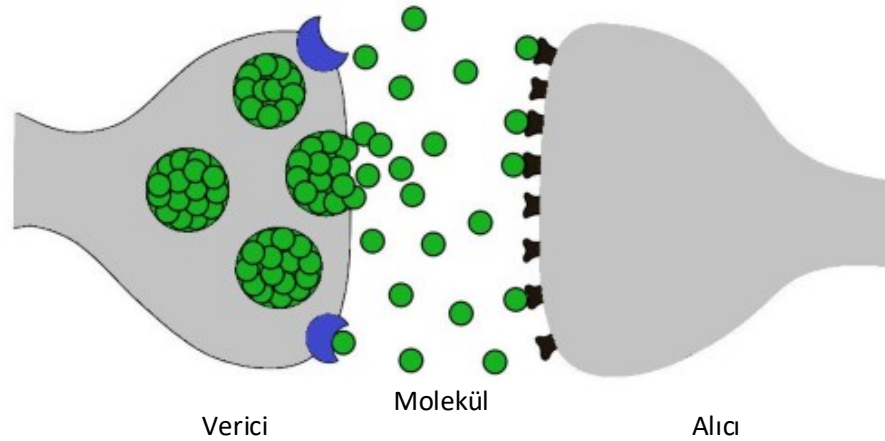
3.1.2. Kanal Birimi

Moleküler haberleşmede bilginin iletildiği kanal, Dijital haberleşmede kullanılan hava ya da elektrik kabloları yerine gaz veya sıvı ortamlardır. Böylesi bir iletişim kanalından bilginin vericiden alıcıya taşınması için biyolojik canlıların hücreleri

tarafından oluşturulan nöronal ağda kullandıkları prensip ve yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar:

- Difüzyon
- Boşluk birleşimi
- Molekül ve bakteri tabanlı motorlardır.

Biyolojik canlıların vücut içerisinde, bilginin transferi genelde difüzyon ortamında moleküllerin serbest hareketi şeklinde gerçekleştiği bilinmektedir. Difüzyon ile iletimde çok az enerji harcanarak moleküllerin alıcıya iletildiği ifade edilmektedir [36], [78]. Difüzyon yolu ile moleküllerin vericiden alıcıya nasıl iletildiğini temsili olarak göstermek için Şekil 3.5 verilmiştir. Şekilden görüldüğü gibi verici hücrenin uyarılması ile hücre zarında bulunan iyon kapıları açılarak şifreli olduğuna inanılan molekül kesecikleri (vesicle) kanal ortamına salınmakta ve burada ortama dağılan bu molekül keseciklerin bir kısmı alıcı üzerindeki reseptörlere tutunarak yine iyon kanalları vasıtasıyla alıcı hücrenin içerisine alınırlar. Biyolojik canlılarda bu çeşit moleküler iletişimin hormonlar, nöro-verici, hücre içi mesajlar, DNA ve RNA gibi moleküller tarafından gerçekleştirildiği ifade edilmektedir [4], [5].



Şekil 3.5 Difüzyon yolu ile moleküllerin vericiden alıcıya iletimi

Böylesi bir iletişim için kullanılan bilgi parçacıklarının boyutu, şekli ve iletim ortamı iletişimin kalitesini etkilemektedir. Örneğin, difüzyon yolu ile iletimi

gerçekleştirilen parçacıkların boyutu (R_H) değişince difüzyon katsayısı etkilenmekte ve buda difüzyon sürecini etkilemektedir [79]. Difüzyon katsayısı,

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\mu R_H}, \quad (3.1)$$

şeklinde ifade edilmektedir [3]. Burada, D = Ortamın difüzyon katsayısını, $k_B = 1.38 * 10^{-23} J/K$ Boltzman Sabitini, T = Ortamın sıcaklığını (Kelvin), μ = Akışkanın dinamik viskozitesini ve R_H = Bilgi parçacığının hydraulic yarıçapını ifade etmektedir. Difüzyon katsayısının bazı moleküller için su içerisinde $25^{\circ}C$ 'de elde edilmiş değerleri Tablo 3.2'de örnek olarak gösterilmiştir [3], [80].

Tablo 3.2 Çeşitli moleküllerin $25^{\circ}C$ 'de su içerisinde elde edilmiş difüzyon katsayıları [3], [80]

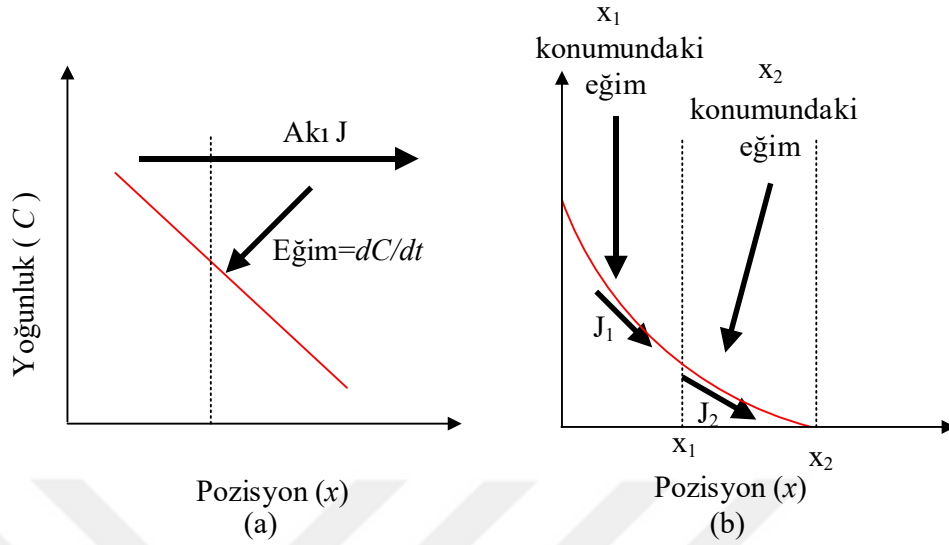
Molekül	D ($\mu m^2/s$)
DNA	0.81-53
İnsan serum albumini	61
İnsülin	150
Sukroz	520
Glikoz	600
Gliserol	930
Nitrat	1700
Su molekülü	2100

Literatürde, nano-cihazlar arası bilgi taşıyan moleküllerin serbest difüzyon ortamını kullanacağından ortamının yapısı ve bölgelerarası yoğunluk farkı moleküler haberleşmenin performansını doğrudan etkileyeceği açıktır. Akı olarak da bilinen difüzyon, iki bölge arasındaki yoğunluk farkından dolayı parçacıkların çok yoğun ortamdan az yoğun ortama hareketi şeklinde ifade edilmiştir (Fick's birinci difüzyon yasası). Akı ya da Akım şiddeti,

$$J = -D \frac{dC}{dx}, \quad (3.2)$$

şeklinde ifade edilmiştir [81]. Burada J , D ve C sırası ile maddenin akısını, ortamda yayılabilme gücünü (difüzyon sabiti) ve yoğunluğunu göstermektedir. Fick's birinci yasasına göre Şekil 3.6 a'da gösterildiği gibi akışkan bir ortamda parçacıkların çok

yoğun ortamdan az yoğun ortama doğru yer değişimi yoğunluk değişimi ile lineer ve ters orantılıdır.



Şekil 3.6 Fick's a) birinci ve b) ikinci kanununu gösteren grafik [81]

Moleküllerin verici nano-makineden belli bir salgılanma hızı (emission rate) ile iletim kanalına bırakıldığı düşünülürse, bu moleküllerin verici nano-makineden t anında ve x kadar uzakta oluşturdukları yoğunluk $C(x,t)$, aşağıdaki kısmi türevli denklemin belli sınır (boundary) ve başlangıç (initial) koşullarına göre çözümü ile ifade edilmektedir. Bu denklem literatürde Fick's ikinci difüzyon yasası olarak bilinen $\frac{\partial C}{\partial t} = D_i \nabla^2 C_i$ denklemi temel alınarak türetilmiştir. Burada i madde çeşidini ve C madde yoğunluğunu ifade etmektedir. Salınan (emit edilen) molekülün zamana bağlı olarak hareket yönündeki (x yönünde) yoğunluk değişimi Denklem 3.3'deki gibi ifade edilmektedir [82].

$$\frac{\partial C(x,t)}{\partial t} = D_i \frac{\partial^2 C(x,t)}{\partial x^2} \quad (3.3)$$

Fick's ikinci yasasına göre Şekil 3.6 b'de gösterildiği gibi akışkan bir ortamda parçacıkların çok yoğun ortamdan az yoğun ortama doğru yer değişimi yoğunluk değişimi ile nonlineer ve ters orantılıdır. Şekilden görüldüğü gibi iki farklı noktadaki parçacık konumu dikkate alınırsa parçacığın (moleküllerin) yer değiştirme sırasındaki ivmesi de bu denklem ile hesaplanabilmektedir.

Difüzyon sürecinde bilgi taşıyan moleküllerin hareketi gelişigüzel olabileceğinden bu hareket *Brownian Motion* olarak ifade edilmektedir. Parçacıklar difüzyon yoluyla taşınırken ortamda bulunan termal enerji kullanılır. Bu yüzden difüzyon ile iletişimde dışarıdan herhangi bir enerjiye ihtiyaç duyulmayacağı ifade edilmektedir. Bilgi parçacıklarının iletiminin üç boyutlu bir düzlemdeki hareketi aşağıdaki gibi formüle edilmiştir [3].

$$N(m, \sigma^2) \quad (3.4)$$

$$(x_i, y_i, z_i) = (x_{i-1}, y_{i-1}, z_{i-1}) + (\Delta x_i, \Delta y_i, \Delta z_i) \quad (3.5)$$

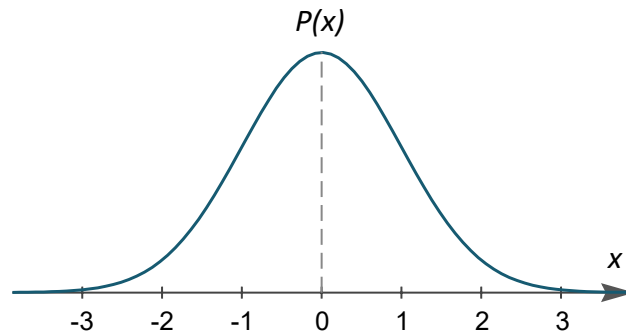
$$\Delta x_i \sim N(0, 2D\Delta t) \quad (3.6)$$

$$\Delta y_i \sim N(0, 2D\Delta t) \quad (3.7)$$

$$\Delta z_i \sim N(0, 2D\Delta t) \quad (3.8)$$

Burada, m : Ortalama, σ^2 : Varyans, (x_i, y_i, z_i) : Bilgi parçacığının pozisyonu, $\Delta x_i, \Delta y_i, \Delta z_i$: Δt süresi boyunca bu parçacıkların her bir eksenindeki rastgele yer değişimi, N : Normal dağılım rastgele değişkenini göstermektedir.

Tasarlanan Moleküler haberleşme modelinde, moleküllerin vericiden alıcıya hareketi yukarıda gösterildiği gibi Normal dağılım fonksiyonu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Dijital haberleşmede bilginin vericiden alıcıya iletimi sırasında meydana gelen hatanın analizi için kullanılan hata fonksiyonu (error function) denkleminin, difüzyon ortamında Normal dağılım fonksiyonu ile hareket eden moleküllerin hata analizi için de kullanılabilirliği düşünülmektedir. Hata fonksiyonu, Denklem 3.9'da verilen Normal dağılım olasılık yoğunluk fonksiyonu kullanılarak elde edilmektedir. Bu fonksiyonun grafiksel gösterimi Şekil 3.7'de verilmiştir [83].



Şekil 3.7 Normal dağılım yoğunluk fonksiyonu grafiği

$$P(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x-m)^2}{2\sigma^2}}, \quad (3.9)$$

Bu denklemde, σ^2 ve m sırası ile fonksiyonun standart sapma ve ortalamasını göstermektedir. Standart normal dağılımda $\sigma = 1$ ve $m = 0$ olarak alınır. Standart normal dağılım fonksiyonunda $z = (x - m)/\sigma$ ve $dz = dx/\sigma$ dönüşümleri yapılırsa $P(x)$ fonksiyonu,

$$P(x)dx = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{z^2}{2}} dz, \quad (3.10)$$

ve Normal dağılım fonksiyonunun 0'dan başlayarak z eksenini yönündeki dağılımını gösteren olasılık fonksiyonu aşağıdaki gibi ifade edilebilir.

$$\Phi(z) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_0^z e^{-\frac{x^2}{2}} dx = \frac{1}{2} \operatorname{erf}\left(\frac{z}{\sqrt{2}}\right) \quad (3.11)$$

Denklem 3.11 kullanılarak hata fonksiyonu $\operatorname{erf}(\cdot)$, ve tümleşik hata fonksiyonu $\operatorname{erfc}(\cdot)$,

$$\operatorname{erf}(z) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^z e^{-x^2} dx, \quad (3.12)$$

$$\operatorname{erfc}(z) = 1 - \operatorname{erf}(z), \quad (3.13)$$

$$\operatorname{erfc}(z) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_z^\infty e^{-x^2} dx, \quad (3.14)$$

şeklinde ifade edilmiştir ($\operatorname{erf}(0) = 0.5$ ve $\operatorname{erf}(\infty) = 1$ olarak bilinmektedir) [83]. Bu ifadeler günümüzde Dijital haberleşme sistemlerinin analizinde de kullanılmaktadır. Araştırmacılar Dijital haberleşme sistemlerinde kullanılan bu denklemlerin Moleküler haberleşme sistemlerinde de kullanılabilirliğini düşünmektedirler. Böylece iletişim kanalında bulunan bir molekülün t anına kadar alıcı tarafından emilme olasılığı aşağıdaki gibi ifade edilmiştir [3].

$$f_{hit}^{1D}(t) = erfc\left(\frac{r_0 - r_r}{\sqrt{4Dt}}\right) \quad (3.15)$$

$$f_{hit}^{3D}(t) = \frac{r_r}{r_0} erfc\left(\frac{r_0 - r_r}{\sqrt{4Dt}}\right), \quad (3.16)$$

Burada r_0 verici ile alıcının merkezi arasındaki uzaklığı, r_r alıcının yarıçapını ifade etmektedir [84]. Ayrıca çarpışma olasılığı gauss kümülatif dağılım fonksiyonu cinsinden,

$$f_{hit}^{1D}(t) = erfc\left(\frac{r_0 - r_r}{\sqrt{4Dt}}\right) = 2\Phi\left(\frac{-(r_0 - r_r)}{\sqrt{2Dt}}\right), \quad (3.17)$$

şeklinde ifade edilmiştir. Burada $\Phi(\cdot)$, standart gauss kümülatif dağılım fonksiyonunu (CDF) ifade etmektedir.

Kanaldan alıcı birimine ulaşan moleküller reseptörler tarafından kimyasal reaksiyonlar ile veya doğrudan emilerek ortamdan içeri alınırlar [33]. Moleküllerin reseptörlere ulaşması ilk başarılı alınma (first hitting) olarak ifade edilmiştir. Bu ilk başarılı alınmanın 1-D düzlemdeki formülü [85],

$$f_{hit}^{1D}(t) = \frac{d}{\sqrt{4\pi Dt^3}} e^{-d^2/4Dt}, \quad (3.18)$$

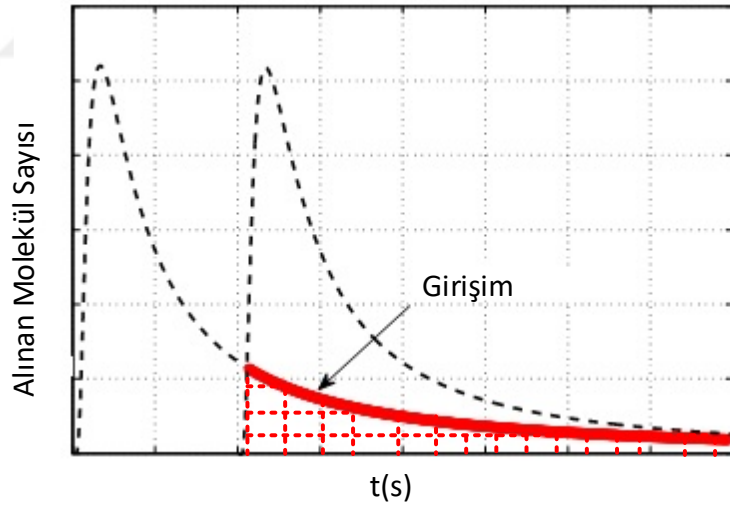
ve 3-D uzayındaki formülü,

$$f_{hit}^{3D}(t) = \frac{r_r}{(r_r + d)} \frac{d}{\sqrt{4\pi Dt^3}} e^{-d^2/4Dt}, \quad (3.19)$$

şeklinde ifade edilmiştir. Burada d verici ile alıcı arasındaki uzaklığı ifade etmektedir.

Yukarıdaki denklemler temel alınarak yazılım tabanlı oluşturulmuş Moleküler haberleşme modelinin analizi için iki denklem kullanılmıştır. Bunlardan ilki vericiden gönderilen moleküllerin alıcıda alınma olasılığını gösteren h_0 , diğeri ise moleküller arası girişimin dikkate alındığı sinyal girişim oranı (*SIR*-signal to interference ratio) denklemleridir. Bu oran genellikle literatürde semboller arası girişim (ISI) olarak tanımlanmaktadır. Ancak formül ifadesini dikkate alarak burada yapılan tanımlamanın daha uygun olacağı düşünülmektedir. Dijital haberleşme sistemlerinde olduğu gibi Moleküler haberleşme sistemlerinde de semboller arası girişim veri transferindeki en

büyük problemlerden birisidir. Bu yüzden çalışmamızın ilk bölümde ISI ya da SIR'ı dikkate alan çeşitli ölçüm ve değerlendirmeler yapılmıştır. Semboller arası girişim ya da SIR kavramı dağılım fonksiyonları cinsinden Şekil 3.8 örnek olarak gösterilmiştir. Şekilden görüldüğü üzere ilk sembol süresi bitip ikinci sembol süresi başlamasına rağmen hala ilk sembol süresinden kalan moleküller alıcıya gelmeye devam etmektedir. Girişime sebep olan bu moleküller Şekil 3.8'da kırmızı ile gösterilmiştir. Burada sembol süresinin uzun alınması, bir sinyal iletimi için salgılanan moleküllerin daha fazla oranla alıcı hücreye ulaşmasını sağlayacağından, iletişimdeki hata yüzdesini azaltır, fakat birim zamanda gönderilen sembol sayısı azalacağından, veri iletim hızı azalır. Diğer taraftan sembol süresinin kısa alınması ise, gönderilen moleküllerin algılanma süresinden sonra da ortamda o sembole ait moleküllerin kalmasına sebep olacağından ve bu moleküllerin bir sonraki sembol süresinde alıcıya ulaşması gereken moleküllere dahil olmasından dolayı girişime sebep olarak iletişimdeki hata yüzdesini ve birim zamanda gönderilen sembol sayısını artırarak veri iletim hızını artırır. Bu yüzden sembol süresi seçilirken, veri iletim hızı (kapasite) ile hata yüzdesi arasında dengeli bir tercih yapılmalıdır [86].



Şekil 3.8 İki sembol süresinde alınan molekül sayısı zaman grafiği ile moleküller arası girişimin gösterimi

Bir MH sisteminde, alıcının ilk sembol süresinde aldığı molekül sayısının vericinin gönderdiği toplam molekül sayısına oranı, diğer bir deyişle alıcının molekül alma olasılığı h_0 , ile ifade edilmektedir (Denklem 3.20). Literatürde genellikle ISI olarak ifade edilen ilk sembol süresinde alıcıya ulaşan molekül olasılığı h_0 'ın ilk

sembol süresinden sonra alıcıya ulaşan molekül olasılığına oranı ise burada *SIR* ile ifade edilmiştir (Denklem 3.21).

$$h_0 = \frac{N_{rx}(0)}{N_{tx}(0)}, \quad (3.20)$$

$$SIR = \frac{h_0}{\sum_{k \in \{1, \dots, son\}} h_k}, \quad (3.21)$$

$N_{rx}(0)$: İlk sembol süresinde alıcıya ulaşan toplam molekül sayısını ve $N_{tx}(0)$: İlk sembol süresinde vericiden salınan toplam molekül sayısını göstermektedir.

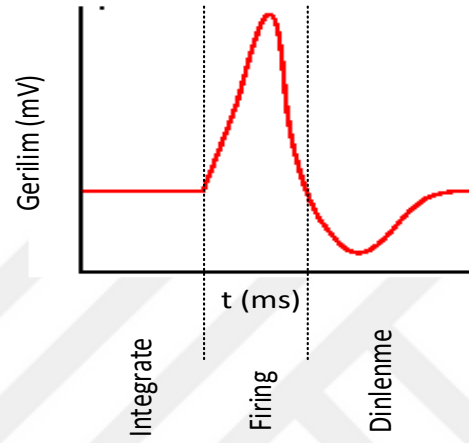
3.2. Moleküler Haberleşme Modelinin Donanım Tabanlı Olarak İncelenmesi

Donanım tabanlı modelleme ve bu modelin analizlerinin yapıldığı tezin bu bölümünde, sinir hücrelerinin haberleşmesi yani nöronların haberleşmesi Moleküler haberleşme perspektifi ile incelenmiştir. Karmaşık ve kusursuz bir şekilde senkronize olmuş yapıya sahip nöronların haberleşmesi, bilim insanları tarafından henüz tam olarak keşfedilemese de şimdiye kadar elde edilmiş bilgiler ışığında geliştirmeler/iyileştirmeler yapıp literatüre yeni bilgilerin kazandırılması amaçlanmıştır. Nöronal haberleşme diye de bilinen bu konu, nano-ölçekteki sistemler için henüz araştırılma safhasında olup, bu konuda literatüre yapılacak herhangi bir katkının ileride yapılacak olan çalışmalara ışık tutacağı düşünülmektedir. Bu düşünce ile donanım tabanlı olarak tasarlanan MH modeli analiz edilmiş ve nihai olarak sinir hücrelerinin haberleşebilmesini sağlamaya yönelik detaylı bir çalışma yapılmıştır. Bu bağlamda, ilk olarak literatürde bir örneği olmayan elektronik tabanlı bir nöron modeli oluşturulmuş ve bu nöronun aksiyon potansiyeli üretmesi için gerekli tüm çalışmalar yapılmıştır. Donanım tabanlı MH modelinin önce elektronik elemanlar ile tasarımı daha sonra ise tasarımı yapılan sistemin çıktıları ile Matlab’da benzetim yolu ile analizler yapılmıştır. Bu çalışma sonucunda elde edilen bulguların nano-ölçekteki yeni nesil teknolojilere kaynak oluşturması ve bu kaynağın gelecekte geliştirilecek olan yeni nesil tıbbi tedavi yöntemlerine yardımcı olacağı düşünülmektedir.

3.2.1. Elektronik Tabanlı Nöron Modeli

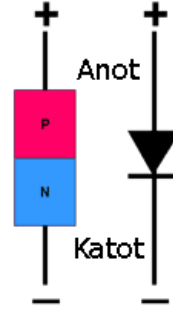
Tez çalışması kapsamında önerilen elektronik tabanlı nöron modeli için Şekil 3.9’da gösterildiği gibi integrate, firing (ateşleme) ve dinlenme fazları dikkate alınarak

modelleme yapılmıştır. Elektronik modelin modellenmesi, elektronik devrelerin tasarımında sıklıkla kullanılan Proteus yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiş ve bu modelden elde edilen çıktılar yine Matlab yazılımı kullanılarak test ve analiz edilmiştir. Elektronik tabanlı olarak oluşturulan modelde transistörlerin açık ve kapalı olmaları durumuna göre aksiyon potansiyeli oluşturulması sağlanmaktadır. Bu yüzden modelde kullanılan *BJT* (çift kutuplu transistör) ve *UJT* (tek kutuplu transistör) transistörleri aksiyon potansiyelinin şekillendirilmesinde büyük öneme sahiptir.



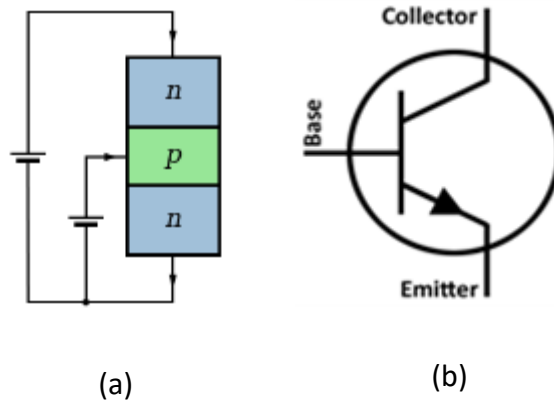
Şekil 3.9 Aksiyon potansiyelinin oluşumunda gerçekleşen fazlar

Bakır ve demir gibi maddelerin iletken, plastik ve seramik gibi maddelerin ise yalıtkan olduğu bilinmektedir. Ancak yarı-iletken maddeler, normalde yalıtkan olmalarına rağmen dışarıdan ısı ve ışık gibi etkilere maruz kaldıklarında iletken gibi davranırlar. Elektronikte genellikle silisyum, germanyum ve galyum arsenit gibi yarı-iletken maddeler kullanılır. Bu maddeler doğadaki saf halleri yerine katkı (doping) yapılarak *p* ve *n*-tipi diyot ve transistör gibi devre elemanlarının yapılarını oluştururlar. *p*-tipi yarı iletkenlerde pozitif yük taşıyıcılar fazla iken *n*-tipi yarı-iletkenlerde negatif yük taşıyıcılar daha fazla sayıdadır. Bu yük taşıyıcıları, devre elemanlarının üzerinden geçen elektrik akımının hareketini sağlarlar. En basit yarı-iletkenlerden biri olan ve akımın yalnızca tek bir yönde akmasını sağlayan devre elemanı diyottur. Diyotlar, Şekil 3.10'de görüldüğü gibi *p* ve *n* tipi yarı iletkenlerin birleşimi ile oluşturulmuştur [87].



Şekil 3.10 p ve n yarı iletkenlerinin birleşimi ile oluşturulmuş bir diyotun temel yapısı [87]

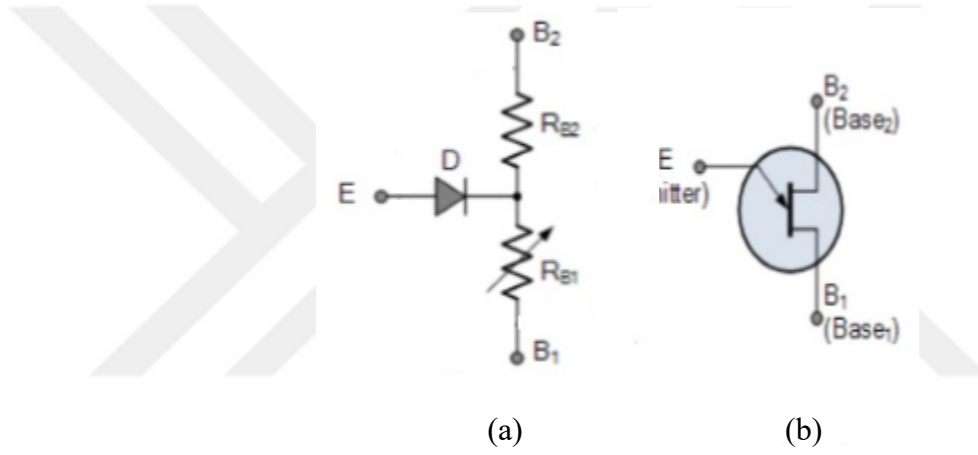
Şekil 3.11 a’da görüldüğü gibi iki diyot anot uçlarından birleştirilip iki gerilim kaynağı ile beslenirse yukarıdan aşağıya doğru akım hareketi sağlanmış olur. Çift yönlü olarak beslenen ve $p-n$ yarı iletkenlerinden oluşan bu yapılar transistörlerin nasıl çalıştığını göstermektedir. Yarı iletkenlerin farklı şekillerde bağlanması ile bir gerilim ya da akım kaynağı ile başka bir akım ya da gerilim kaynağını kontrol etmeye yarayan bu yapılara transistör denir ve günümüzde en sık kullanılan transistörler BJT transistörleridir. Şekil 3.11 b’de $n-p-n$ tipi bir BJT transistörün şematik görüntüsü verilmiştir [87].



Şekil 3.11 a) p ve n yarı iletkenlerinin birleşimi ile elde edilen BJT ’nin temel yapısı, b) collector, base ve emitterden oluşan BJT ’nin bağlantı şekli [87]

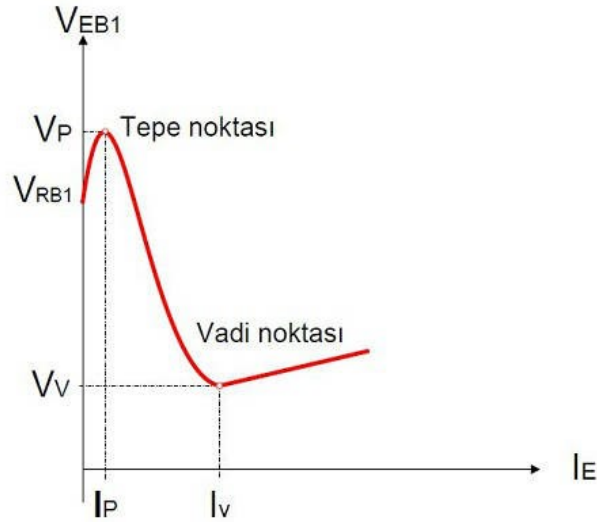
Devre tasarımlarında kullanılan BJT ’ler Şekil 3.12 b’de görüldüğü gibi base, emitter ve collector olmak üzere üç bacağı olan bir devre elemanıdır.. BJT transistörün aktif olması diğer bir deyişle collector ile emitter arasından akım geçebilmesi için base ile emitter arasından eşik değerinin üzerinde akım geçmesi ya da base bacağına eşik

değerinin üzerinde bir gerilim uygulanması gerekir. *BJT* transistörleri elektronik devrelerde genelde akım ve gerilim kazancı elde etmek için kullanılırlar. *UJT* transistörler ise daha çok on-off (açık-kapalı) anahtarlama devrelerinde kullanılmaktadır. *UJT* transistör, Şekil 3.12 a'daki gibi bir diyotun, seri bağlı iki direnç arasına bağlanması ile elde edilir. Seri bağlı bu dirençlerden R_{B2} sabit değerliken R_{B1} değişken değerlidir. R_{B1} ve R_{B2} dirençlerinin toplam değerinin 5-10 $k\Omega$ arasında olması beklenir. *UJT* transistörü Şekil 3.12 b'de gösterildiği gibi base₁ (B_1), base₂ (B_2) ve emitter bacaklarından oluşmaktadır. *UJT* transistörün aktif olması yani B_2 ile B_1 arasından akım geçebilmesi için emitter ucuna uygulanan gerilimin *UJT*'nin eşik geriliminden daha büyük olması gerekir [88].



Şekil 3.12 a) R_{B2} , R_{B1} dirençleri ile diyottan oluşan *UJT*'nin temel yapısı, b) base₁, base₂ ve emitterden oluşan *UJT*'nin bağlantı şekli [88]

UJT transistörün çalışma prensibini gösteren $V_{EB1}-I_E$ gerilim akım karakteristiği Şekil 3.13'de verilmiştir. Şekilden görüleceği üzere V_{EB1} gerilimi, V_{RB1} geriliminden büyük olmadığı sürece sıfır, büyük olduktan sonra ise kullanılan transistörün maksimum V_{EB1} değerine yani V_P gerilimine (tepe noktası) kadar artıp yalıtım noktası olan V_V gerilimine (vadi noktası) kadar düşmektedir. *UJT*'nin lineer olmayan akım gerilim karakteristiği, bu transistörü başta *BJT* olmak üzere diğer transistörlerden ayıran en belirgin özelliğidir. *UJT*'nin Şekil 3.13'de görülen akım gerilim karakteristiği onu elektronik tabanlı nöron modeli oluşturmak için de ideal yapmaktadır. Çünkü bir nöronun ürettiği aksiyon potansiyeline bakıldığında *UJT*'nin akım gerilim karakteristiği ile benzer bir grafik verdiği açık bir şekilde görülmektedir.



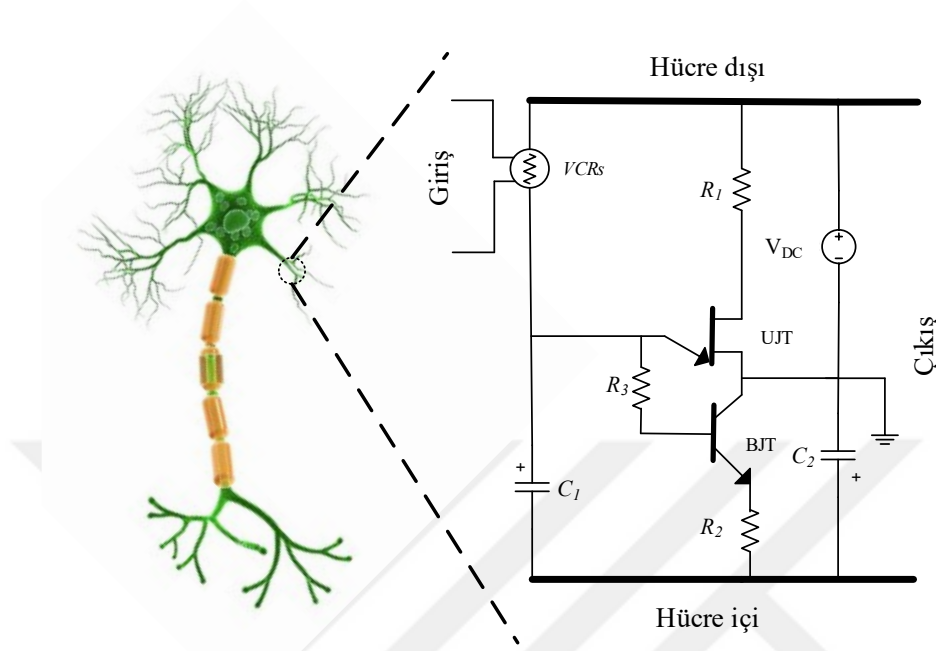
Şekil 3.13 *UJT* transistörün gerilim-akım (V_{EB1} - I_E) karakteristiği

Ancak elbette ki *UJT* tek başına aksiyon potansiyeli üretmek için yeterli olmamaktadır. Bu yüzden elektronik tabanlı olarak tasarlanan nöron modelinde *UJT*'nin yanında *BJT*, kapasite ve direnç gibi diğer elektronik devre elemanları da kullanılarak gerçek bir nöronun ürettiği aksiyon potansiyeline en yakın şekil elde edilmeye çalışılmıştır.

3.2.1.1. Soma Modeli

UJT ve diğer elektronik devre elemanları kullanılarak ilk etapta Şekil 3.14'de görüldüğü gibi elektronik tabanlı bir nöronun soma modeli oluşturulmuştur. Nöron hücrelerinin dışarıdan gelen uyarılar ile orantılı olarak aksiyon potansiyeli ürettiği bilinmektedir [57], [60]. Eğer dışarıdan gelen uyarı/tepki fazla ise üretilen aksiyon potansiyelinin sıklığı/frekansı da fazla olmaktadır. Böyle hassas bir sistemi önerilen nöron modelinde kurgulayabilmek için soma modelinin girişine dışarıdan gelen uyarıların tepkisini ölçebilmek için voltaj kontrollü bir direnç kaynağı (*VCRs*) bağlanmıştır. Bu direnç değeri giriş geriliminin değeri ile doğru orantılı olarak artıp azalabilmektedir. Dışarıdan gelen uyarının şiddeti fazla ise gerilim değeri artmakta ve dolayısıyla *VCRs*'nin değeri de artmaktadır. Sonuç olarak artan *VCRs* değeri modelden elde edilen aksiyon potansiyelinin frekansını da arttırmaktadır. Önerilen nöron soma modelinde kullanılan *UJT* açık olduğunda, hücre içi ve dışı arasına (nöron zarına) yerleştirildiği varsayılan elektronik model de aktif olur ve zardan geçen akım maksimum olur. Böylece elektronik tabanlı soma modeli darbe üretir. *UJT*'nin açık

olması *BJT*'yi de aktif eder ve böylece soma zarındaki iyon kanallarının iyonik kontrolü gibi aksiyon potansiyeli de şekillenmiş olur.

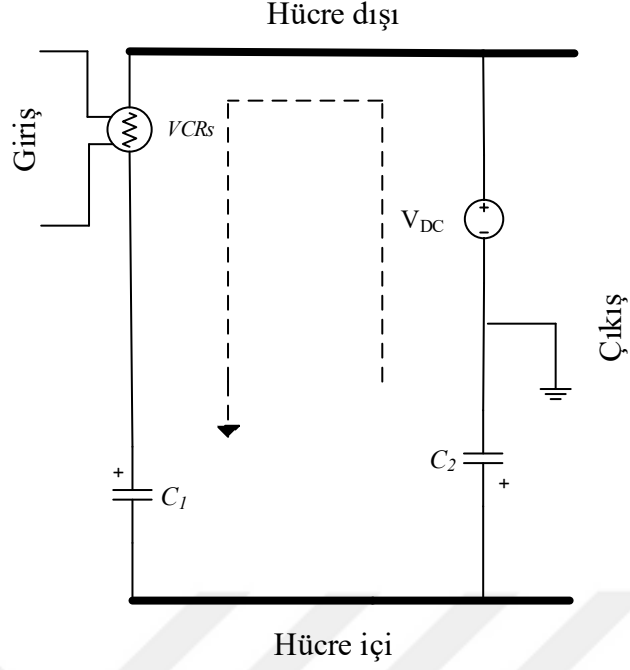


Şekil 3.14 Elektronik tabanlı soma modeli

UJT kapandıktan sonra ise *BJT*, C_2 kapasitesi üzerinde depolanmış potansiyelden dolayı bir süre daha aktif olur. Buda nöronun dinlenme olarak bilinen fazını tamamlamasını sağlar. Bu durum, repolarizasyondan sonra iyonik taşımanın zar boyunca tamamlandığı duruma benzetilir. *BJT* tamamen kapandıktan sonra ise devre integrate faz durumuna geçer ve fazlar arası bu geçişler sürekli devam eder. Önerilen nöron modelinin integrate, ateşleme ve dinlenme fazları dikkate alınarak aksiyon potansiyeli oluşturma aşamaları matematiksel denklemler ile aşağıda detaylı bir şekilde verilmiştir.

Integrate durumu:

Integrate durumunda *UJT* ve *BJT* kapalı (akım geçirmez) konumdadır ve devre Şekil 3.16'da gösterildiği gibi sadece kapasiteler üzerinden akım döngüsünü tamamlar. Bu durumda doğru akım (V_{DC}) gerilim kaynağı sadece C_1 ve C_2 kapasitelerini besler ve C_1 kapasitesinin gerilimi *UJT* transistörünü aktifleştirenceye kadar devre Şekil 3.15'deki durumda kalır.



Şekil 3.15 Soma modelinin integrate fazındaki eşdeğer devresi

Şekil 3.16'daki devrede C_1 ve C_2 kapasiteleri τ_1 zaman sabiti ile yüklenirler.

$$\tau_1 = \frac{C_1 C_2}{C_1 + C_2} R_s, \quad (3.22)$$

burada R_s , $VCRs$ 'nin girişine verilen gerilime karşın elde edilen direnç değerini göstermektedir. Bu fazda, BJT transistörü kapalı olmasına rağmen BJT 'nin base girişinden azda olsa bir sızıntı akımı akabilir. Ancak burada bu sızıntı akımı ihmal edilmiştir. Bu durumda C_1 ve C_2 kapasitelerinin dinamik veya geçici durum gerilimleri ilk ve son durum değerleri kullanılarak,

$$V_{C_{1,2}}(t) = V_{C_{1,2}}(son) - \left(V_{C_{1,2}}(son) - V_{C_{1,2}}(ilk) \right) \exp\left(-\frac{t}{\tau_1}\right), \quad (3.23)$$

şeklinde ifade edilebilir [89]. Burada $V_{C_{1,2}}(son)$ ve $V_{C_{1,2}}(ilk)$ sırası ile C_1 ve C_2 kapasitelerinin son ve ilk gerilim değerlerini göstermektedir. Integrate fazında, $t=0$ anında $V_{C_1}^i(ilk) = V_{C_2}^i(ilk) = 0$ olduğu kabul edilmiş ve $V_{C_{1,2}}(t)$ gerilimi daha basit bir şekilde,

$$V_{C_{1,2}}^i(t) = V_{C_{1,2}}^i(son)(1 - \exp\left(-\frac{t_p^i}{\tau_1}\right)), \quad (3.24)$$

şeklinde ifade edilebilir [89]. Burada değişkenlerin üstel kısmında gösterilen endeks, aksiyon potansiyelinin fazını göstermektedir. Şöyle ki, t_p^i , integrate fazında *UJT* transistörü eşik değerine ulaştığı andaki zamanı göstermektedir. Bu durumda C_1 ve C_2 kapasiteleri karşısındaki son gerilim değerleri,

$$V_{C_1}^i(son) = \frac{V_k C_2}{C_1 + C_2}, \quad (3.25)$$

$$V_{C_2}^i(son) = -\frac{V_k C_1}{C_1 + C_2}, \quad (3.26)$$

şeklinde ifade edilebilir. Burada $V_k = V_{DC}$; K , Na ve CI iyonlarından kaynaklı ortalama iyon gerilimini göstermektedir. V_{C_2} geriliminin negatif işaretli olması ise C_2 kapasitesinin Şekil 3.16'da gösterilen kapasitenin + ucu referansına göre düşünülmektedir. $V_{C_1}^i(ilk) = 0$ kabul edilirse integrate fazında Denklem (3.24),

$$V_{C_1}^i(t_p^i) = V_E = \frac{V_k C_2}{C_1 + C_2} (1 - \exp\left(-\frac{t_p^i}{\tau_1}\right)), \quad (3.27)$$

şeklinde yazılabilir ve integrate fazının t_p^i anında (integrate fazının sonu) denklem,

$$V_{C_1}^i(t_p^i) = V_E = \frac{V_k C_2}{C_1 + C_2} (1 - \exp\left(-\frac{t_p^i}{\tau_1}\right)), \quad (3.28)$$

şeklinde olacaktır. Burada, V_E *UJT* nin eşik gerilimi olup membran voltaj bağımlı iyon kanalını temsil eder. Dolayısıyla integrate fazının sonunda benzer şekilde nöron modelinin membran ya da zar gerilimi,

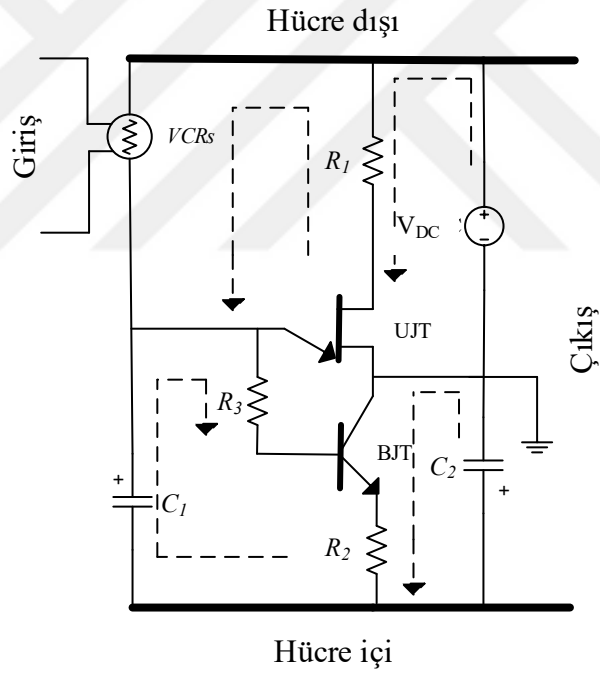
$$V_m(t_p^i) = V_{C_2}^i(t_p^i) - V_k = -\frac{V_k C_1}{C_1 + C_2} \left(1 - \exp\left(-\frac{t_p^i}{\tau_1}\right)\right) - V_k, \quad (3.29)$$

şeklinde yazılabilir. Burada önceden değerleri bilinen V_E , C_1 ve C_2 için firing zamanı ve dolayısıyla firing frekansı hesaplanabilir [71], [89]. C_1 kapasitesinin gerilimi

UJT 'nin eşik gerilimi olan V_E 'ye ulaştığında UJT ani ve güçlü bir akım geçirmeye başlar ve firing fazı başlar.

Ateşleme durumu

UJT 'nin eşik değeri aşıldıktan sonra UJT ve BJT transistörlerinin ikisi de açık duruma geçer (akım geçirir) ve devre Şekil 3.16'deki forma dönüşür. Ateşleme durumunun başında (UJT açılır açılmaz) C_2 kapasitesinin gerilimi ile hızlı bir şekilde deşarj olur (bu durum aksiyon potansiyelinin maksimum değerine ulaşmasını sağlar) ve daha sonra ters kutup ile tekrar şarj olmaya başlar. C_2 kapasitesi deşarj olduğu zaman nöron modelinin membran gerilimi ters kutuplanır ve spike olarak bilinen pozitif darbe değerine ulaşır.



Şekil 3.16 Soma modelinin ateşleme fazındaki eşdeğer devresi

Ateşleme fazının hemen başında ilk ve son durum denklemleri kullanılarak C_1 kapasitesinin gerilim denklemi integrate denklemi türünden,

$$V_{C_1}^i(t_p^i) = V_E = V_{C_1}^i(\text{son}) - \left(V_{C_1}^i(\text{son}) - V_{C_1}^i(\text{ilk}) \right) \exp\left(-\frac{t_p^i}{\tau_1}\right), \quad (3.30)$$

Yazılabildiği gibi ateşleme fazı türünden de yazılabilir. Şöyle ki,

$$V_{C_1}^f(t^f) = V_{C_1}^f(\text{son}) - \left(V_{C_1}^f(\text{son}) - V_{C_1}^f(\text{ilk}) \right) \exp\left(-\frac{t-t_p^i}{\tau_2}\right) \quad (3.31)$$

Denklem 3.31'in t 'ye göre türevi alınırsa,

$$\frac{dV_{C_1}^f(t)}{dt} = \frac{1}{\tau_2} \left(V_{C_1}^f(\text{son}) - V_{C_1}^f(\text{ilk}) \right) \exp\left(-\frac{t-t_p^i}{\tau_2}\right), \quad (3.32)$$

Burada $V_{C_1}^f(\text{ilk}) = V_E$ dir. Bu değer yerine konulur, $V_E = \tau_2$ boyutsuz düşünülüp ve değer olarak eşit seçilirse Denklem (3.32),

$$\frac{dV_{C_1}^f(t)}{dt} = \left(\frac{V_{C_1}^f(\text{son})}{V_E} - 1 \right) \exp\left(-\frac{(t-t_p^i)}{\tau_2}\right), \quad (3.33)$$

şekline dönüşür. Eğer $\frac{dV_{C_1}^f(t)}{dt} = \frac{du(t)}{dt}$ dönüşümü yapılırsa,

$$\frac{du(t)}{dt} = (au-b) \exp\left(-\frac{(t-t_p^i)}{\tau_2}\right), \quad (3.34)$$

$$t = t_p^i \text{ durumunda } \frac{du(t)}{dt} = (u - b); u = \frac{V_{C_1}^f(\text{son})}{V_E}; a = \frac{1}{V_E}; b = 1. \quad (3.35)$$

Bu da Izhikewich'in [70] yayınında "integrate and fire" dinamik sistem modeli için türettiği $\dot{u} = u - 1$, denklemine benzerlik göstermektedir. Benzer şekilde C_2 kapasitesi için,

$$V_{C_2}^f(t_p^i) = V_E - V_D = V_{C_2}^f(\text{son}) - \left(V_{C_2}^f(\text{son}) - V_{C_2}^f(\text{ilk}) \right) \exp\left(-\frac{t-t_p^i}{\tau_2}\right), \quad (3.36)$$

yazılabilir ve C_2 'ye bağlı sistemin "integrate and fire" dinamik denklemini çıkarılabilir. Burada sadece a değeri $\frac{1}{V_E - V_D}$ olacaktır. V_D UJT'nin devresel modelinde öne çıkan diyotun ileri yöndeki (aktif iken) eşik gerilimi olarak gösterilmektedir.

Devrenin firing frekansını hesaplamak için Denklem (3.30)'dan yararlanılabilir. Bu denklemden t_p^i çekilirse ve firing zamanının integrate zamanına göre çok küçük olduğu düşünülüp ihmal edilirse t_p^i ,

$$t_p^i = \tau_1 \ln \frac{V_{C_1}^i(son) - V_{C_1}^i(ilk)}{V_{C_1}^i(son) - V_E}, \quad (3.37)$$

şeklinde elde edilebilir. Eğer $V_{C_1}^i(ilk) = 0$ olarak alınırsa Denklem (3.35),

$$t_p^i = -\tau_1 \ln \frac{V_{C_1}^i(son) - V_E}{V_{C_1}^f(son)} = -\tau_1 \ln \left(1 - \frac{1}{\frac{V_{C_1}^f(son)}{V_E}}\right), \quad (3.38)$$

$$t_p^i = T = -\tau_1 \ln \left(1 - \frac{1}{b}\right), \quad (3.39)$$

şeklinde yeniden yazılabilir. Burada $b < 1$ olduğunda devre uyarılabilir ve $b > 1$ olduğunda ise devre $T \cong t_p^i$ periyodunda veya $f = \frac{1}{T}$ frekansında (eğer dürtü devam ediyorsa) darbeler üretebilir.

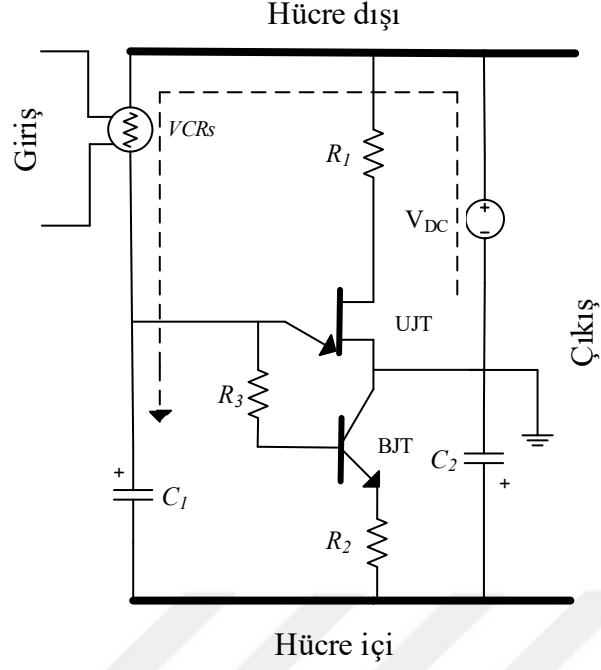
Dinlenme Durumu

Dinlenme durumunun başında *UJT* kapalı ve *BJT* açık durumda olur ve devre Şekil 3.17'deki forma dönüşür. Ancak bu defa C_2 kapasitesi şarj değil deşarj olmaktadır.

Deşarj durumu τ_2 zaman sabiti ile gerçekleşir ve $\tau_2 \cong (C_1 + C_2)(V_{CRS} + R_{CE})$ şeklinde ifade edilebilir. Burada R_{CE} *BJT*'nin kollektörü ile emitteri arasında ölçülen $i_e(t)$ 'ye ve dolayısıyla $i_b(t)$ 'ye bağlı dinamik bir dirençtir. Dolayısıyla yaklaşık olarak,

$$\tau_2 \cong (C_1 + C_2) \left(V_{CRS} + \frac{V_{CE}(t)}{i_e(t)} \right), \quad (3.40)$$

şeklinde yazılabilir. $i_e(t) = (1 + \beta)i_b(t)$ yazılırsa,



Şekil 3.17 Soma modelinin dinlenme fazındaki eşdeğer devresi

$$\tau_2 \cong (C_1 + C_2) \left(R_y + \frac{i_b(t) R_b}{(1+\beta) i_b(t)} \right) \cong (C_1 + C_2) \left(R_E + \frac{R_b}{(1+\beta)} \right), \quad (3.41)$$

şeklinde elde edilir. Devre dinlenme durumunda iken (pulse üretmiyorken) devrenin DC analizi yapılabilir. Bu durum,

$$V_{C_1}^d = V_D + V_{CE} + I_E R_E = V_{BE} + I_E / (1 + \beta) R_b + I_E R_E, \quad (3.42)$$

ve

$$V_{C_2}^d = V_{CE} + I_E R_E, \quad (3.43)$$

şeklinde ifade edilebilir [71]. Bu denklemlerden *BJT*'nin kollektör emitter gerilimi,

$$V_{CE} = \frac{I_E}{(1+\beta)} R_b = I_b R_b, \quad (3.44)$$

veya devre dinlenme durumunda iken bu parametrelerin zamana bağlı olarak değiştiği ancak ateşleme eşiği altında kaldığı düşünülürse V_{CE} 'nin anlık gerilimi zamana bağlı olarak,

$$V_{CE}(t) = \frac{I_E(t)}{(1+\beta)} R_b = I_b(t) R_b, \quad (3.45)$$

şeklinde ifade edilebilir. Baz akımı ise aynı zamanda $V_{C_1}^d(t)$ ye bağlı olarak,

$$i_b(t) = \frac{V_{C_1}^d(t) - V_{BE}}{R_b + (1+\beta)R_E} \quad (3.46)$$

şeklinde yeniden ifade edilebilir. Emmitter akımı, kapasitelerin akımları cinsinden,

$$i_e(t) = \beta i_b(t) = i_{C_1}(t) + i_{C_2}(t), \quad (3.47)$$

$$i_e(t) = C_1 \frac{dV_{C_1}(t)}{dt} + C_2 \frac{dV_{C_2}(t)}{dt}, \quad (3.48)$$

şeklinde ifade edilebilir [70], [71]. Devrenin dinamiğini anlık baz akımı cinsinden de ifade etmek mümkündür. Şöyle ki,

$$i_b(t) = i_b(\text{son}) - (i_b(\text{son}) - i_b(\text{ilk})) \exp\left(-\frac{t}{\tau_3}\right), \quad (3.49)$$

$$\tau_3 \cong C_1(R_b + R_E(1 + \beta)), \quad (3.50)$$

BJT transistörün $i_b(\text{son})$ baz akımı sıfır olacağından Denklem (3.43)'de verilen genel baz akımı denklemi,

$$i_b(t) = 0 - (0 - i_b(\text{ilk})) \exp\left(-\frac{t}{\tau_3}\right), \quad (3.51)$$

$$i_b(t) = i_b(\text{ilk}) \exp\left(-\frac{t}{\tau_3}\right), \quad (3.52)$$

şeklinde yazılabilir [71]. Daha sonra Denklem (3.38) kullanılarak,

$$i_b(t) = \frac{V_{C_1}(t^d) - V_{BE}}{R_b + (1+\beta)R_E} \exp\left(-\frac{t}{\tau_3}\right), \quad (3.53)$$

şeklinde elde edilir [70]. Burada $V_{C_1}(t^d)$, dinlenme durumunda C_1 kapasitesinin gerilimine eşittir. Dinlenme durumunda nöronun dinlenme durumu membranın

gerilimi C_2 kapasitesi ile K , Na ve Cl iyon konsantrasyon farkını temsil eden V_k gerilimlerinin farkına eşit olur.

$$V_m(t) = V_{C_2} - V_k, \quad (3.54)$$

$$V_m(t) = V_{CE}(t) + i_E(t) R_E - V_k \cong i_b(t)(R_b + (1 + \beta) R_E) - V_k, \quad (3.55)$$

$$V_m(t) = (V_{C_1}(t^d) - V_{BE}) \exp\left(-\frac{t}{\tau_3}\right) - V_k. \quad (3.56)$$

C_1 ve C_2 kapasiteleri tamamen deşarj olduktan sonra aksiyon gerilimi oluşma süreci tamamlanmış olur ve iki transistör de tekrar kapanır. UJT 'nin eşik değeri tekrar aşılmayana kadar yani eşik üstü bir tetikleme yapılmayana kadar membran voltaj bağımlı iyon kanallarını temsil eden UJT kanalı açılmaz. Devreye eşik üstü bir tetikleme geldiğinde tetikleme süresince devre gerçek bir nöron gibi aksiyon potansiyeli üretir ve tetiklemenin şiddeti ne kadar büyük ise üretilen darbelerin frekansı da o denli büyük olur, yani devre aynı zamanda voltajı frekansa dönüştüren bir devre niteliğindedir ki bu durumun nöronlarda da mevcut olduğu bilinmektedir.

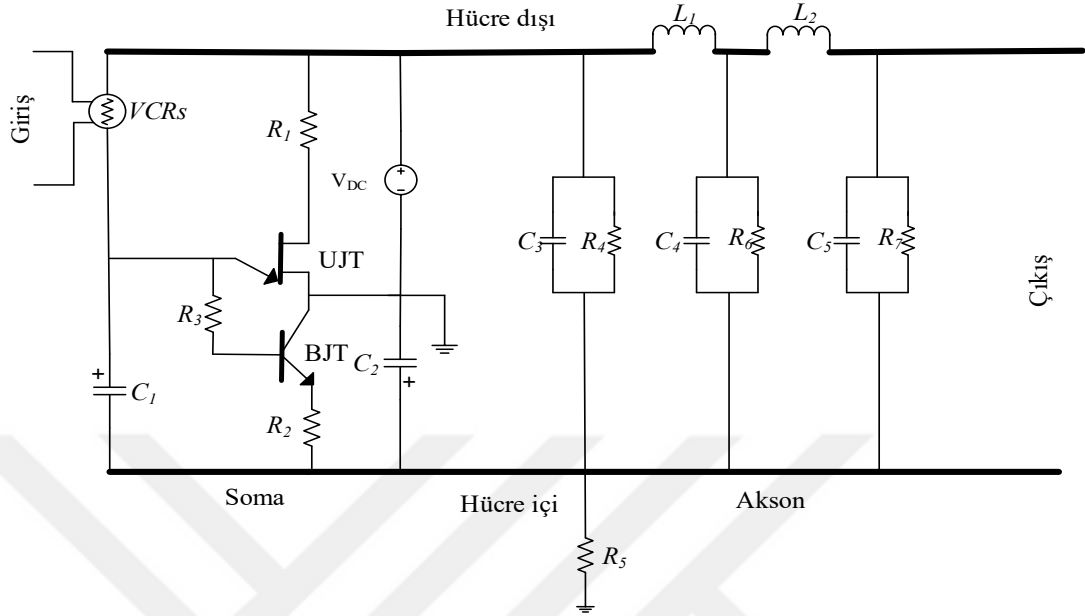
3.2.1.2. Akson Modeli

Soma modellendikten sonra somada elde edilen aksiyon potansiyellerinin akson terminalinde iletilebilmesi için Şekil 4.18'deki gibi birbirine paralel bağlı direnç ve kapasite ile bunlara seri bağlı endüktanstan oluşan bir akson modeli oluşturulmuştur.

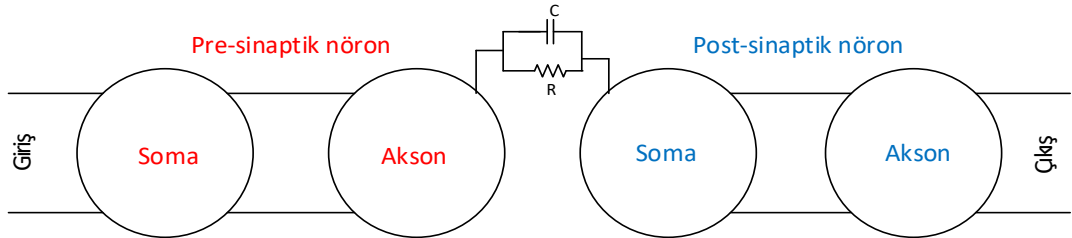
3.2.1.3. Kleft Modeli

Son aşamada, yukarıda tasarımı yapılan elektronik tabanlı nöron modellerinin birbiri ile bağlantısı diğer bir deyişle bir nöron hücresinden diğerine bilgi aktarımı için elektronik tabanlı bir kleft modeli oluşturulmuştur. Şekil 3.19'dan görüldüğü gibi iki nöron arasındaki bölge yani kleft, birbirine paralel bağlı bir direnç ve kondansatörden oluşmaktadır. Aksiyon potansiyellerinin nöronlar arasındaki iletiminin elektrokimyasal yöntem ile gerçekleştiği ifade edilmektedir. Dolayısı ile aksiyon potansiyellerinin sinaptik boşluktaki iletimi bir kondansatörün şarj ve deşarj durumuna benzetilebilir. Buda kleft modelini kondansatör ile modellemeyi uygun kılmaktadır [90], [91]. Ayrıca her ortamın bir iletkenliği ya da direnci olduğunu kabul ederek kondansatöre paralel bağlı bir direnç de bağlanarak sinaptik boşluğun modeli

oluşturulmuştur. Aynı zamanda bu yapı sinaptik boşluğun bir alçak geçiren filtre gibi davrandığını da göstermektedir.



Şekil 3.18 Tasarımı yapılan soma ve akson modellerinin birbirine bağlanması ile elde edilen nöron modeli



Şekil 3.19 Pre ve post-sinaptik hücrelerin birleşim bölgesi olan klefin birbirine paralel bağlı bir direnç ve kapasite ile modellenmesi

3.2.1.4. Elektronik Tabanlı Nöron Modelinin Hata Oranı Analizi

Elektronik tabanlı nöron modelinin soma, akson ve kelft modelleri tasarlandıktan sonra önerilen modelin hata oranının hesaplanabilmesi için sistemden alınan veriler Matlab yardımı ile analiz edilmiştir. Sistemden kaynaklı hatanın minimuma indirilmesi için analizler 100 defa tekrarlanmıştır. Test için ilk olarak literatürde de hata oranı hesabında sıklıkla kullanılan kareler hatası (Squared Error:SE) gönderilen

ve alınan darbe genlik sayısı dikkate alınarak Denklem 3.51'deki gibi hesaplanmıştır [92].

$$SE(\#p) = \left(\frac{\#p_1 - \#p_2}{\#p_1} \right)^2, \quad (3.62)$$

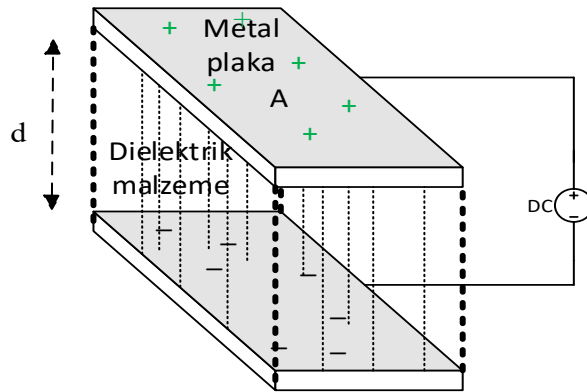
burada $\#p_1$, ilk nöronun çıkışındaki darbe sayısını, $\#p_2$ ise ikinci nöronun çıkışındaki darbe sayısını göstermektedir. Ayrıca önerilen modelden elde edilen darbelerin anlık frekansına bakılarak ortalama kareler hatası (Mean Squared Error:MSE) da hesaplanmıştır [93].

$$MSE(f_m) = \frac{1}{M} \left(\sum_{m=1}^M \left(\frac{f_{1m} - f_{2m}}{f_{1m}} \right)^2 \right), \quad (3.63)$$

burada $f_{1m} = 1/T_{1m}$ ilk nöronun çıkışında m anındaki anlık frekansını, $f_{2m} = 1/T_{2m}$ ikinci nöronun çıkışında m anındaki anlık frekansını, M ise darbe aralık sayısını göstermektedir.

3.3. Difüzyon ve Dielektrik Sabiti Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Kondansatörler, Şekil 3.20'de gösterildiği gibi iki paralel iletken plaka (genellikle metal) ve bu iletken plakaların birbirine temas etmesini önleyen (ayırır) “dielektrik” adı verilen yalıtım malzemesinden oluşurlar. Kondansatörler elektrik yüklerini kısa süreliğine depo etmeye yarayan devre elemanlarıdır.



Şekil 3.20 Bir kondansatörün temel yapısını gösteren şematik çizim

Bu plakalara bir gerilim uygulandığında, dielektrik malzemenin içerisinde bulunan yüklerin yer değişimine bağlı olarak gerilim verilen tarafın karşısında bir yük oluşur ve böylece akım, gerilim verilen taraftan diğer tarafa iletilmiş olur. Kondansatörün genel formülü aşağıdaki gibi ifade edilmektedir.

$$C = \frac{\varepsilon * A}{d}, \quad (3.64)$$

Burada A iletken plakanın alanı, d plakalar arasındaki uzaklık, ε ise plakalar arasındaki dielektrik malzemenin özelliğine bağlı bir sabiti ifade etmektedir. Benzer şekilde direncin genel formülü aşağıdaki gibi ifade edilmiştir.

$$R = \frac{\rho * L}{A}, \quad (3.65)$$

Burada ise L malzemenin uzunluğu, A enine kesit alanı, ρ ise özdirenci ifade eder. Denklem 3.53 ve 3.54'den anlaşılacağı üzere kapasitenin değeri ile dielektrik sabiti ve direncin değeri ile özdirenc arasında doğru orantılı bir ilişki bulunmaktadır. Moleküler haberleşmede kullanılan difüzyon sabiti ile direncin özdirenci ve kapasitenin dielektrik sabiti arasında da doğru orantılı bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Örneğin [94] çalışmasında H_2O , C_6H_6 ve CCl_4 moleküllerinin difüzyon sabiti ve geçirgenliği karşılaştırılmış ve aralarında doğru orantılı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. [91] yayınında ise nöronlar arası iletişim, elektro-difüzyon kanunu kullanılarak incelenmiştir. Bu çalışmada uzay ve zaman ölçeğinde debye uzunluğu ($L_D \sim 1 - 2 \text{ nm}$) ve debye zamanı (t_D) tanımları kullanılarak difüzyon ve dielektrik sabiti arasındaki ilişki elektrolitler için incelenmiştir. Bu tanımlarda kullanılan formüller aşağıda verilmiştir.

$$L_D = \sqrt{\frac{RT\varepsilon_r\varepsilon_0}{2F^2C}}, \quad (3.66)$$

$$t_D = L_D^2 D^{-1}, \quad (3.67)$$

$$D = \frac{RT\varepsilon_r\varepsilon_0}{2F^2Ct_D}, \quad (3.68)$$

R , T , F , C sırası ile gaz sabiti, sıcaklık, faraday sabiti ve elektrolitin yoğunluğunu göstermektedir. Burada kullanılan difüzyon sabiti elektrolitler için kullanılmaktadır. Ancak sinaptik boşlukta bulunan moleküllerinde iyonik yapıda olduğu varsayılırsa bu bağıntıların Moleküler haberleşmede kullanılan difüzyon sabiti için de geçerli olabileceği düşünülebilir. Ayrıca tez çalışmasının ikinci kısmında analizi yapılan elektronik modelin sinaptik boşluğunda bulunan kapasitenin dielektrik sabiti değiştirilerek verici ve alıcı arasındaki bilgi transferinin bu değişimden nasıl etkilendiği incelenerek difüzyon sabiti ile dielektrik sabiti arasındaki ilişki deneysel olarak gösterilmeye çalışılmıştır.

Yukarıda verilen materyal ve yöntemler kullanılarak başta Alzaymır olmak üzere birçok hastalığa sebep olan $A\beta$ peptidlerin bu hastalıkları nasıl etkilediği ve bu etkinin nasıl azaltılabileceği üzerine bazı analizler sonraki bölümde detaylı olarak anlatılmıştır. Yapılan analizler yazılım ve donanım olmak üzere iki ayrı bölümde incelenmiştir.

4. $A\beta$ 'NİN YAZILIM TABANLI MH MODELİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN ANALİZİ

Bu bölümde, yazılım tabanlı olarak 3-D uzayda noktasal bir verici (yarıçapı çok küçük kabul edilen bir küre) ve farklı topolojilere sahip alıcı (küp, küre ve prizma gibi) kullanılarak Matlab ortamında oluşturulan Moleküler Haberleşme modeli çeşitli parametreler için analiz edilmiştir. Şekil 3.1'de gösterildiği gibi alıcı birimi 3-D uzayın orijinine, verici birimi ise alıcıdan d kadar uzağa yerleştirilmiştir. Alıcı üzerindeki reseptörler ve sinaptik iletişim kanalındaki $A\beta$ peptid parçacıkları rastgele dağıtılmıştır. Verici ile alıcı arasındaki veri transferinin vericiden salınan moleküller tarafından gerçekleştirildiği düşünülerek bu moleküllerin alıcı tarafından alınma olasılığı, miktarı ve sembol süreleri boyunca birbirine karışması ile ortaya çıkan girişim ve tüm bu parametrelere $A\beta$ 'nin etkisi incelenmiştir. Farklı topolojideki alıcı modellerinin test edilmesinin sebebi farklı alıcı modellerinin Dijital haberleşme sistemlerindeki mikro şerit veya yama (patch) anten yerine kullanılabilme potansiyelidir. Bu sebeple alıcının değişik formları denenerek sinyal iletim oranı arttırılmaya ve moleküller arası girişim azaltılmaya çalışılmıştır. Bilgi taşınmasında kullanılan moleküllerin, akışkan bir ortamda materyal ve yöntem bölümünde detayları verildiği gibi *Difüzyon* yasalarından Fick's ikinci kanunu ve *Brownian* formuna göre hareket ettiği varsayılmıştır. Bu süreçte, tıpkı biyolojik canlıların nöronal iletişim mekanizmasında olduğu gibi, vericiden salınıp alıcıya ulaşan moleküllerden sadece alıcı üzerine yerleştirilmiş reseptörlere takılan moleküller dikkate alınmıştır. Reseptörlere tutunup alıcı tarafından algılanan moleküllerin analizi için vericiden salınan moleküllerin alıcı tarafında alınma olasılığı h_0 , hesaplanmıştır. Dijital haberleşme sistemlerinde olduğu gibi Moleküler haberleşme sistemlerinde de semboller arası girişim veri transferindeki en büyük problemlerden birisidir. Bu yüzden burada yapılan analizler sırasında moleküller arası girişim için *SIR* hesaplanmıştır. Bu bölümde yapılan analizler sırasında kullanılan tüm sistem parametreleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

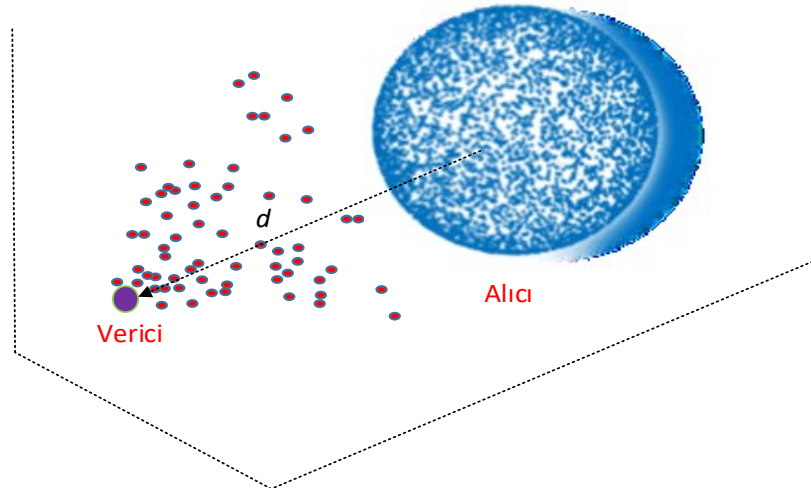
Farklı topolojideki alıcı modellerinin denendiği çalışmanın ilk aşamasında, Şekil 4.1'de görüldüğü gibi yüzeyinde reseptörler bulunan bir küre alıcı modeli analiz edilmiştir.

Tablo 4.1 Yazılım tabanlı MH modelinde kullanılan sistem parametreleri

Sistem Parametresi	Değeri
Difüzyon sabiti	$79.4 \mu m^2/s$
d	$3-5 \mu m$
r_r	$2.87-4.92 \mu m$
r_s	$0.01-0.1 \mu m$
Reseptör sayısı	7200-72
Alıcının hacmi	$100-1000 \mu m^3$
Ortamdaki $A\beta$ sayısı	100-1000

4.1. Küre Alıcı Modeli

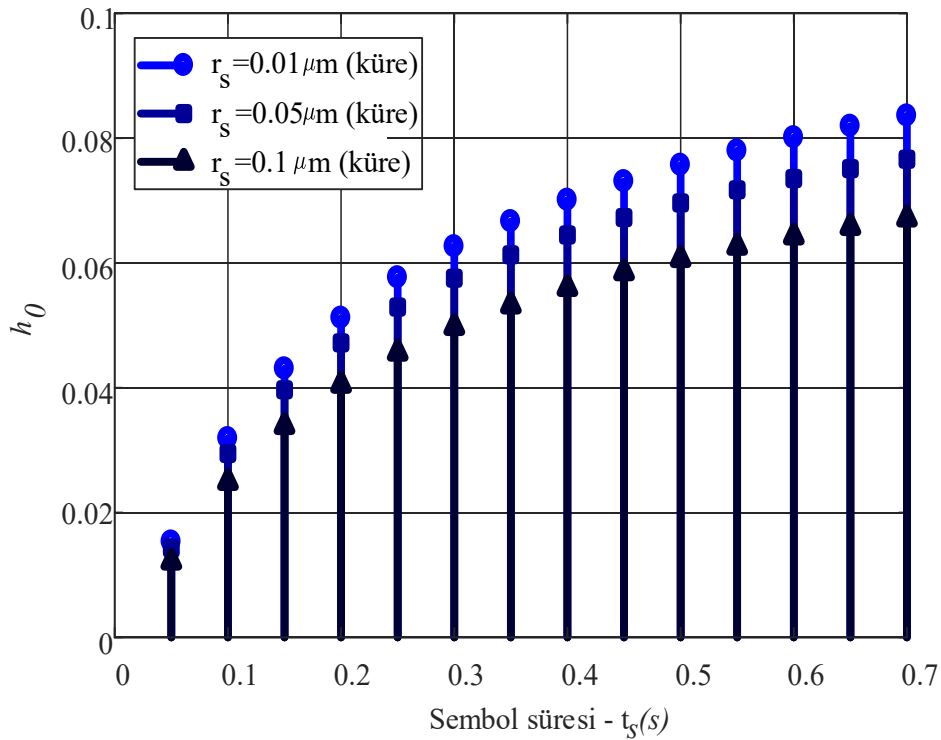
Bu bölümde daha önce literatürde de birçok araştırmacı tarafından analizleri yapılmış olan küre alıcı modelinin reseptör yarıçapı, hacmi ve alıcı ile arasındaki uzaklığı değiştirilerek MH sistemi analiz edilmiş ve elde edilen sonuçlar değerlendirilmiştir. Bu analizin yapılmasındaki amaç MH modelinin farklı topolojideki alıcı modelleri denenmeden önce literatürdeki mevcut modeller ile karşılaştırılmasının yapılarak test edilmesidir.



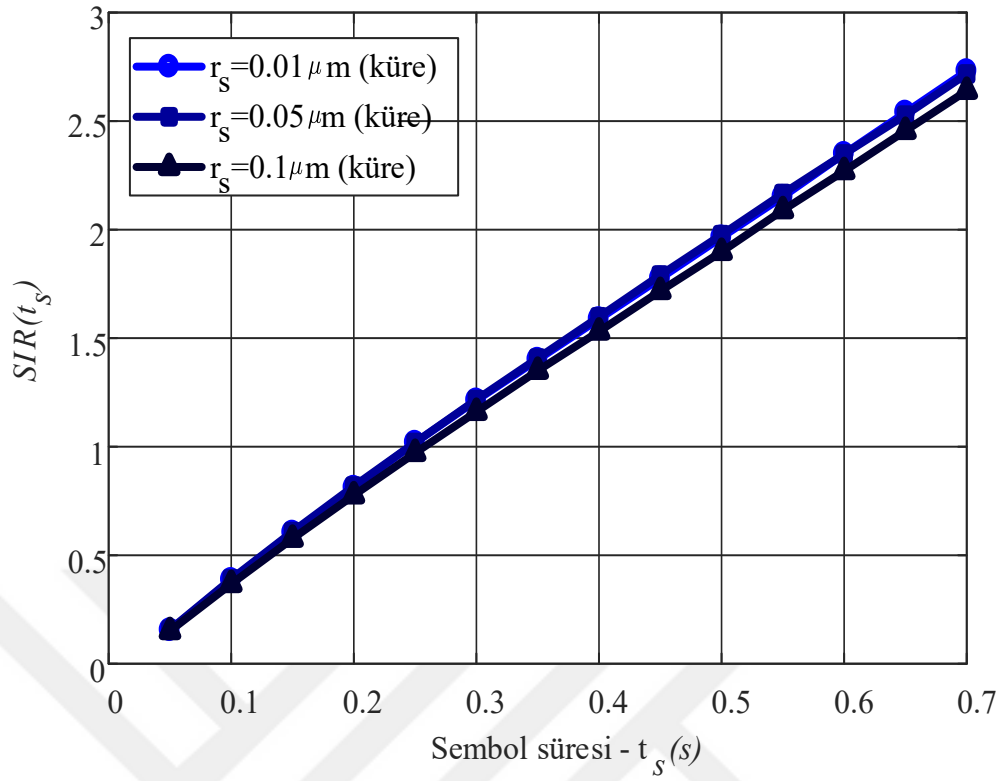
Şekil 4.1 Küre alıcı modeli

Bu analiz için alıcı yarıçapı $r_r=3.101 \mu m$, verici ile alıcı arasındaki uzaklık $d=3 \mu m$ olarak alınmış ve reseptör yarıçapının $r_s= 0.01, 0.05$ ve $0.1 \mu m$ değerlerinde elde edilen h_0 ve SIR sonuçları Şekil 4.2 ve 4.3'de gösterilmiştir. Reseptör yarıçapı

değiştirilirken alıcı yüzeyinde bulunan bütün reseptörlerin kapladığı toplam alan eşit olacak şekilde reseptör sayısı değiştirilmiştir ($r_s=0.01 \mu\text{m}$ iken reseptör sayısı 7200, $r_s=0.05 \mu\text{m}$ iken reseptör sayısı 288, $r_s=0.1 \mu\text{m}$ iken reseptör sayısı 72). Denklem 3.20'ye göre h_0 oranının yüksek çıkması alıcıda alınan moleküllerin daha yüksek bir olasılık ile alındığını, Denklem 3.21'e göre ise SIR oranının yüksek çıkması moleküllerin daha az girişim ile alıcıya ulaştığını göstermektedir. Şekil 4.2'den görüldüğü gibi yarıçapı $0.01 \mu\text{m}$ olan reseptörlerin kullanıldığı MH modelinde, moleküllerin alıcıda alınma olasılığı daha yüksek çıkmıştır. Şekil 4.3'den görüldüğü gibi farklı yarıçaptaki reseptörlerin moleküller arası girişime olan etkisi incelenmiş ve elde edilen SIR sonuçları birbirine yakın çıksa da en yüksek SIR değerinin, yani en az girişimin, yarıçapı $0.01 \mu\text{m}$ olan reseptörlerin kullanıldığı MH modeli ile elde edildiği görülmüştür. Reseptör yarıçapının değiştirilmesi ile elde edilen h_0 ve SIR sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, az sayıda büyük yarıçaplı reseptörlere çok sayıda küçük yarıçaplı reseptörlerin alıcı yüzeyine yerleştirilmesinin daha iyi olacağı sonucuna varılmaktadır. Ayrıca burada elde edilen sonuçlar bu konu ile ilgili literatürde daha önce yapılan çalışmaların [26], [74], [84] sonuçları ile benzerlik taşımamasından dolayı önerilen modelin doğruluğu reseptörler açısından tespit edilmiştir.

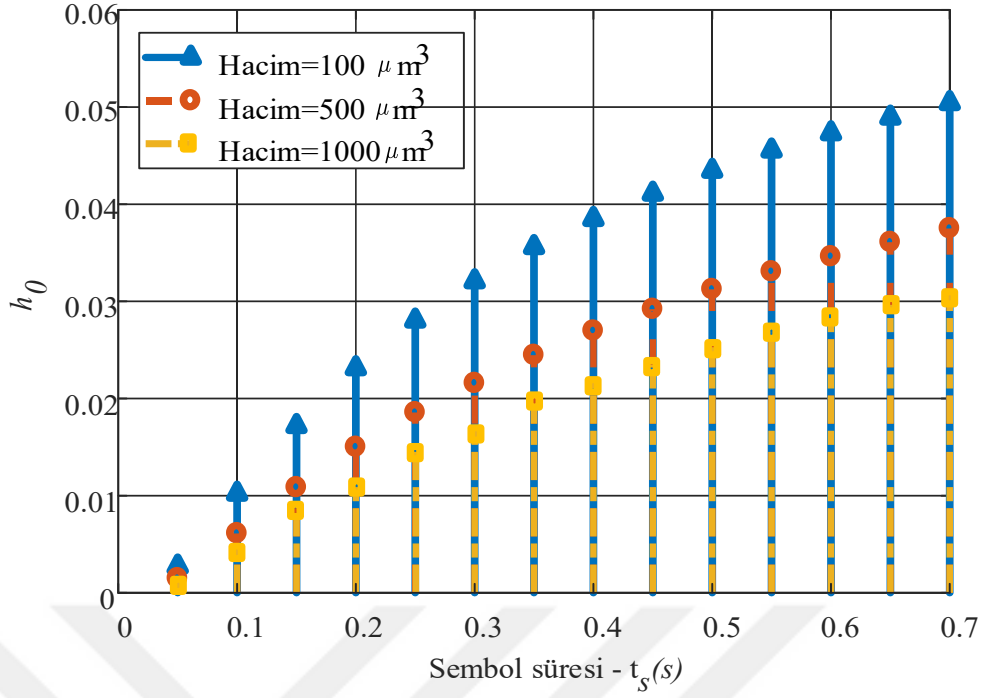


Şekil 4.2 Farklı yarıçaptaki reseptörlerin kullanılması ile elde edilen h_0 - sembol süresi grafiği

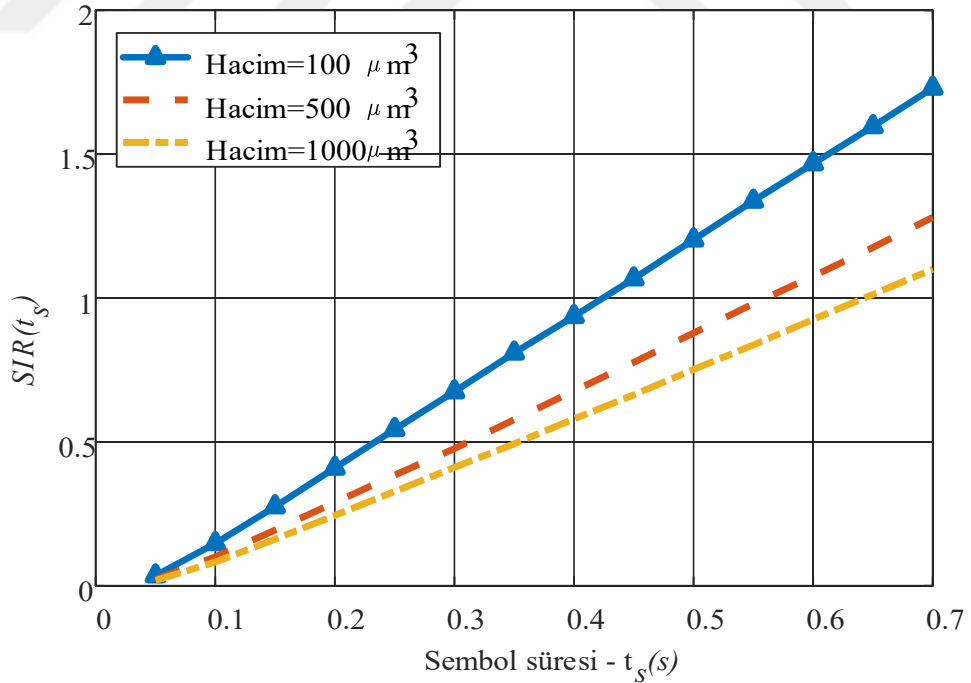


Şekil 4.3 Farklı yarıçaptaki reseptörlerin kullanılması ile elde edilen SIR - sembol süresi grafiği

Ayrıca önerilen model, 100 , 500 ve $1000 \mu\text{m}^3$ gibi farklı hacme sahip küre alıcı için test edildiğinde Şekil 4.4 ve 4.5'deki h_0 ve SIR sonuçları elde edilmiştir. Şekil 4.4 ve 4.5'ten görüldüğü üzere küçük hacme sahip küre alıcı modeli kullanıldığında h_0 ve SIR oranlarının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Alıcı hacminin değiştirilmesi ile elde edilen h_0 ve SIR sonuçları değerlendirildiğinde, aynı yarıçap ve sayıya sahip reseptörlerin alıcı yüzeyinde geniş bir alana dağıtılmasından dar bir alana dağıtılmasının daha iyi olacağı görülmüştür. Ancak reseptörlerin alıcı yüzeyine dağıtılma yoğunluğunun belirli bir değeri geçmemesi beklenir çünkü reseptörler üst üste gelecek kadar yoğunluğun artırılmasının molekülün alıcıda alınma olasılığını kötü etkileyeceği düşünülmektedir. Küçük hacme sahip alıcı modelinin daha iyi sonuç vermesinin verici ile alıcıya ulaşan moleküllerin ortalama uzaklığı ile ilgili olduğu düşünülerek verici-reseptör merkezi arası uzaklık ile reseptör sayısı analizi de bu bölümde yapılmıştır. Şekil 4.6'dan görüldüğü üzere verici ve reseptör merkezleri arasındaki uzaklık eşitken küçük hacme sahip alıcının reseptör miktarı en yüksek çıkmıştır.

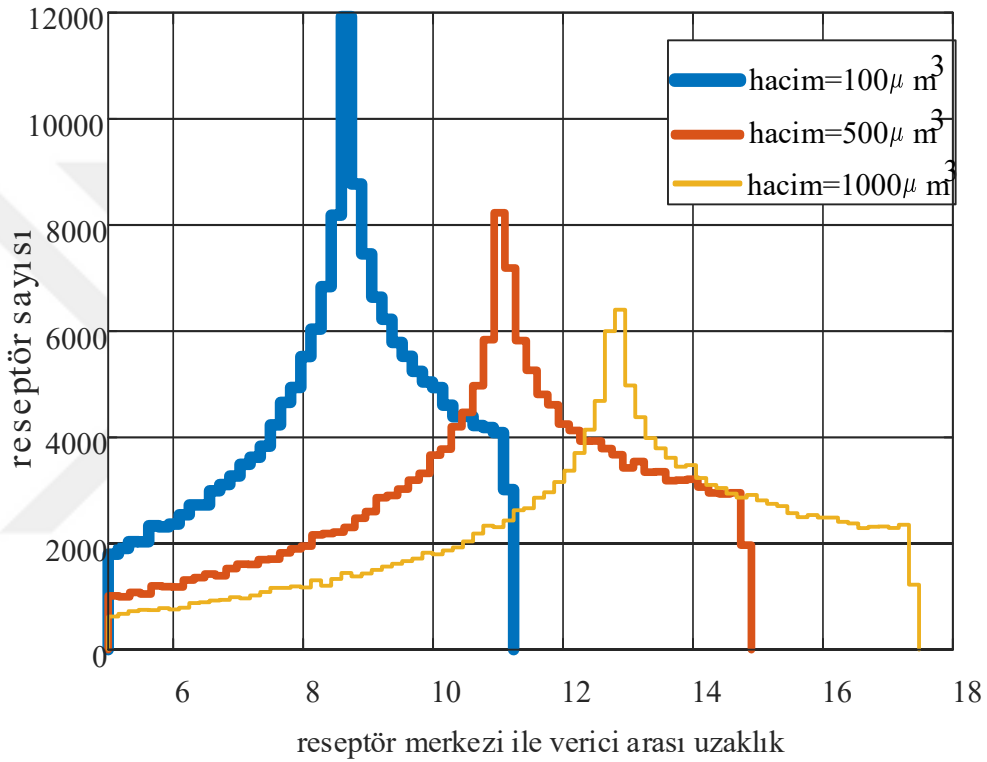


Şekil 4.4 Farklı boyutlardaki küre alıcı model için h_0 - sembol süresi grafiği ($d=5 \mu m$, $r_s=0.02 \mu m$ ve reseptör sayısı=1800). Bu verinin elde edilmesi sürecinde vericiden alıcının en yakın noktasına olan uzaklık eşit olacak şekilde alıcının boyutu değiştirilmiştir. Bu durumda vericinin 3D uzayındaki konumu sabit tutulurken alıcının konumu değişmektedir



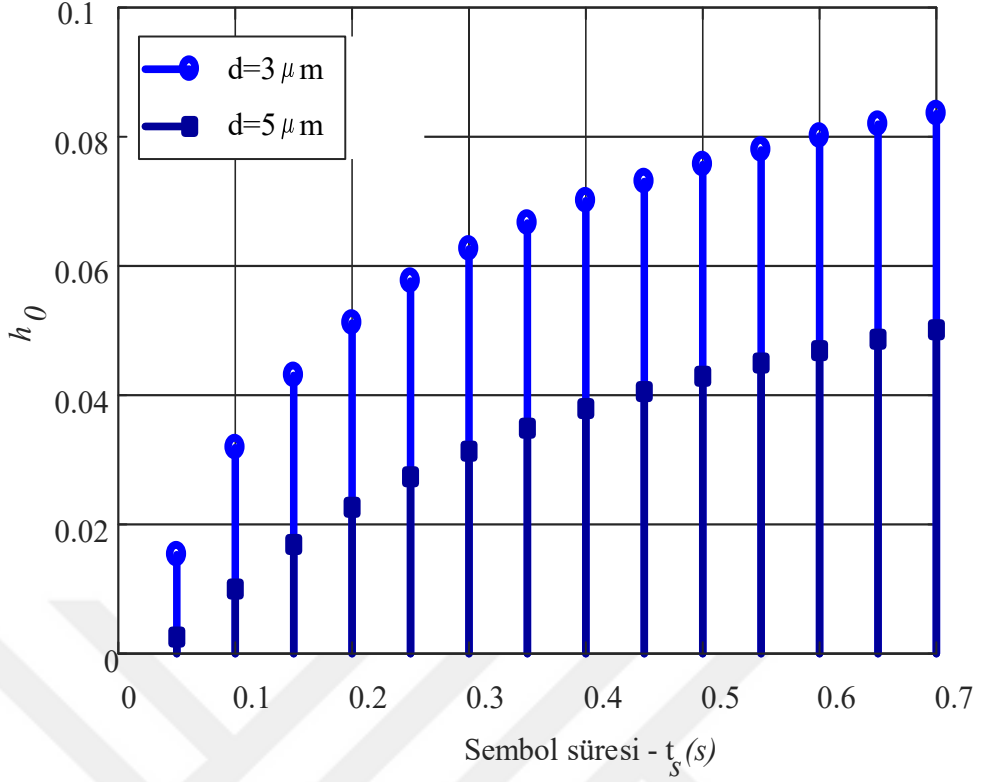
Şekil 4.5 Farklı boyutlardaki küre alıcı model için SIR - sembol süresi grafiği ($d=5 \mu m$, $r_s=0.02 \mu m$ ve reseptör sayısı=1800). Bu verinin elde edilmesi sürecinde vericiden alıcının en yakın noktasına olan uzaklık eşit olacak şekilde alıcının boyutu değiştirilmiştir. Bu durumda vericinin 3D uzayındaki konumu sabit tutulurken alıcının konumu değişmektedir

Verici ile reseptör merkezleri arasındaki ortalama uzaklık hesaplandığında ise 100, 500 ve 1000 μm^3 hacimlerdeki alıcı modellerinin ortalama uzaklığı sırasıyla 8.2242, 10.7497 ve 12.3464 μm hesaplanmıştır. Alınan sonuçlardan anlaşılacağı üzere küçük hacme sahip alıcı modelinin reseptörlerinin ortalama uzaklığı vericiye daha yakın çıkmış yani sinyal iletim oranı artmıştır. Buda moleküllerin alıcıda alınma olasılığını arttırmıştır. Reseptörlerin sayısı ve yarıçapı eşit tutulduğunda daha küçük hacme sahip alıcı modelinin neden daha iyi sonuç verdiği anlaşılmaktadır.

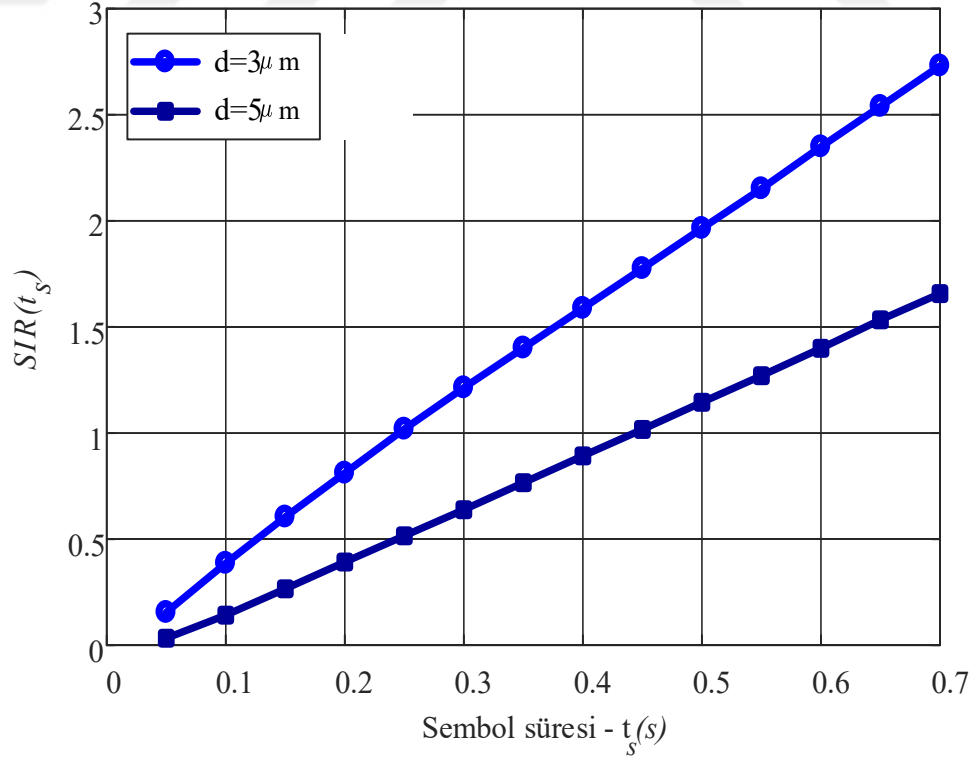


Şekil 4.6 Küre alıcı model için reseptör sayısı ile reseptör merkezlerinin vericiye olan uzaklığı arasındaki ilişki. Bu verinin elde edilmesi sürecinde alıcının en yakın noktasına olan uzaklık eşit olacak şekilde alıcının boyutu değiştirilmiştir. Bu durumda vericinin 3D uzayındaki konumu sabit tutulurken alıcının ve reseptörlerin konumu değişmektedir

Hem Dijital hem de Moleküler haberleşme sistemlerinde verici ile alıcı arasındaki uzaklık artınca sinyal iletim oranının düştüğü bilinmektedir. Alıcı ve verici arasındaki uzaklığın sinyal iletim oranını nasıl etkilediğini görebilmek için farklı d uzunlukları dikkate alınarak h_0 ve SIR analizlerinin yapılmasına ihtiyaç duyulmuştur. Şekil 4.7 ve 4.8'den görüldüğü üzere artan d değeri ile h_0 ve SIR değerleri azalmıştır. Elde edilen sonuçlardan, Dijital haberleşme sistemlerinde olduğu gibi Moleküler haberleşme sistemlerinde de verici ile alıcı arasındaki uzaklığın artması ile sinyal iletim oranının



Şekil 4.7 Verici ve küre alıcı arasındaki farklı d uzunlukları için h_0 - sembol süresi grafiği ($r_r=3.101 \mu m$, $r_s=0.02 \mu m$ ve reseptör sayısı=1800)

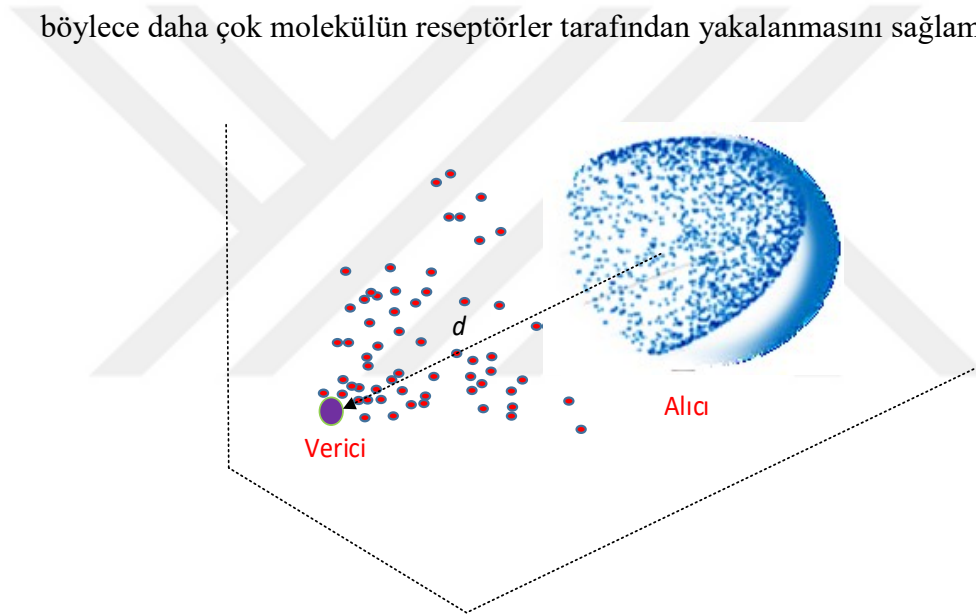


Şekil 4.8 Verici ve küre alıcı arasındaki farklı d uzunlukları için SIR - sembol süresi grafiği ($r_r=3.101 \mu m$, $r_s=0.02 \mu m$ ve reseptör sayısı=1800)

düştüğü hem literatürde [26], [74], [84] hem de burada yapılan çalışmada görülmüştür. Böylece önerilen model, verici ile alıcı arasındaki uzaklığın sinyal iletim oranına etkisi bakımından test edilmiştir.

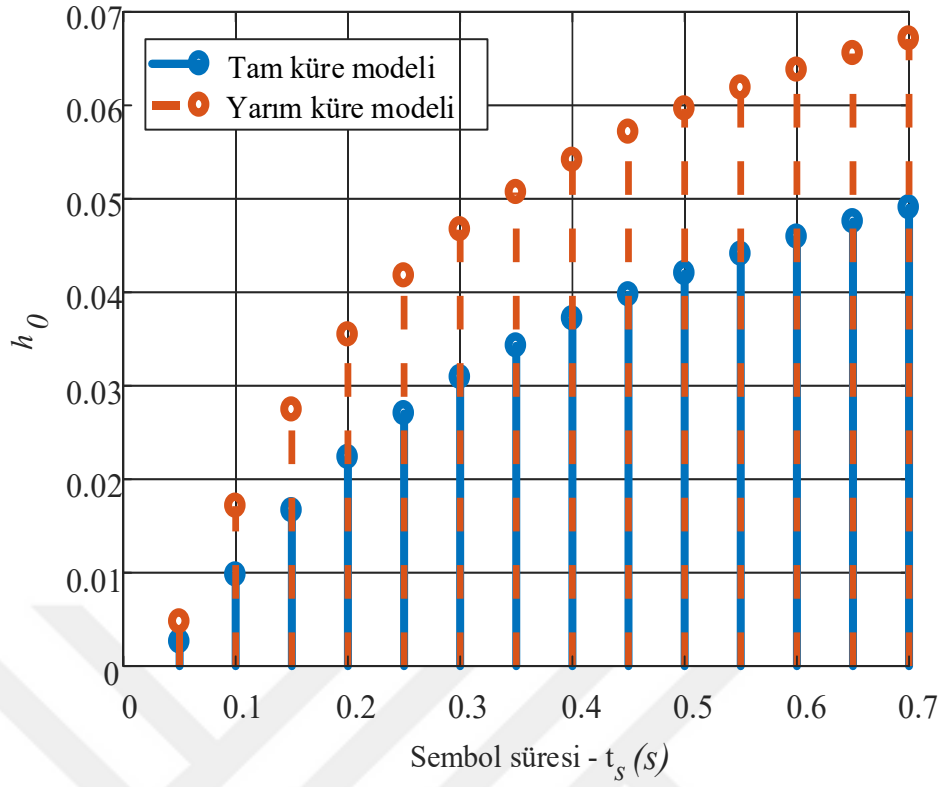
4.2. Yarım Küre Alıcı Modeli

Sinyal iletim oranını arttırmak ve moleküller arası girişimi azaltmaya yönelik yapılan çalışmalardan bir tanesi de Şekil 4.9'da görüldüğü gibi yarım küre alıcı modelidir. Bu model, alıcı üzerinde bulunan reseptörlerin kürenin yarım yüzeyine dağıtılması ile elde edilmiştir. Yarım küre modelinin düz tarafı vericiye bakacak şekilde h_0 ve SIR analizleri yapılmıştır. Burada tanımlanan yarım küre alıcı modelinin kullanılma amacı vericiye yakın olan tarafın reseptör yoğunluğunu arttırmak ve böylece daha çok molekülün reseptörler tarafından yakalanmasını sağlamaktır.

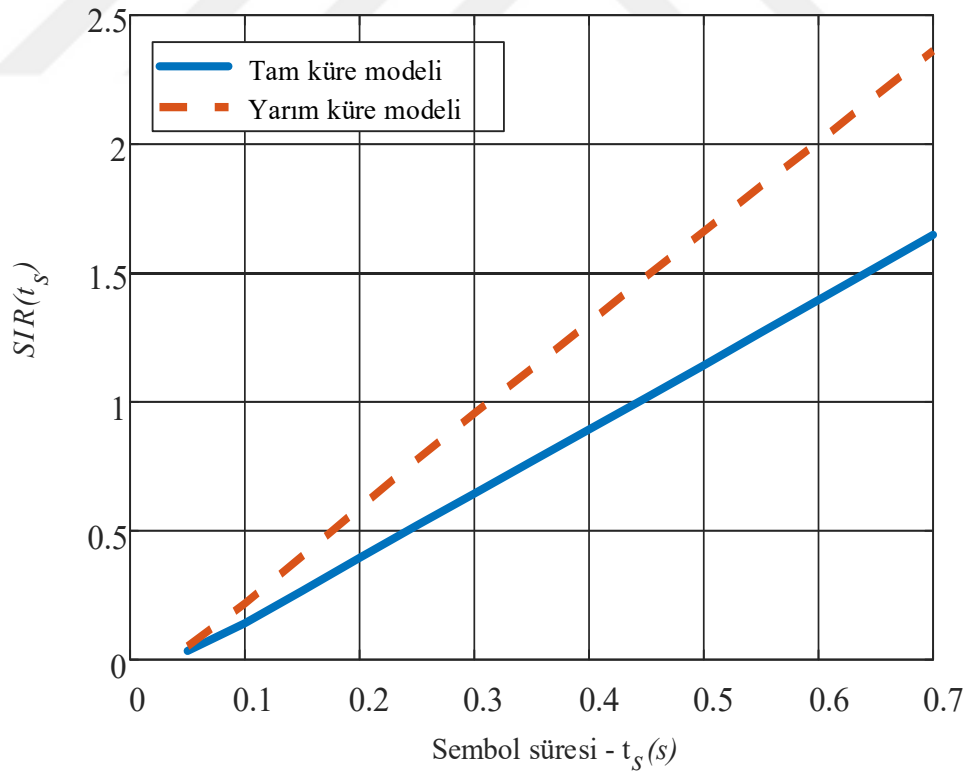


Şekil 4.9 Yarım küre alıcı modeli

Şekil 4.10 ve 4.11'de yarım ve tam küre alıcı modellerinin karşılaştırılması yapılmıştır. Toplam reseptör sayısı dahil tüm sistem parametreleri aynı olan yarım ve tam küre alıcı modellerinden yarım küre modelinin, Şekil 4.10'da görüldüğü gibi daha yüksek molekül alma olasılığına ve Şekil 4.11'den görüldüğü gibi daha yüksek SIR oranına sahip olduğu görülmüştür. Böylece reseptörleri kürenin tamamına dağıtmaktansa aynı miktarda reseptörü kürenin yarısına dağıtılmasının daha iyi sonuç vereceği düşünülebilir. Ayrıca vericinin, yarım küre modelinin düz tarafına bakacak şekilde yerleştirilmesi ile daha iyi sonuç alınmıştır. Çünkü bu durumda vericiden salınan moleküllerin alıcı yüzeyinde bulunan reseptörler ile temas kurma olasılığının

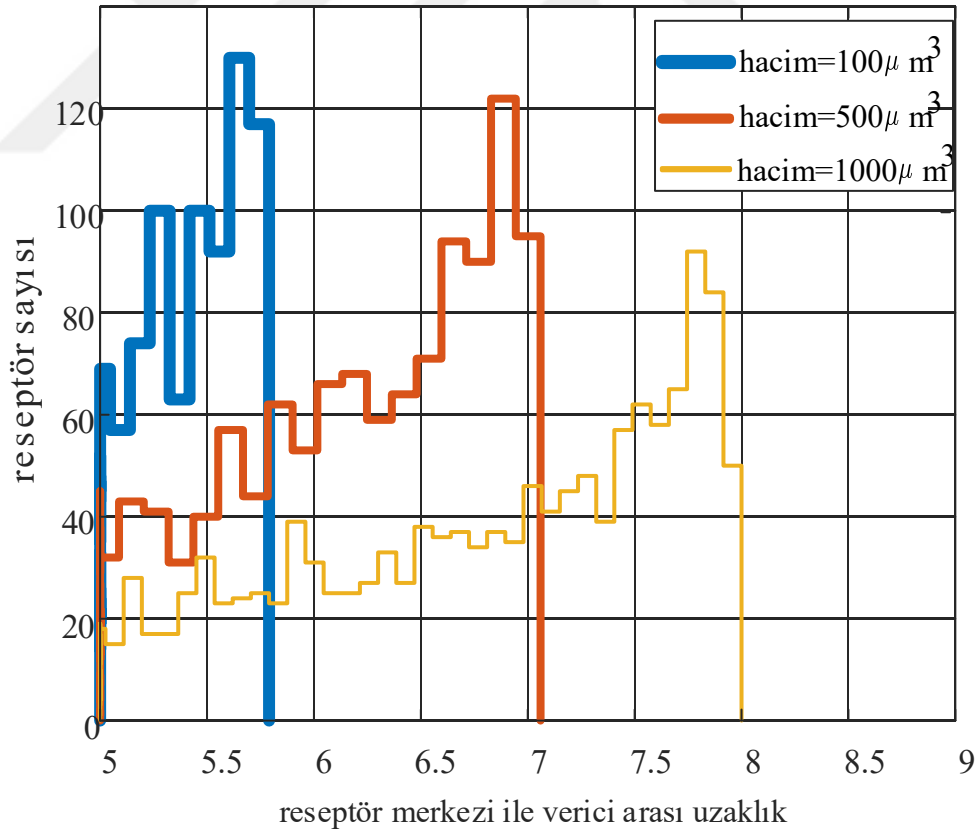


Şekil 4.10 Reseptörlerin kürenin tamamına ve yarısına dağıtılması durumu için h_0 - sembol süresi analizi



Şekil 4.11 Reseptörlerin kürenin tamamına ve yarısına dağıtılması durumu için SIR - sembol süresi analizi

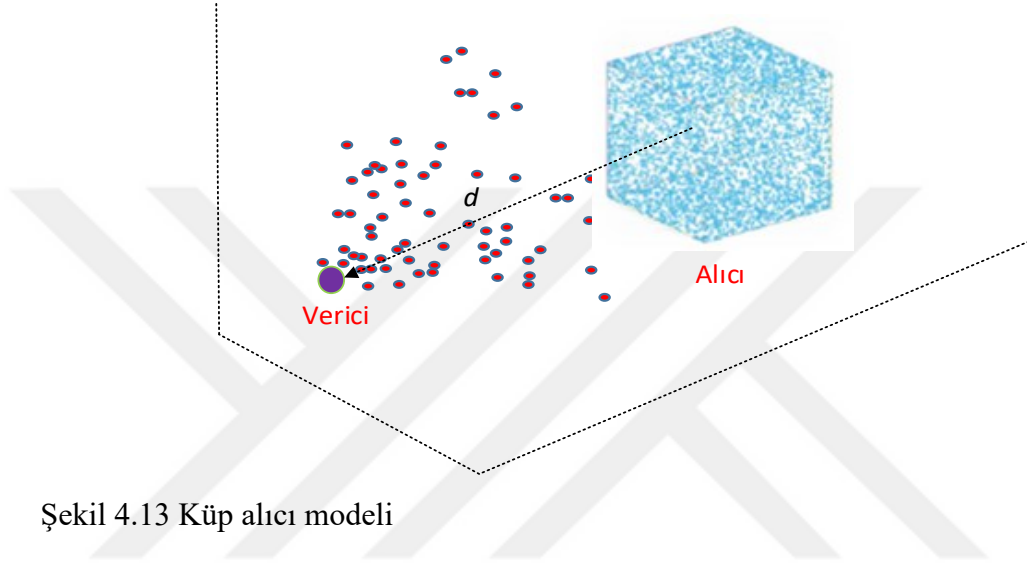
arttığı düşünülmektedir. Buda yarım küre modelinin tam küre modelinin yerine tercih edilebileceğini göstermektedir. Tam küre modelinde olduğu gibi yarım küre alıcı modelinde de küre hacmi ile sinyal iletim oranı ve girişim arasındaki ilişkinin analizi de burada yapılmıştır. Yarım küre alıcı modelinin 100, 500 ve 1000 μm^3 hacmindeki alıcı reseptörleri ile verici arasındaki uzaklık dikkate alınarak model analiz edilmiştir. Analiz sonucunda, Şekil 4.12'de görüldüğü üzere tam küre modelinde olduğu gibi yarım küre alıcı modelinde de verici ve reseptör merkezleri arasındaki uzaklık eşit tutulduğunda küçük hacme sahip alıcının reseptör miktarı daha yüksek çıkmıştır. Verici ve reseptör merkezleri arasındaki ortalama uzaklık 100, 500 ve 1000 μm^3 hacme sahip yarım küre modeli için sırası ile 5.6303, 6.1633 ve 7.1956 μm olarak hesaplanmıştır. Tam ve yarım küre alıcı modelleri için hesaplanan ortalama uzaklık değerleri karşılaştırılınca yarım küre modelinin vericisi ile reseptör merkezleri arası ortalama uzaklığının daha küçük çıktığı görülmüştür. Buda yarım küre modelinin neden tam küre alıcı modelinden daha iyi sonuç verdiğini göstermektedir.



Şekil 4.12 Yarım küre alıcı model için reseptör sayısı ile reseptör merkezlerinin vericiye olan uzaklığı arasındaki ilişki. Bu verinin elde edilmesi sürecinde alıcının en yakın noktasına olan uzaklık eşit olacak şekilde alıcının boyutu değiştirilmiştir. Bu durumda vericinin 3D uzayındaki konumu sabit tutulurken alıcının ve reseptörlerin konumu değişmektedir

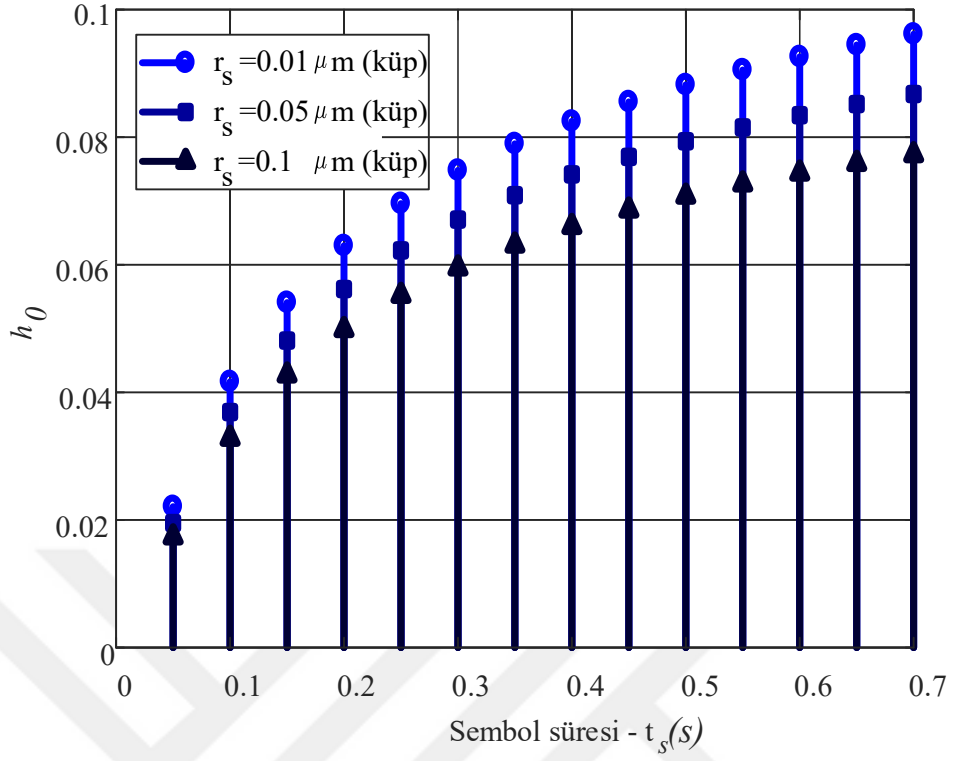
4.3. Küp Alıcı Modeli

Farklı topolojilerdeki alıcı modellerinin yazılım tabanlı olarak analiz edildiği tezin bu bölümünde Şekil 4.13’de görülen küp alıcı modeli için çeşitli analizler yapılmıştır. Küre alıcı modelinde olduğu gibi farklı boyutlardaki reseptörlerin küp alıcı modelin üzerine yerleştirilmesi ile moleküllerin alıcıda alınma olasılığı ve iletim sırasında meydana gelen girişim incelenmiştir.

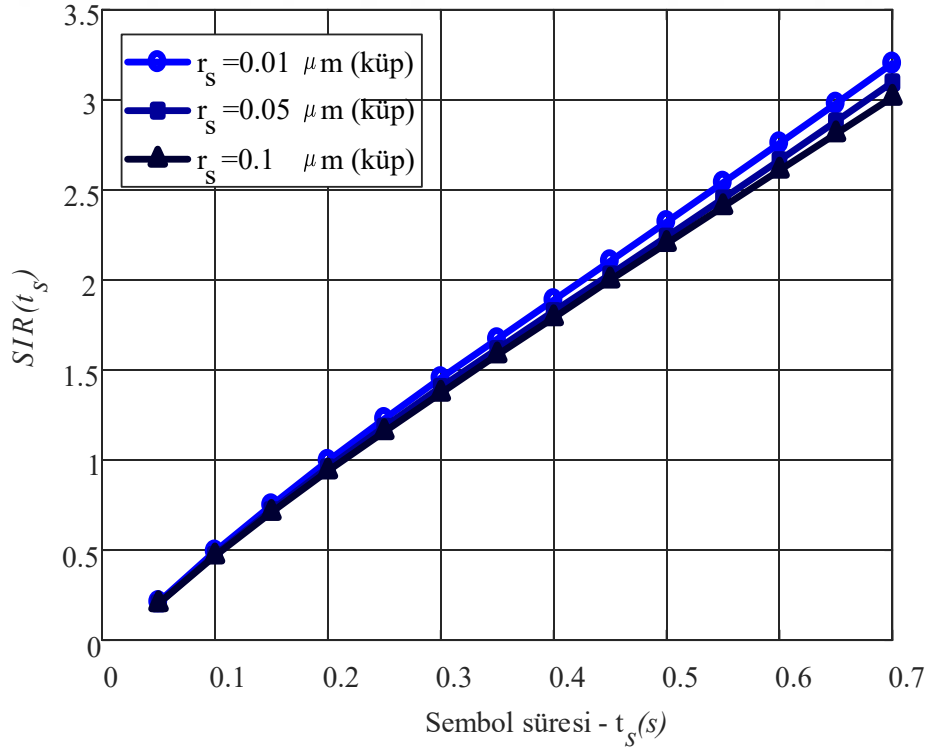


Şekil 4.13 Küp alıcı modeli

Bu modelinin analizi sırasında kullanılan sistem parametreleri küre alıcı modelinde kullanılan sistem parametreleri ile aynıdır. Reseptör yarıçapının $r_s = 0.01, 0.05$ ve $0.1 \mu m$ değerleri için h_0 ve SIR analizlerinin yapıldığı modelde, $d=3 \mu m$ ve hacim $125 \mu m^3$ olacak şekilde küpün her bir kenar uzunluğu $5 \mu m$ olarak alınmıştır. Küre alıcı modelinde olduğu gibi küp alıcı modelinde de reseptör yarıçapı değiştirilirken alıcı yüzeyinde bulunan bütün reseptörlerin kapladığı alan eşit olacak şekilde reseptör sayısı da değiştirilmiştir ($r_s=0.01 \mu m$ iken reseptör sayısı 7200, $r_s=0.05 \mu m$ iken reseptör sayısı 288, $r_s=0.1 \mu m$ iken reseptör sayısı 72). Şekil 4.14’ten görüldüğü üzere küre modelinde olduğu gibi küp alıcı modelinde de küçük yarıçaplı reseptörlerin kullanılması ile sinyal iletim oranı daha yüksek çıkmıştır. Şekil 4.15’de ise küp alıcı modelin moleküller arası girişim, SIR açısından analiz sonucu gösterilmiştir. Küre alıcı modelinde olduğu gibi değişen reseptör yarıçapı, moleküller arası girişimi çok az etkilemiş ancak en az girişim küçük yarıçaplı reseptörlerin kullanılması ile elde edilmiştir. Bu durumda küre alıcı modelinde olduğu gibi küp alıcı modelinde de reseptör yarıçapının moleküller arası girişimi çok az etkilediği sonucuna varılabilir.



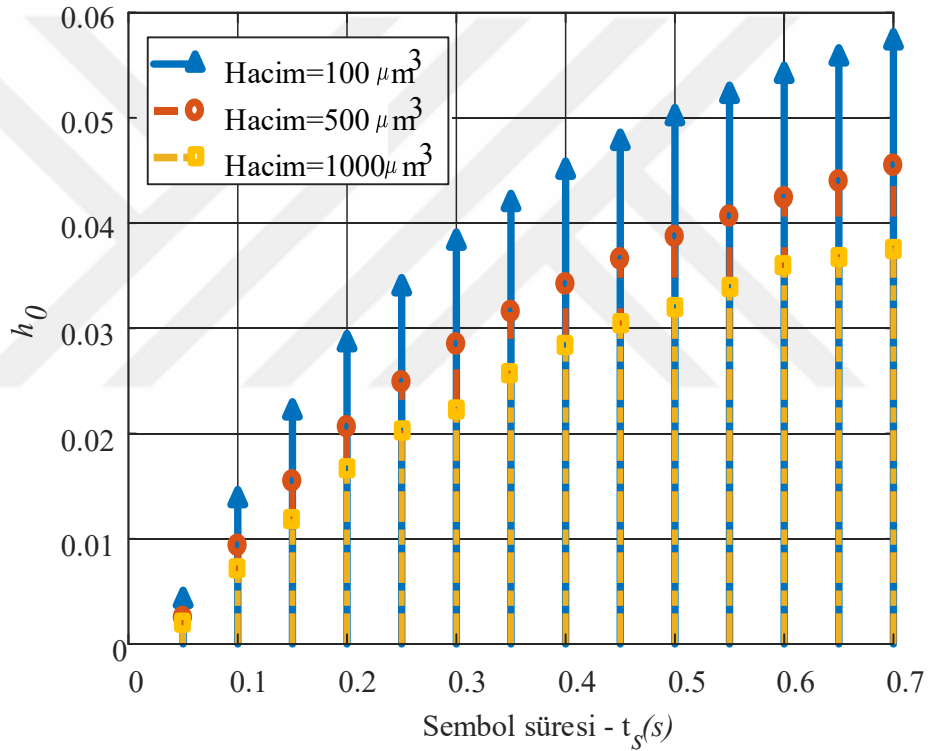
Şekil 4.14 Farklı yarıçaptaki reseptörlerin kullanılması ile elde edilen h_0 - sembol süresi grafiği



Şekil 4.15 Farklı yarıçaptaki reseptörlerin kullanılması ile elde edilen SIR - sembol süresi grafiği

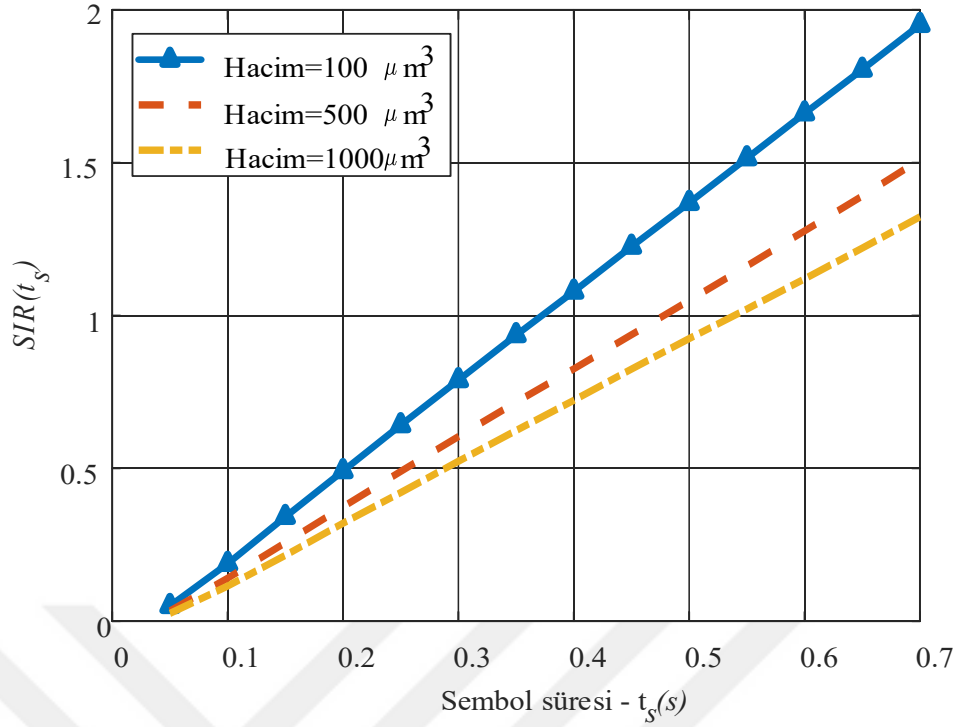
Sonuç olarak, az sayıda büyük yarıçaplı reseptörlerdense çok sayıda küçük yarıçaplı reseptörlerin küp alıcı yüzeyine yerleştirilmesi ile daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.

Kürede olduğu gibi küp alıcı modelinde de farklı hacimlere sahip alıcılar için sistem h_0 ve SIR açısından analiz edilmiştir. Küp hacminin 100, 500 ve 1000 μm^3 değerleri için Şekil 4.16 h_0 ve Şekil 4.17'deki SIR sonuçları gösterilmiştir. Analiz için $d=5 \mu\text{m}$, $r_s=0.02 \mu\text{m}$ ve diğer bütün sistem parametreleri eşit alınmıştır. Şekil 4.16 ve 4.17'den görüldüğü üzere küçük hacme sahip küp alıcı modelinin kullanılması ile daha yüksek h_0 ve SIR değerleri elde edilmiştir.



Şekil 4.16 Farklı boyutlardaki küp alıcı model için h_0 - sembol süresi grafiği. Bu verinin elde edilmesi sürecinde vericiden alıcının en yakın noktasına olan uzaklık eşit olacak şekilde alıcının boyutu değiştirilmiştir. Bu durumda vericinin 3D uzayındaki konumu sabit tutulurken alıcının konumu değişmektedir

Daha küçük hacme sahip küp alıcı modelinin neden daha iyi sonuç verdiğini gösterebilmek için küre alıcı modelinde olduğu gibi verici ile reseptör merkezleri arası uzaklığın reseptör sayısına göre değişimi analiz edilmiştir. Şekil 4.18'de görüldüğü üzere reseptörlerin merkezleri ile verici arasındaki uzaklığın en fazla olduğu bölgede reseptör miktarında ani bir artış olmuştur. Bunun sebebi küpün yan yüzeylerinde

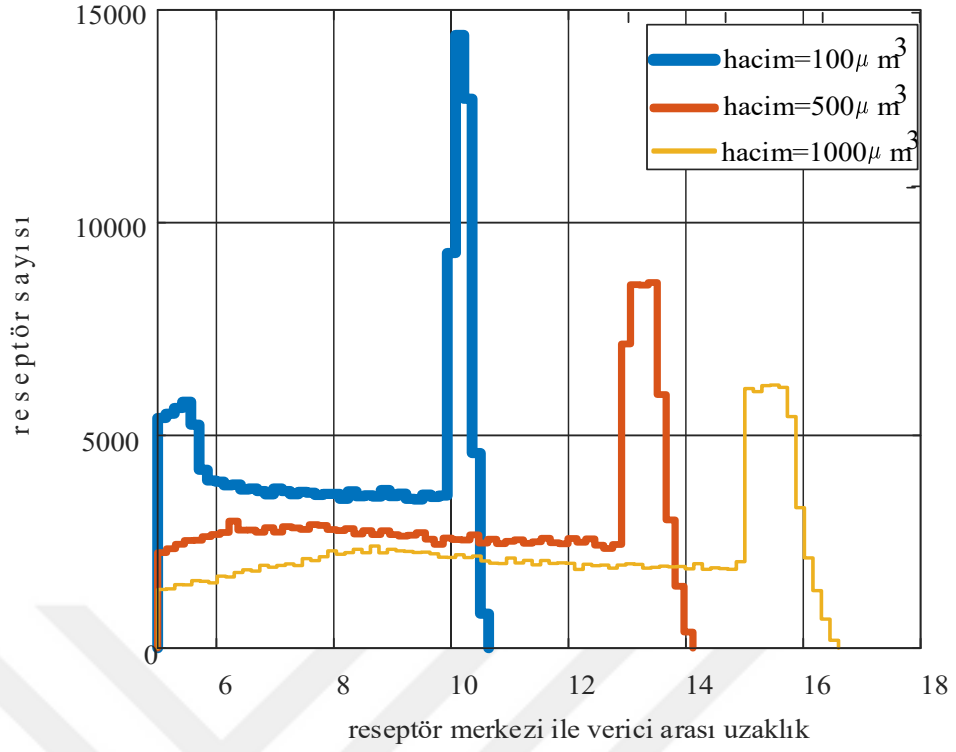


Şekil 4.17 Farklı boyutlardaki küp alıcı model için SIR - sembol süresi grafiği. Bu verinin elde edilmesi sürecinde vericiden alıcının en yakın noktasına olan uzaklık eşit olacak şekilde alıcının boyutu değiştirilmiştir. Bu durumda vericinin 3D uzayındaki konumu sabit tutulurken alıcının konumu değişmektedir

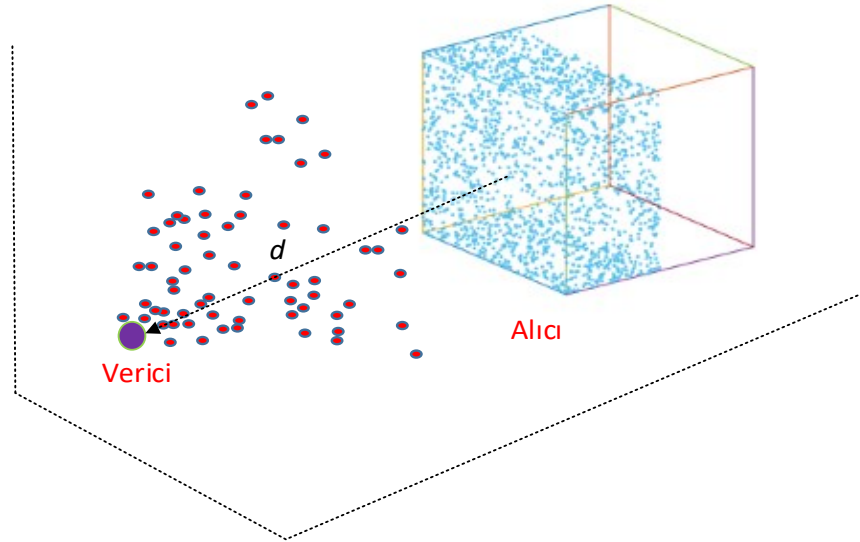
bulunan reseptörler ile arka yüzeyinde bulunan reseptörlerin vericiye olan uzaklığının birbirine yakın çıkmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Analiz sonucunda, verici ve reseptör merkezleri arasındaki ortalama uzaklık 100, 500 ve 1000 μm^3 hacme sahip küp alıcı modelleri için sırası ile 7.7382, 9.9499 ve 11.4117 μm olarak hesaplanmıştır. Ayrıca aynı d uzunluğunda küçük hacme sahip alıcının reseptör miktarı en yüksek çıkmıştır. Böylece reseptörlerin alıcı üzerinde kapladıkları toplam alan eşit tutulduğunda daha küçük hacme sahip alıcı modelinin neden daha iyi sonuç verdiği anlaşılmaktadır.

4.4. Yarım küp alıcı modeli

Yarım küp alıcı modeli, Şekil 4.19'dan görüldüğü gibi reseptörlerin küpün tamamına değil de yarısına dağıtılması ile oluşturulmuştur. Yarım küp model ile tam küp alıcı modelin yüzeyine yerleştirilen toplam reseptör sayısı eşit tutulmuştur. Yarım küre modelde olduğu gibi yarım küp alıcı modelinde de reseptörler vericiye yakın tarafa yerleştirilerek h_0 ve SIR için sistem analiz edilmiştir.

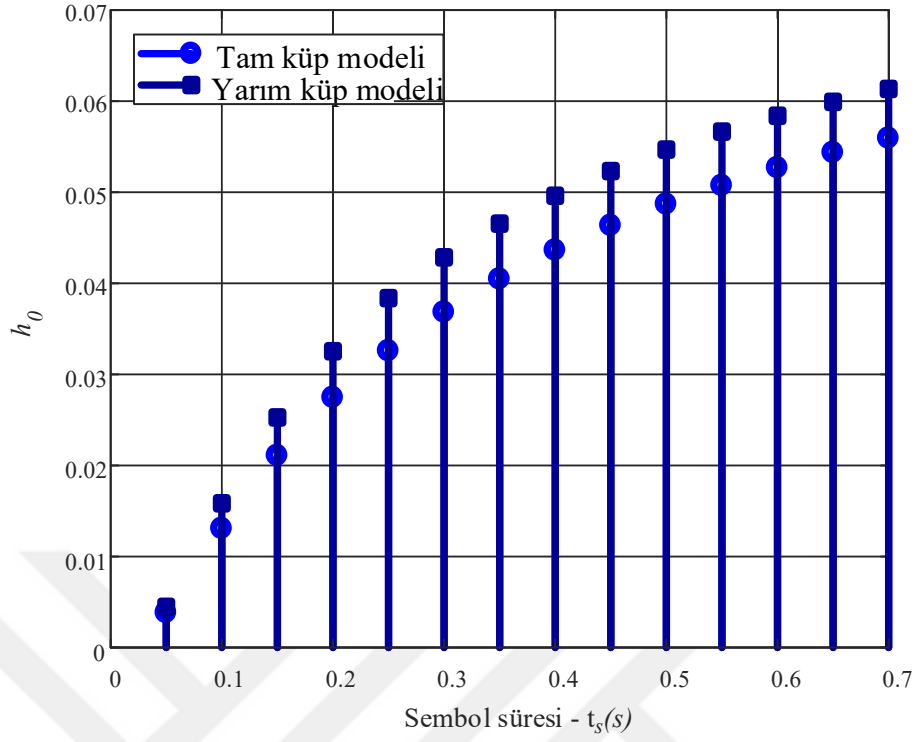


Şekil 4.18 Küp alıcı model için reseptör sayısı ile reseptör merkezlerinin vericiye olan uzaklığı arasındaki ilişki. Bu verinin elde edilmesi sürecinde alıcının en yakın noktasına olan uzaklık eşit olacak şekilde alıcının boyutu değiştirilmiştir. Bu durumda vericinin 3D uzayındaki konumu sabit tutulurken alıcının ve reseptörlerin konumu değişmektedir

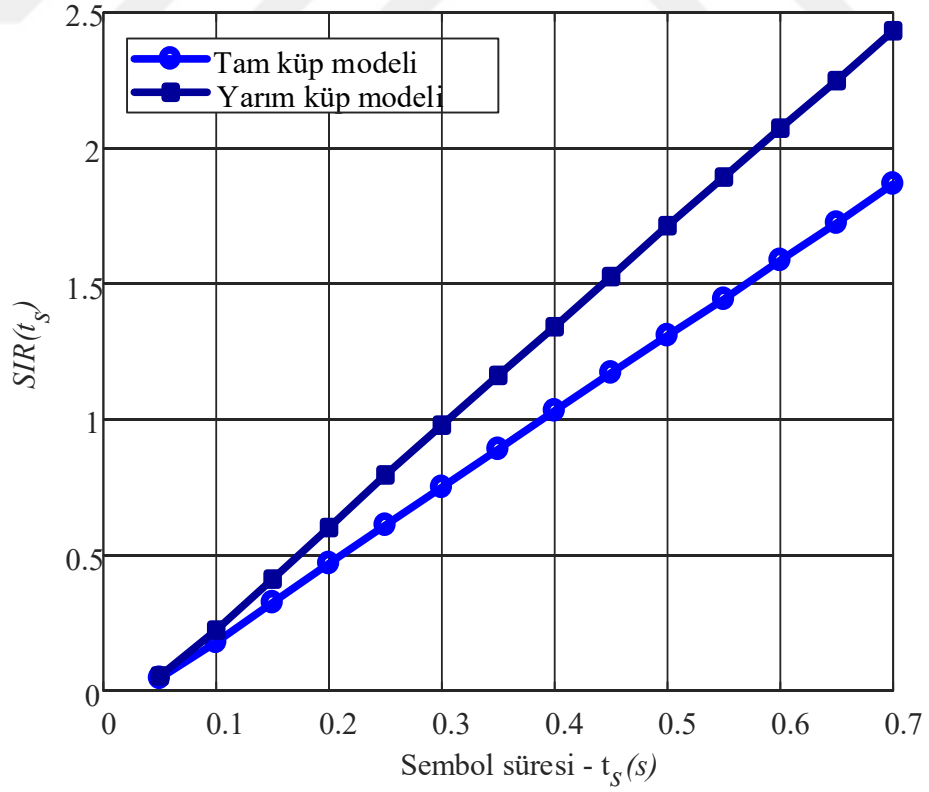


Şekil 4.19 Reseptörlerin küpün yarısına dağıtılması ile elde edilmiş yarım küp alıcı modeli

Yarım küp alıcı modelin analizi için kullanılan sistem parametreleri tam küp alıcı model ile aynı değerlerde tutulmuştur. İlk olarak tam ve yarım küp alıcı modelleri h_0

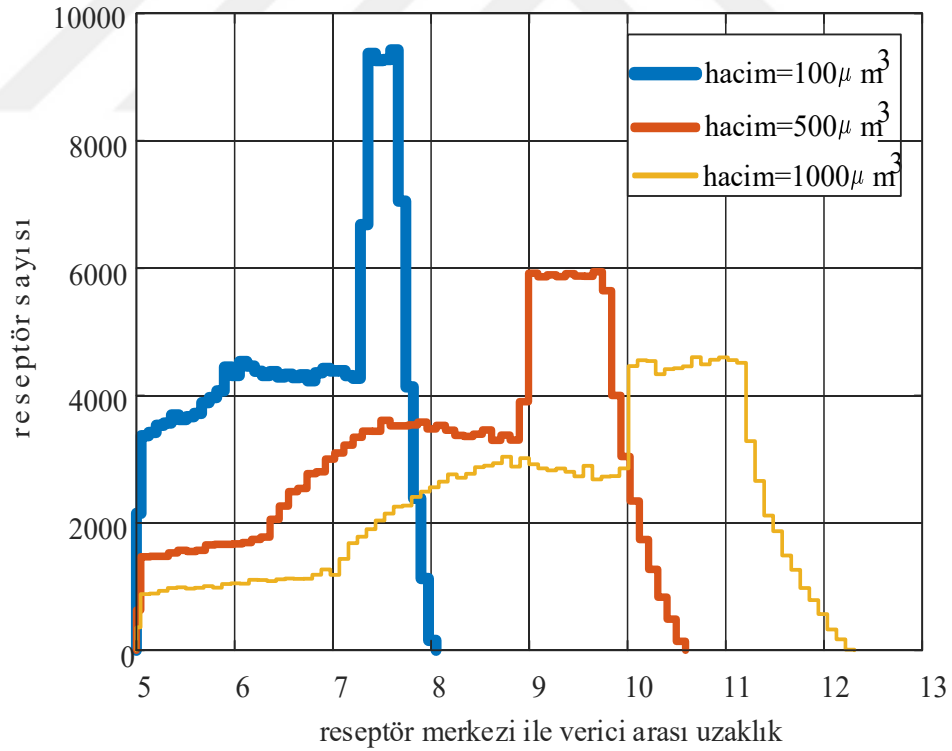


Şekil 4.20 Reseptörlerin küpün tamamına ve yarısına dağıtılma durumu için h_0 - sembol süresi grafiği



Şekil 4.21 Reseptörlerin küpün tamamına ve yarısına dağıtılma durumu için SIR - sembol süresi grafiği

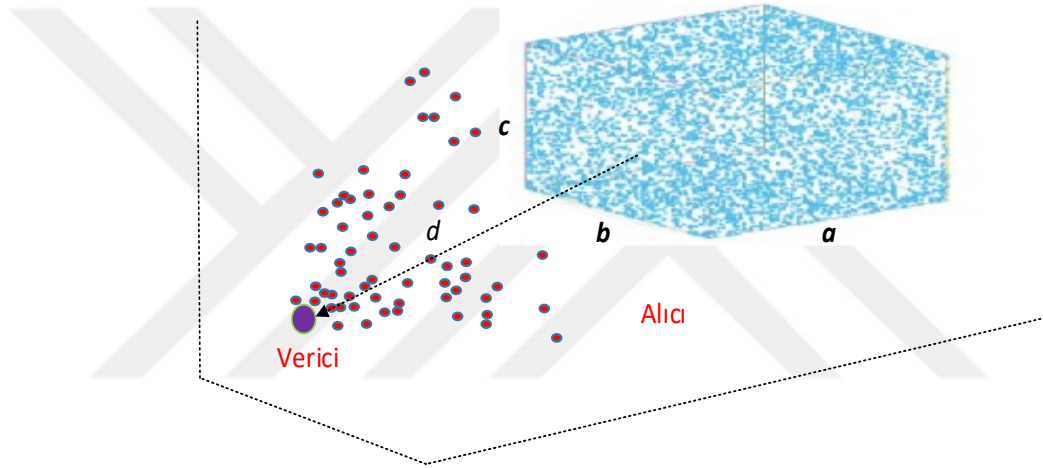
açısından karşılaştırılmış ve sonuçta Şekil 4.20'deki değerler elde edilmiştir. Şekilden de görüldüğü üzere yarım küp alıcı modelinin h_0 oranı daha yüksek çıkmıştır. Buda bize küre de olduğu gibi küp alıcı modelinde de reseptörlerin daha dar bir alana yayılması ile alıcının molekülleri yakalama olasılığının arttığını göstermektedir. Şekil 4.21'de ise yarım ve tam küp alıcı modelleri *SIR* açısından karşılaştırılmış ve sonuçta yarım küp alıcı modelinin daha fazla *SIR* değerine yani daha düşük moleküller arası girişime neden olduğu gözlemlenmiştir. 100, 500 ve 1000 μm^3 hacimlerdeki yarım küp alıcı modellerinin reseptörleri ile verici arasındaki uzaklık analiz edilmiş ve Şekil 4.22'deki sonuçlar elde edilmiştir. Analiz sonucunda, verici ve reseptör merkezleri arasındaki ortalama uzaklık 100, 500 ve 1000 μm^3 hacme sahip yarım küp alıcı modelleri için sırası ile 6.8350, 8.4187 ve 9.4771 μm olarak çıkmıştır. Şekilden de görüldüğü üzere tam küp modelinde olduğu gibi yarım küp alıcı modelinde de aynı d uzunluğunda daha küçük hacme sahip alıcı modelinin reseptör miktarı daha yüksek çıkmıştır.



Şekil 4.22 Küp alıcı model için reseptör sayısı ile reseptör merkezlerinin vericiye olan uzaklığı arasındaki ilişki. Bu verinin elde edilmesi sürecinde alıcının en yakın noktasına olan uzaklık eşit olacak şekilde alıcının boyutu değiştirilmiştir. Bu durumda vericinin 3D uzayındaki konumu sabit tutulurken alıcının ve reseptörlerin konumu değişmektedir

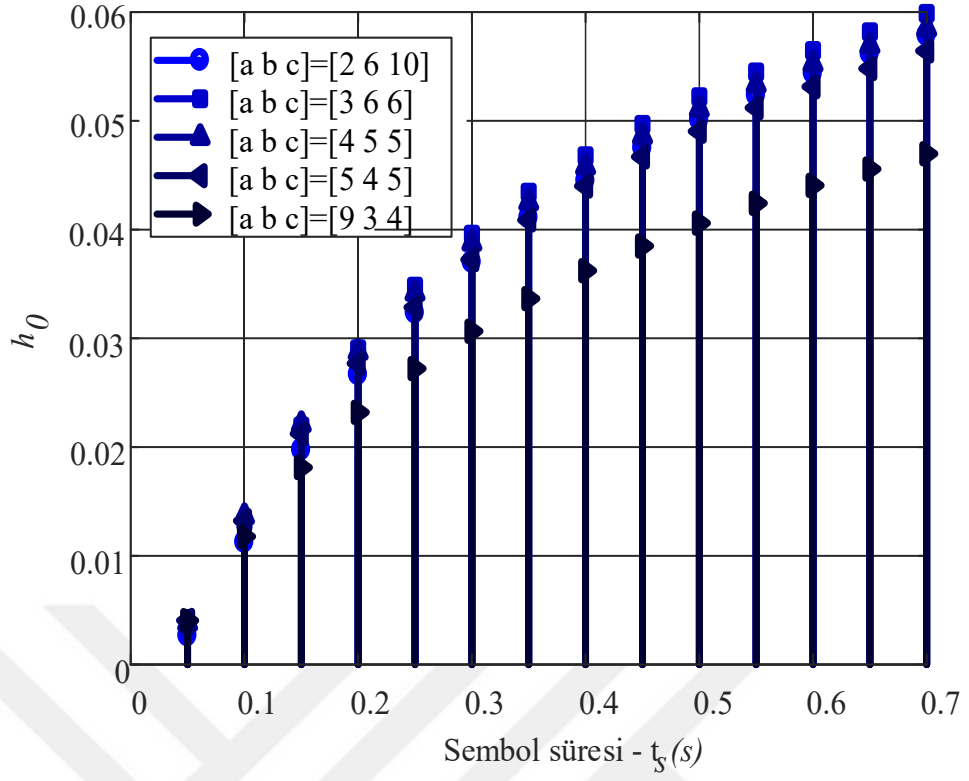
4.5. Dikdörtgen Prizma Alıcı Modeli

Bu bölümünde küp ve küre alıcı modellerden farklı olarak değişik boyutlardaki dikdörtgen prizma alıcı modeli analiz edilmiş ve alıcının molekül alma olasılığı arttırılmaya çalışılmıştır. Alıcının vericiye bakan yüzeyinin boyutlarının değiştirilmesi ile molekül alma olasılığının artacağı düşüncesi ile bu model denenmiş ancak küp alıcı modelinden daha iyi bir sonuç alınamamıştır. Önerilen modelin analizi için Şekil 4.23'de görüldüğü üzere $[a \ b \ c]$ boyutlarındaki bir dikdörtgen prizma modeli b ve c kenarları verici tarafına bakacak şekilde yerleştirilmiştir. Analiz için $d=5 \ \mu\text{m}$, $r_s=0.02 \ \mu\text{m}$ ve diğer bütün sistem parametreleri küp ve küre alıcı modelleriyle aynı seçilmiştir.

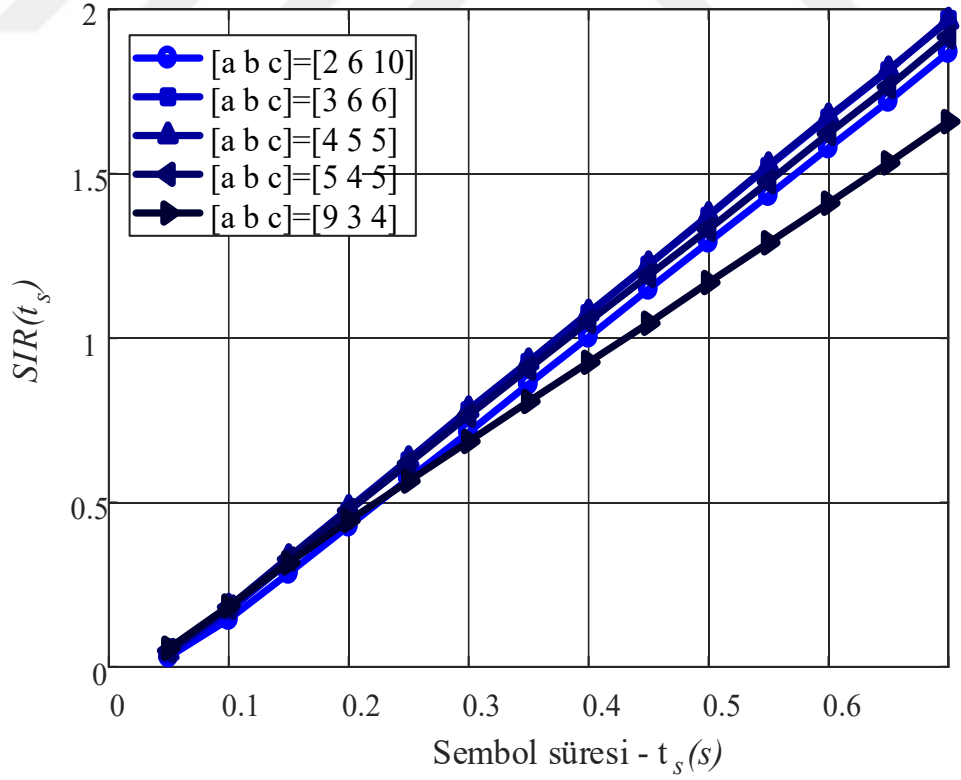


Şekil 4.23 Dikdörtgen prizma alıcı modeli

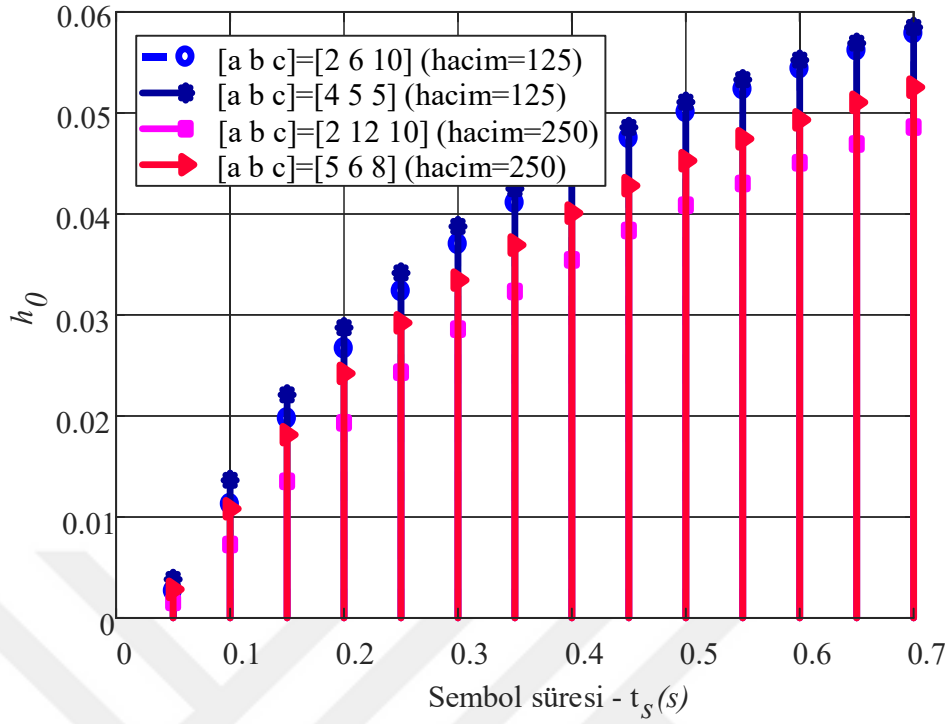
Şekil 4.24'de toplam hacim ($a*b*c=125$) eşit olacak şekilde farklı boyutlardaki dikdörtgen prizmadan elde edilen h_0 sonuçları görülmektedir. Elde sonuçlardan anlaşılacağı üzere a kenarının küçültülmesi veya b ve c kenarlarının büyütülmesi ile alıcının molekül alma olasılığı artmamış aksine azalmıştır. Grafik genel olarak incelendiğinde alıcının a , b ve c kenarlarının farklı değerlerde olmasındansa birbirine yakın değerlerde olmasının molekül alma olasılığını arttıracakları düşünülmektedir (küre alıcıya yakınsadığından). Şekil 4.25'de ise önerilen modelin SIR yani moleküller arası girişim sonuçları görülmektedir. Şekilden de görüldüğü üzere sonuçlar birbirine yakın çıksa da en az girişim, boyutları birbirine yakın olan prizma modeli ile elde edilmiştir.



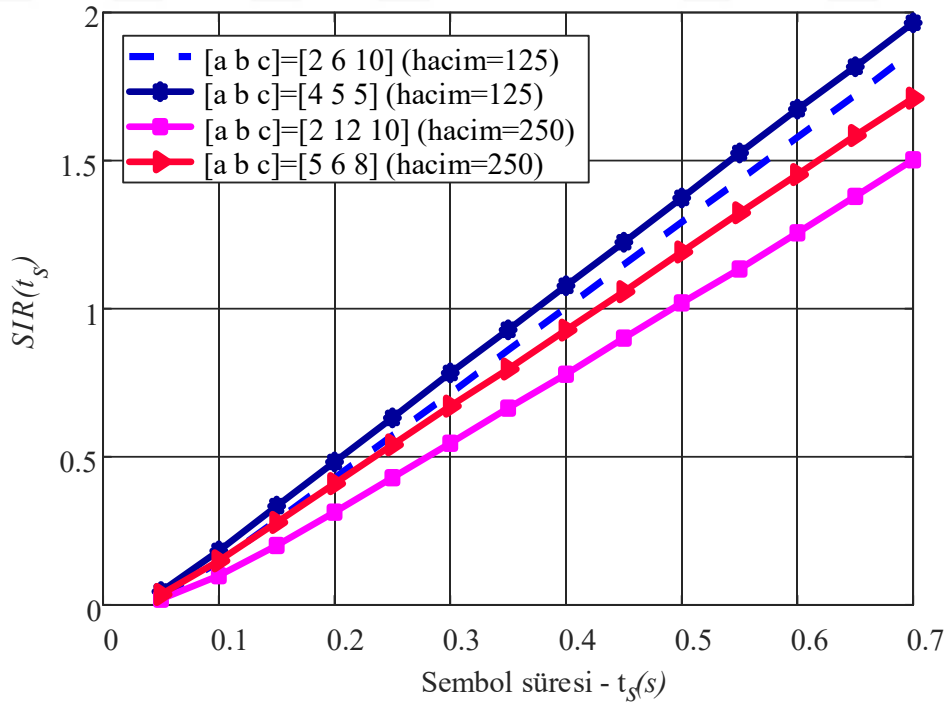
Şekil 4.24 Dikdörtgen prizma alıcı modelin farklı kenar uzunlukları için h_0 - sembol süresi grafiği



Şekil 4.25 Dikdörtgen prizma alıcı modelin farklı kenar uzunlukları için SIR - sembol süresi grafiği



Şekil 4.26 Farklı hacimlerdeki dikdörtgen prizmanın farklı kenar uzunlukları için h_0 - sembol süresi grafiği. Bu verinin elde edilmesi sürecinde vericiden alıcının en yakın noktasına olan uzaklık eşit olacak şekilde alıcının boyutu değiştirilmiştir. Bu durumda vericinin 3D uzayındaki konumu sabit tutulurken alıcının konumu değişmektedir



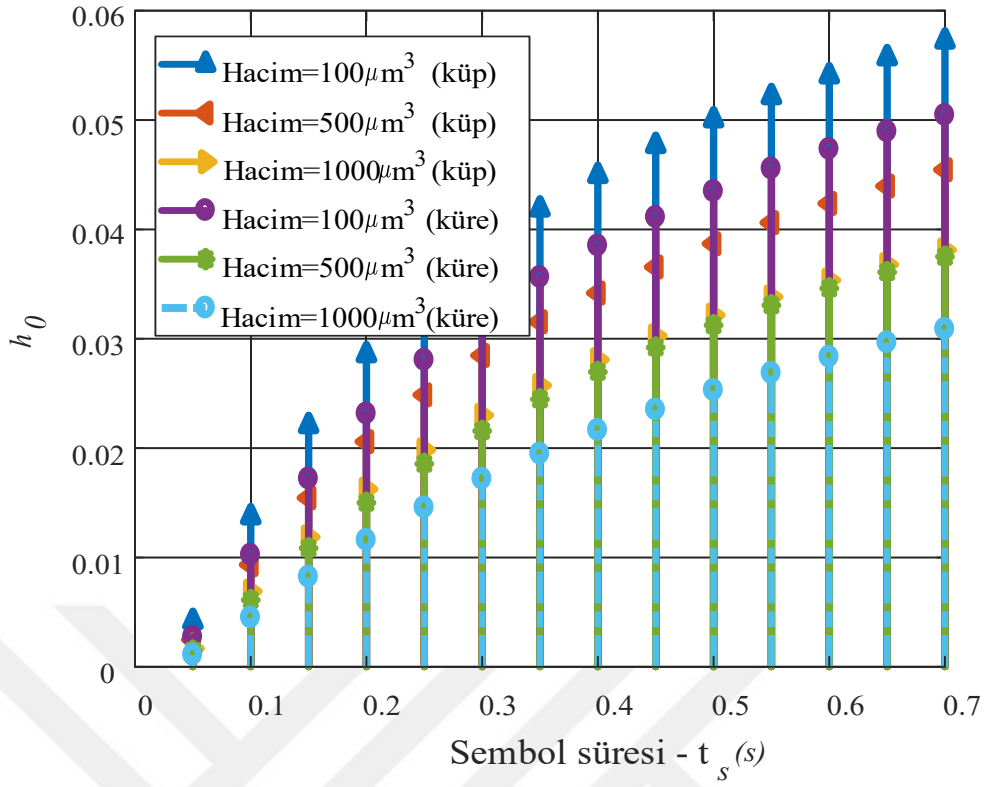
Şekil 4.27 Farklı hacimlerdeki dikdörtgen prizmanın farklı kenar uzunlukları için SIR - sembol süresi grafiği. Bu verinin elde edilmesi sürecinde vericiden alıcının en yakın noktasına olan uzaklık eşit olacak şekilde alıcının boyutu değiştirilmiştir. Bu durumda vericinin 3D uzayındaki konumu sabit tutulurken alıcının konumu değişmektedir

Küp ve küre alıcı modellerde olduğu gibi dikdörtgen prizma alıcı modelinde de farklı hacimlerdeki prizma alıcı modelleri için h_0 ve SIR analizleri yapılmış ve Şekil 4.26 ve Şekil 4.27'deki sonuçlar elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlardan anlaşılacağı üzere küp ve küre ile aynı sistem parametrelerine sahip prizma modelinde de daha küçük hacimdeki modelin kullanılması ile daha az girişim ve daha yüksek molekül alma olasılığı elde edilmiştir. Sonuç olarak, boyutları birbirine yakın olan dikdörtgen prizma modelinin daha iyi ancak küp modelinden daha kötü sonuçlar verdiği söylenilebilir. Bu yüzden sonraki bölümde sadece birbirine daha yakın sonuçlar veren küp ve küre alıcı modelleri karşılaştırılmıştır.

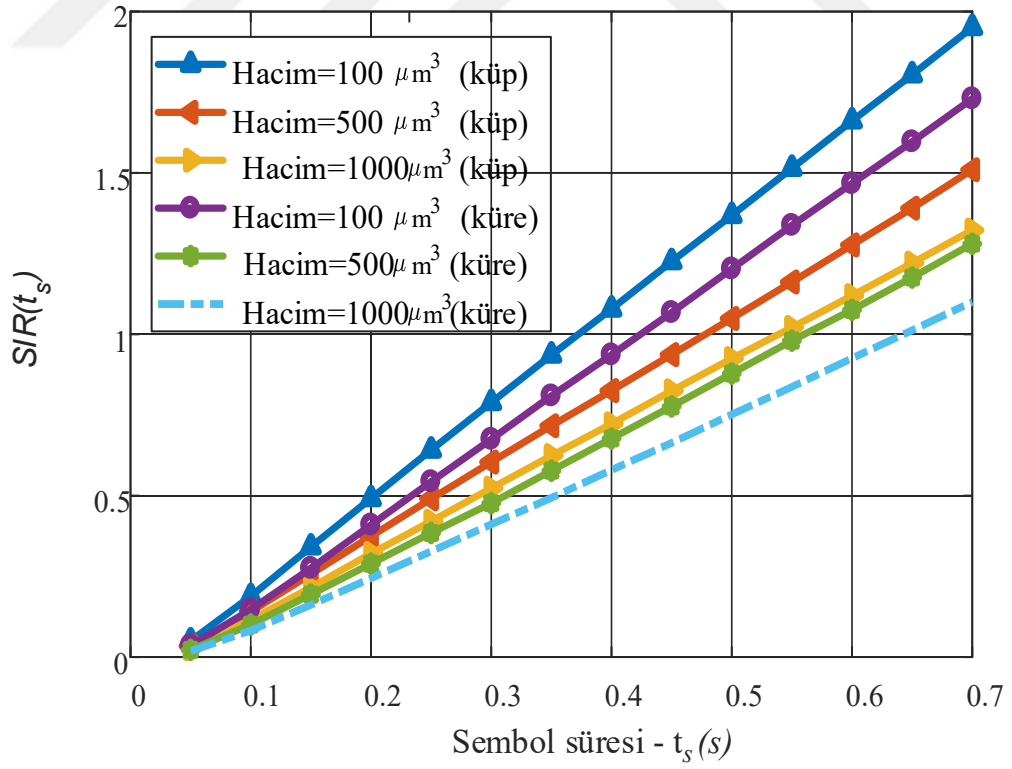
4.6. Küre ve Küp Alıcı Modellerinin Karşılaştırılması

Küre ve küp alıcı modellerinin dikdörtgen prizma modelinden daha iyi sonuç verdiği görüldükten sonra bu modellerin burada detaylı bir şekilde karşılaştırılması gereği duyulmuştur. Karşılaştırma yapılan modellerde $d=5 \mu m$ ve $r_s=0.02 \mu m$ olarak alınmıştır. İlk olarak 100, 500 ve 1000 μm^3 hacme sahip küre ve küp alıcı modelleri karşılaştırılmış ve Şekil 4.28'de görüldüğü gibi en yüksek h_0 oranı, en düşük hacme sahip küp modeli ile en düşük h_0 oranı ise en yüksek hacme sahip küre modeli ile elde edilmiştir. Önerilen modeller girişim açısından incelendiğinde ise Şekil 4.29'da görüldüğü gibi en yüksek girişim 1000 μm^3 hacme sahip küre modelinde elde edilirken en düşük girişim 100 μm^3 hacme sahip küp modeli ile elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlardan, küp alıcı modelinin hem moleküller arası girişim hem de alıcının molekül alma olasılığı açısından küre modeline göre tercih edilebileceği yorumu yapılabilir.

Küp ve küre modelleri karşılaştırıldıktan sonra yarım küp ve küre modelleri de karşılaştırılmış ve sonuçta Şekil 4.30 ve 4.31'deki h_0 ve SIR grafikleri elde edilmiştir. Yarım küp modelinin tam küp modelinden, yarım küre modelinin ise tam küre modelinden daha iyi sonuç verdiği önceki analizlerde görülmüştü. Ancak yarım küp ve küre modellerinin h_0 oranları karşılaştırıldığında beklenenin aksine yarım küre modeli yarım küp modelinden daha iyi sonuç vermiştir (Şekil 4.30). Diğer bir deyişle tam küp modeli tam küre modelinden daha iyi olmasına rağmen yarım küre modeli yarım küp modelinden daha iyi sonuç vermiştir. Daha önce reseptör merkezlerinin vericiye olan uzaklığı için yarım küp (Şekil 4.22) ve yarım küre (Şekil 4.12) alıcı modelleri kullanılarak bazı analizler yapılmıştı.

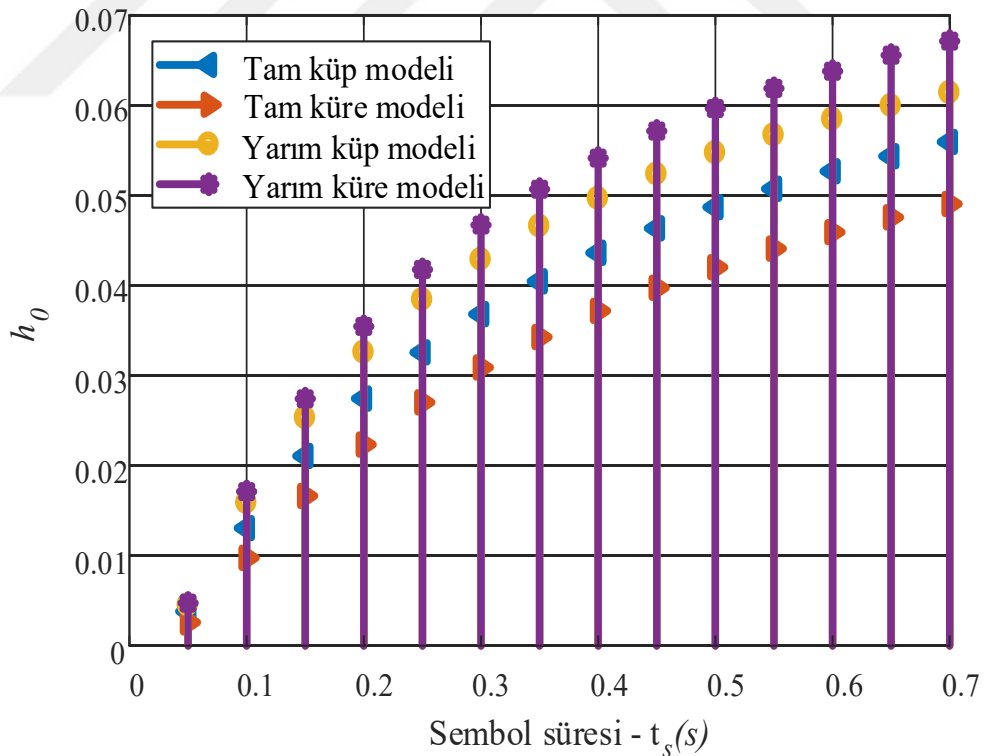


Şekil 4.28 Küre ve küp alıcı modellerin farklı hacimleri için h_0 - sembol süresi grafiği

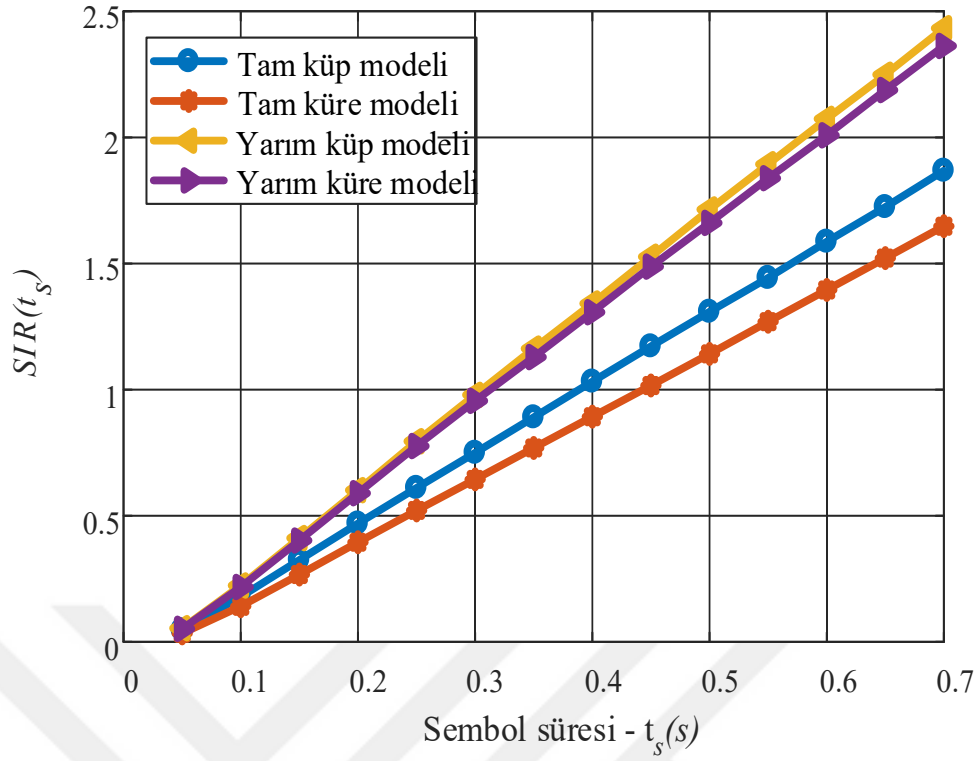


Şekil 4.29 Küre ve küp alıcı modellerin farklı hacimleri için SIR - sembol süresi grafiği

Bu analizler sonucunda, yarım küre ve küp modelleri reseptör merkezlerinin vericiye olan ortalama uzaklıkları karşılaştırıldığında yarım küre modelinin ortalama uzaklığının yarım küp modelinin ortalama uzaklığından daha az olduğu görülmüştür. Haberleşme sistemlerinde verici ve alıcı arası uzaklığın artması ile sembol iletim oranı azalacağından burada yapılan analiz sonucunda da yarım küre modeli yarım küp modelinden daha iyi iletim oranına sahip olduğu görülmüştür. Şekil 4.31'deki girişim sonuçlarına bakıldığında ise yarım küp ve küre alıcı modellerinin tam küp ve küre alıcı modellerinden daha az girişime sebep olduğu görülmüştür. Ancak yarım küp ve küre modellerinin girişim açısından karşılaştırmasını yapmak pek mümkün değildir, çünkü sonuçlar birbirine çok yakın çıkmıştır. Böylece, alıcıyı literatürdeki gibi küre olarak değil de küp, yarım küp ve yarım küre gibi farklı topolojilerde ve reseptörlerin de bu alıcıların yüzeyine mümkün olduğunca küçük ve sık bir şekilde yerleştirilmesi ile elde edilen modelde, molekül alma olasılığının daha yüksek, girişimin de daha düşük olacağı düşünülmektedir.

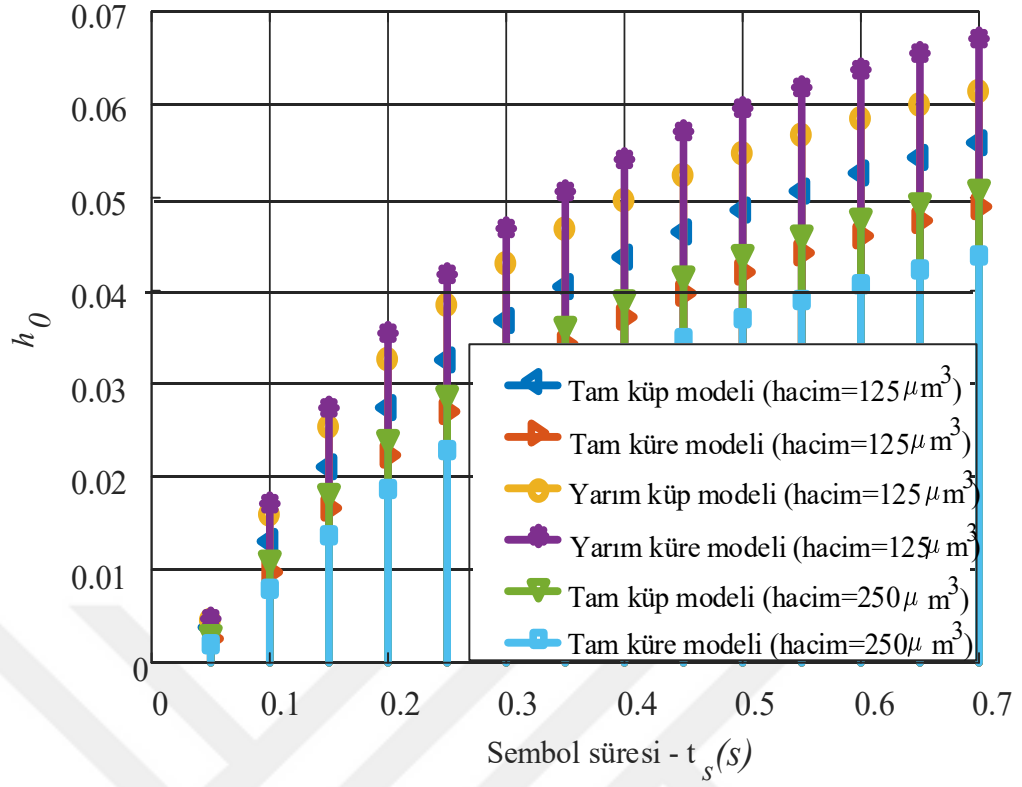


Şekil 4.30 Küp, küre, yarım küre ve yarım küp alıcı modellerinin h_0 - sembol süresi grafiği

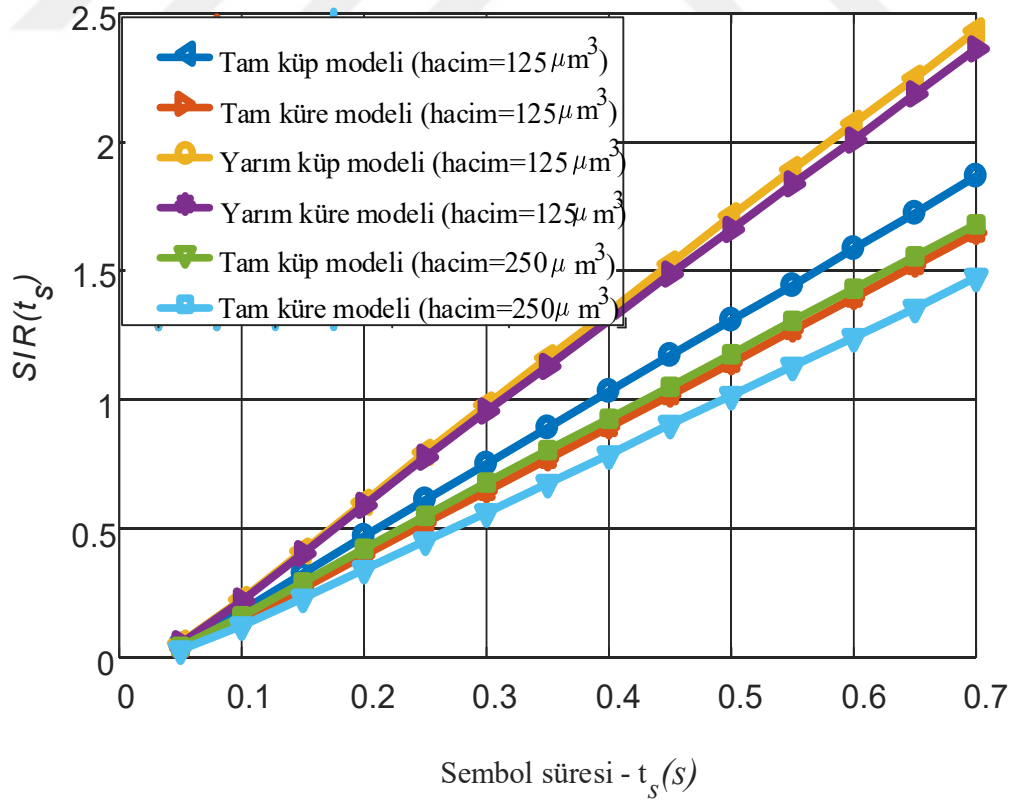


Şekil 4.31 Küp, küre, yarım küre ve yarım küp alıcı modellerinin SIR - sembol süresi grafiği

Eşit hacimdeki küp ve küre alıcı modellerinin h_0 ve SIR açısından karşılaştırması yapıldıktan sonra farklı hacimlerde de aynı sonuçların elde edildiğini gösterebilmek için 125 ve $250 \mu m^3$ hacme sahip küp, küre, yarım küp ve yarım küre alıcı modellerinin tek grafik üzerinde karşılaştırılması gereği duyulmuştur. Şekil 4.32’de görüldüğü gibi en yüksek h_0 oranı $125 \mu m^3$ hacme sahip yarım küre modeli ile en düşük h_0 oranı ise $250 \mu m^3$ hacme sahip küre modeli ile elde edilmiştir. Önerilen model Şekil 4.33’de SIR bakımından da karşılaştırılmış ve sonuçta en yüksek girişimin $250 \mu m^3$ hacmindeki kürede en düşük girişimin ise $125 \mu m^3$ hacmindeki yarım küre ve küpte olduğu görülmüştür. h_0 değerlerine bakılarak önerilen modellerin büyükten küçüğe doğru $125 \mu m^3$ hacmindeki yarım küre, $125 \mu m^3$ hacmindeki yarım küp, $125 \mu m^3$ hacmindeki küp, $250 \mu m^3$ hacmindeki küp, $125 \mu m^3$ hacmindeki küre ve $250 \mu m^3$ hacmindeki küre şeklinde sıralaması yapılabilir. Ayrıca alınan sonuçlardan $250 \mu m^3$ hacme sahip küpün hacmi daha küçük olan $125 \mu m^3$ hacme sahip küreden daha iyi bir sonuç verdiği de görülmüştür.



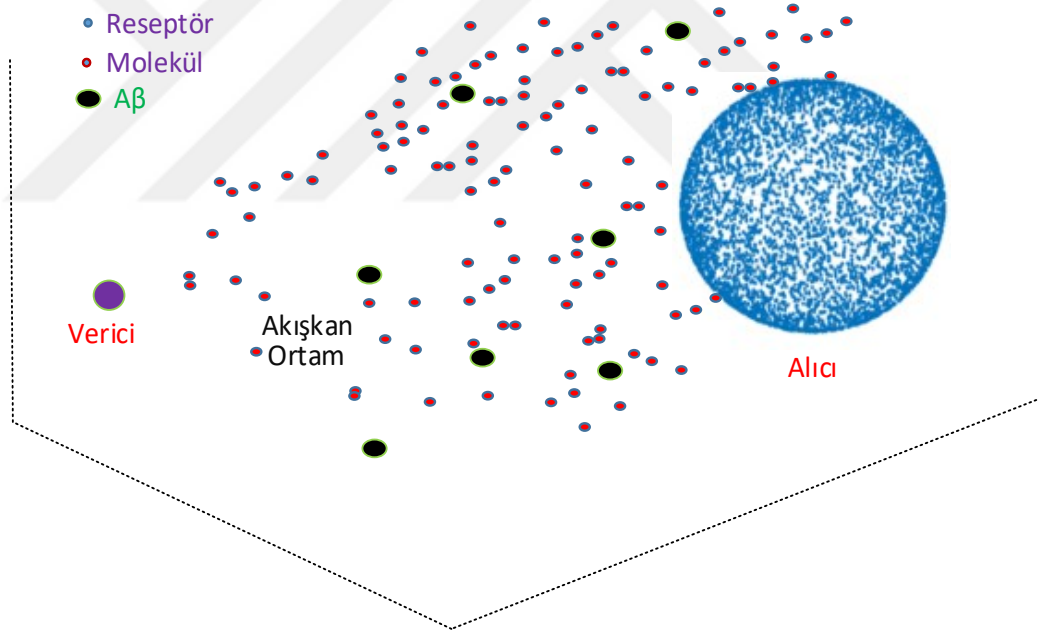
Şekil 4.32 Farklı hacimlerdeki küp, küre, yarım küp ve yarım küre modellerinin h_0 - sembol süresi grafiği



Şekil 4.33 Farklı hacimlerdeki küp, küre, yarım küp ve yarım küre modellerinin SIR - sembol süresi grafiği

4.7. $A\beta$ 'nın Küp ve Küre Alıcıya Sahip MH Modeli Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi

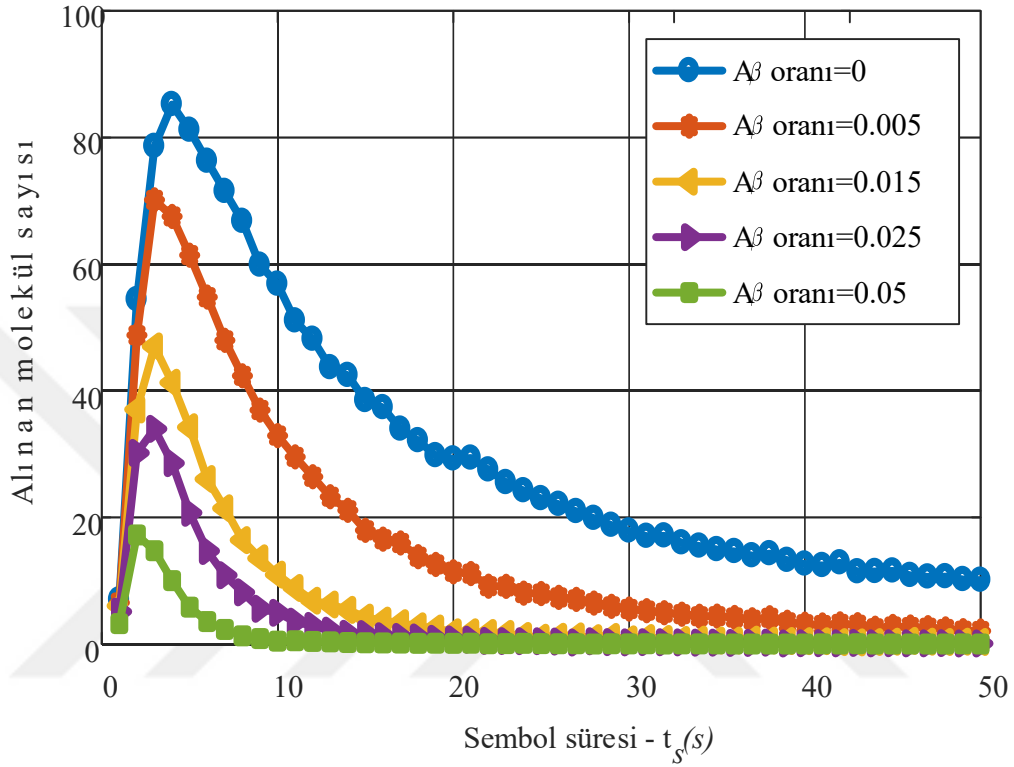
Çalışmanın bu bölümünde, daha önce analizi yapılan küp ve küre alıcı modellere sahip MH sisteminin iletişim kanalına, yani sinaptik boşluğa, Şekil 4.34'de görüldüğü gibi $A\beta$ peptitlerini temsil eden absorban parçacıklar eklenerek çeşitli analizler yapılmıştır. Eklenen $A\beta$ temsili parçacıklar ile küp ve küre alıcı modellerin molekül alma miktarı, h_0 ve SIR gibi parametreleri yeniden ölçülerek Alzaymır gibi hastalıklara sebep olan $A\beta$ etkisinin azaltılmasına yönelik bir çalışma yapılmıştır. $A\beta$ ile ilgili daha önce yapılan medikal çalışmalarda Alzaymır hastalığına yakalanmış hastalarda post-sinaptik (verici) ve pre-sinaptik (alıcı) arasındaki boşlukta $A\beta$ miktarının normalden fazla olduğu ve bu $A\beta$ 'ların vericiden alıcıya gönderilen bilgiyi kısmen engellediği söylenmektedir.



Şekil 4.34 Verici ve alıcı arasındaki sinaptik boşluğa $A\beta$ eklenmiş MH modeli

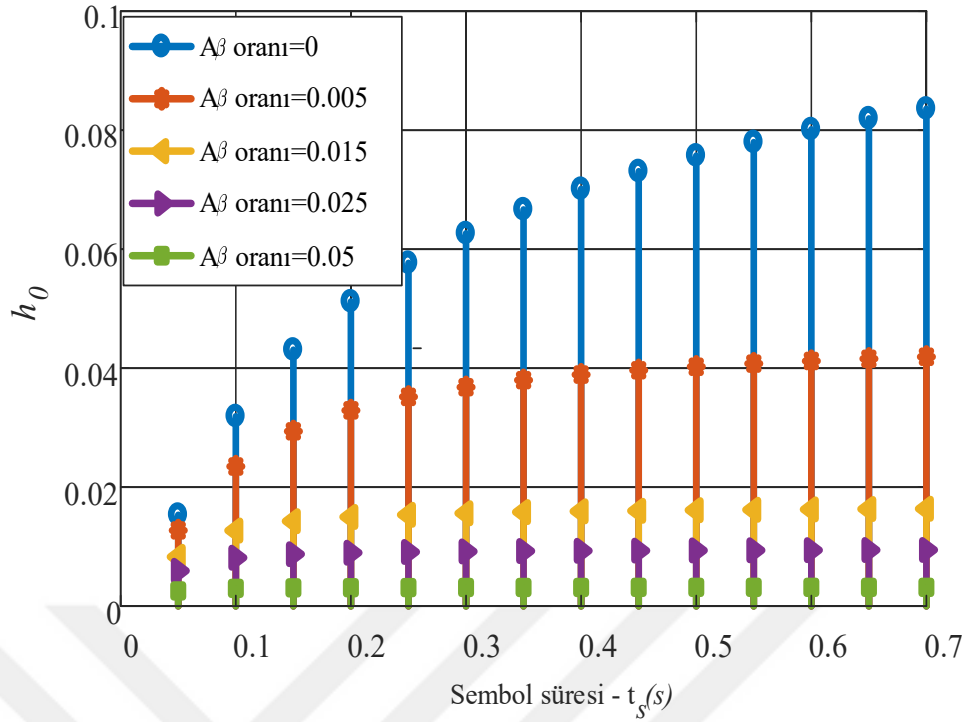
Burada yapılan analizler sırasında kürenin hacmi $125 \mu m^3$, $d=3 \mu m$, $r_{A\beta}=0.2 \mu m$ ($A\beta$ 'nin yarıçapı) ve $r_s=0.01 \mu m$ olarak alınmıştır. İlk olarak küre alıcı modelin sinaptik boşluğuna ($A\beta$ miktarı/vericiden salınan molekül sayısı) 0, 0.005, 0.015, 0.025 ve 0.05 oranlarında $A\beta$ eklenmiş ve yapılan benzetim sonucunda Şekil 4.35'deki molekül sayısı zaman grafiği elde edilmiştir. Elde edilen grafiklerin analizi sonucunda

sinaptik boşlukta bulunan $A\beta$ oranı artıkça alıcının aldığı molekül sayısının da azaldığı görülmüştür. $A\beta$ oranı 0 iken alıcı tarafından alınan maksimum molekül sayısının değeri yaklaşık 90 iken $A\beta$ oranı 0.05'e yükseldiğinde alınan maksimum molekül sayısı 20'ye kadar düşmüştür.

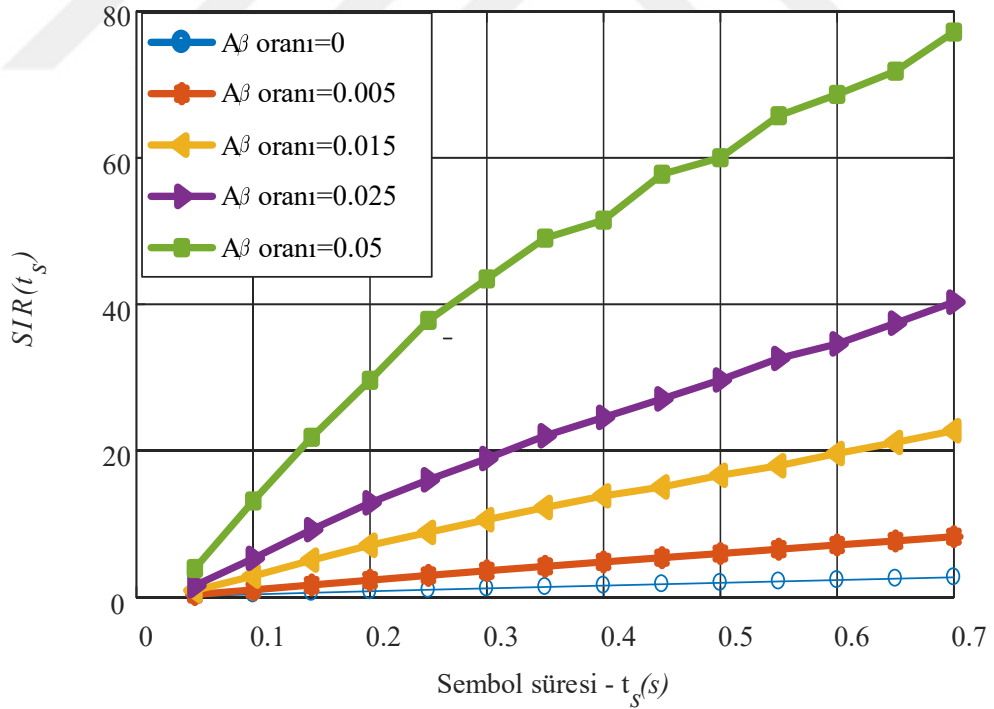


Şekil 4.35 Küre alıcı model için $A\beta$ oranının değişimi ile elde edilen sembol süresi- alınan molekül sayısı grafiği

$A\beta$ eklenmiş MH sistemi, küre alıcı modeli için h_0 ve SIR parametrelerini belirleme için test edilmiş ve Şekil 4.36'da görüldüğü üzere $A\beta$ oranı artınca alıcının molekül alma olasılığının azaldığı görülmüştür. Şekil 4.37'de ise $A\beta$ 'nin SIR üzerindeki etkisi incelenmiş ve sonuçta artan $A\beta$ oranı ile girişimin azaldığı görülmüştür. Ancak buradaki amaç moleküller arası girişimin azaltılması değil vericiden gönderilen moleküllerin maksimum verim ile alıcıya ulaştırılmasıdır. $A\beta$ oranının artması ile alıcıya ulaşabilen molekül sayısı da ciddi oranda azaldığından (Şekil 4.35) girişimin de azalması beklenen bir sonuçtur.



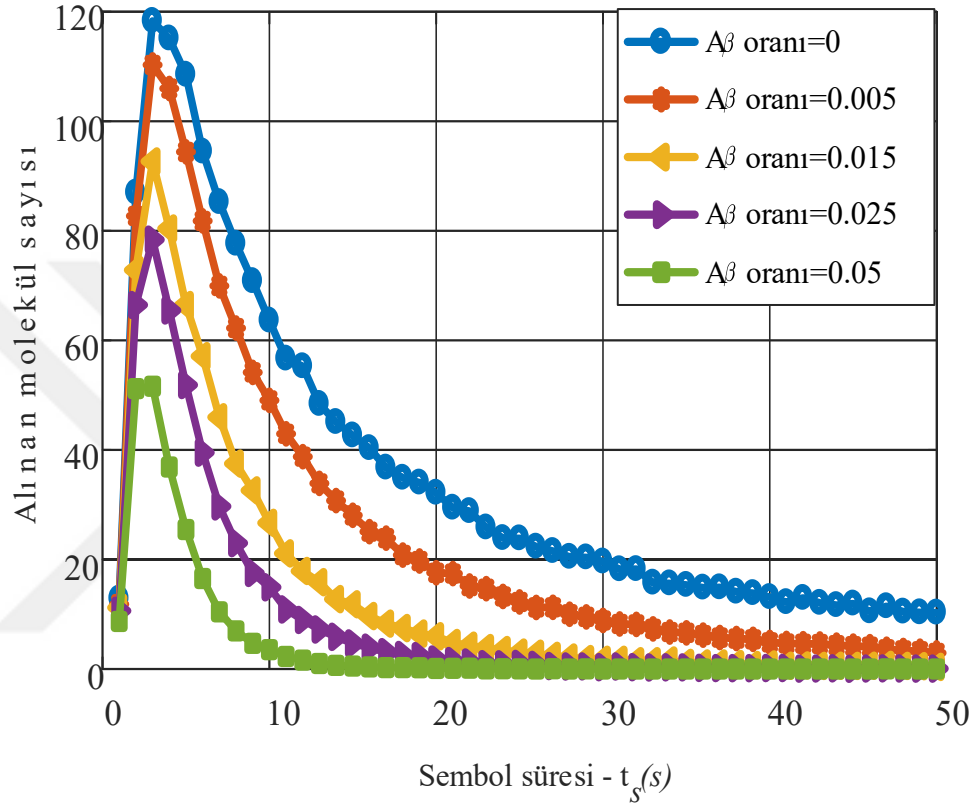
Şekil 4.36 Küre alıcı model için $A\beta$ oranının değişimi ile elde edilen h_0 - sembol süresi grafiği



Şekil 4.37 Küre alıcı model için $A\beta$ oranının değişimi ile elde edilen SIR - sembol süresi grafiği

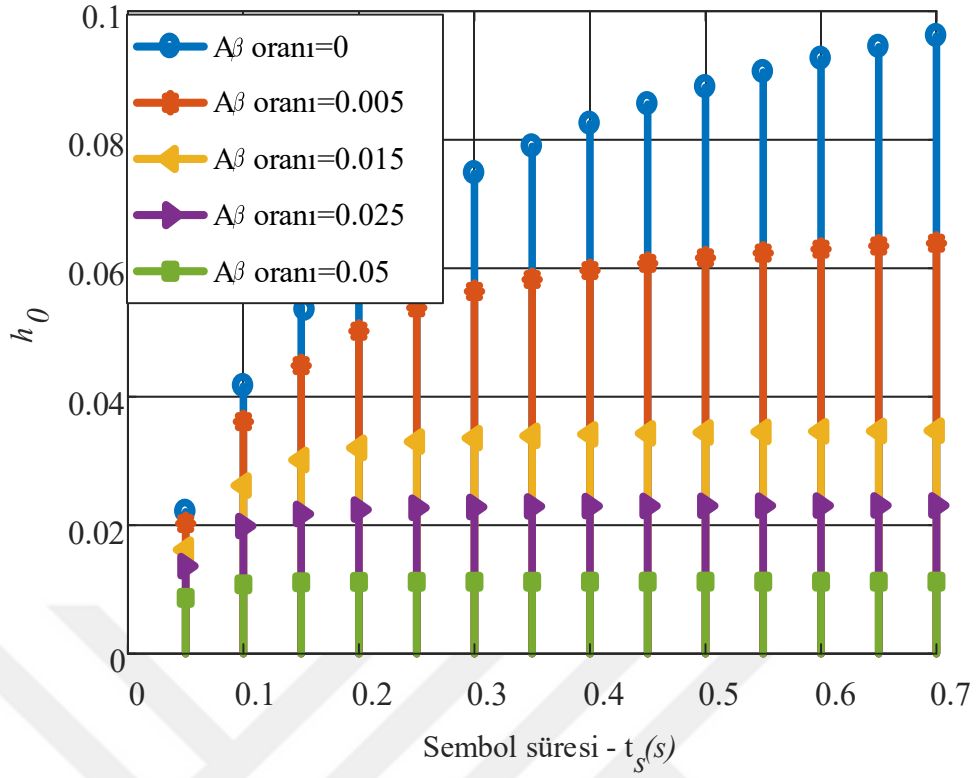
İkinci olarak, h_0 ve SIR parametreleri bağlamında küre alıcı modelden daha iyi sonuçlar veren küp alıcı model için $A\beta$ 'nın etkisini belirlemek için analizler

yapılmıştır. Yapılan analizlerde küp alıcı modeli için uygulanan senaryonun aynı küre modeli için tekrarlanmıştır ve elde edilen sonuçlar Şekil 4.38’de gösterilmiştir. Şekilden görüldüğü üzere artan $A\beta$ oranı ile alıcının aldığı molekül sayısı azalmıştır. $A\beta$ oranı 0 iken küp alıcı model ile alınan molekül sayısının maksimum değeri yaklaşık 120 iken $A\beta$ oranı 0.05 olunca bu değer 50’ye kadar düşmüştür.

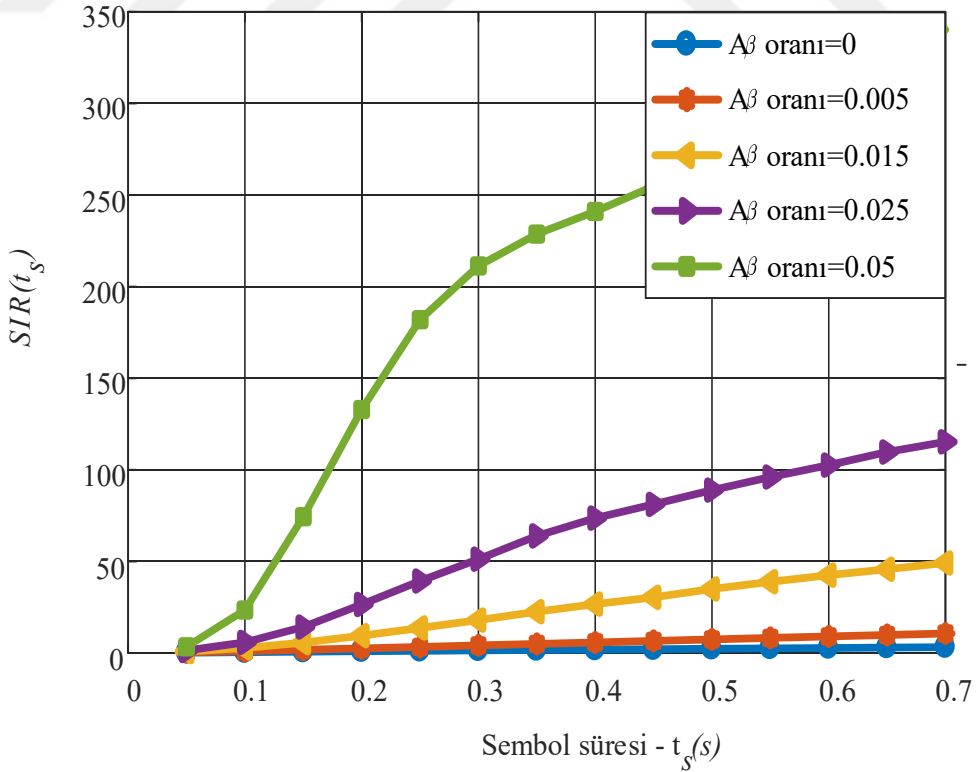


Şekil 4.38 Küp alıcı model için $A\beta$ oranının değişimi ile elde edilen sembol süresi-alınan molekül sayısı grafiği

$A\beta$ 'nin küp alıcı modele sahip MH sistemi üzerindeki etkisi h_0 ve SIR bakımından analiz edildiğinde, Şekil 4.39 ve 4.40'dan görüldüğü üzere, artan $A\beta$ oranı ile h_0 oranı azalmış SIR oranı ise artmıştır.



Şekil 4.39 Küp alıcı model için $A\beta$ oranının değişimi ile elde edilen h_0 - sembol süresi grafiği



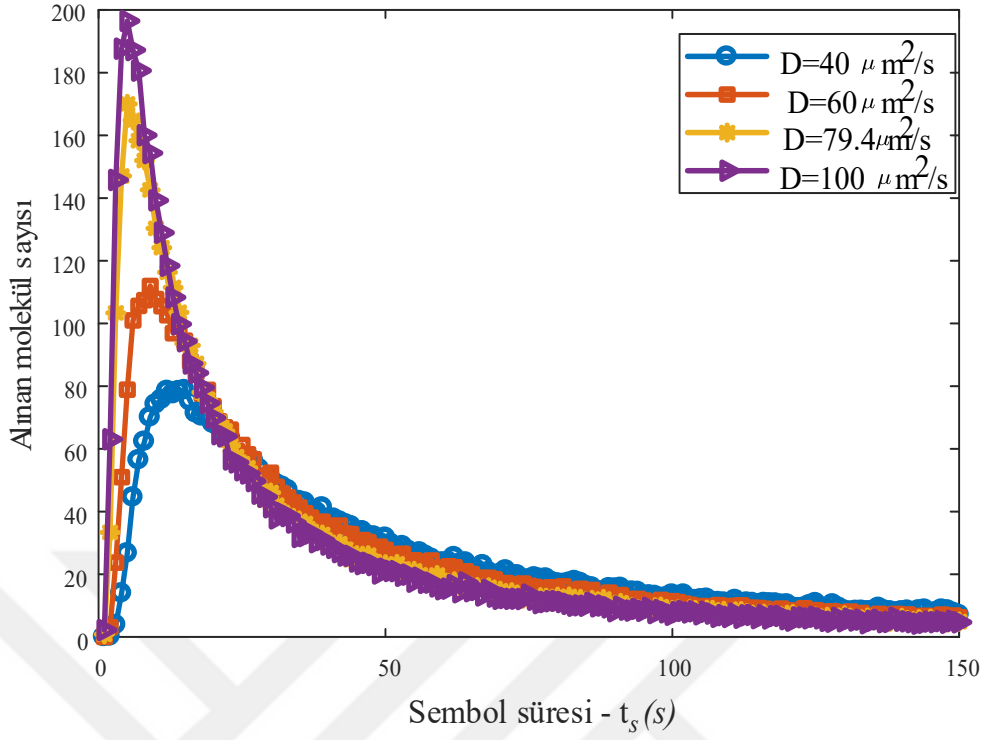
Şekil 4.40 Küp alıcı model için $A\beta$ oranının değişimi ile elde edilen SIR - sembol süresi grafiği

Küre ve küp alıcı modeller, $A\beta$ parametresi dikkate alınarak elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında küp alıcı modelin küre alıcı modele göre daha iyi sonuç verdiği anlaşılmıştır ve bu yüzden gelecekte geliştirilecek olan nano-robot teknolojisinde küp alıcı modellerin daha performanslı olacağı kanaatine varılmıştır. Difüzyon yolu ile hareket eden bu moleküllerin difüzyon parametrelerinin değiştirilmesi ile sinaptik boşlukta moleküllerin taşınımını engellediği düşünülen $A\beta$ etkisinin azaltılabileceği düşünülmektedir. Çünkü tez kapsamında önerilen Moleküler haberleşme modelinde bilgi transferini gerçekleştirmek için kullanılan moleküllerin difüzyon yasasına göre vericiden alıcıya bilgi taşıdığı varsayılmıştır.

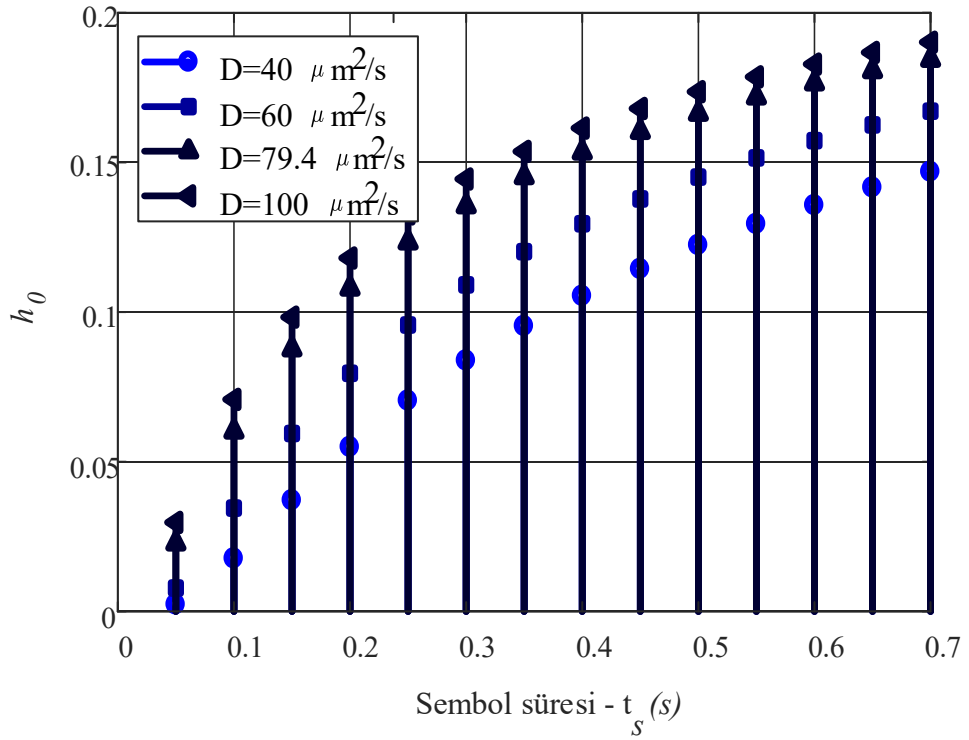
4.8. Difüzyon Katsayısındaki Değişimin Yazılım Tabanlı MH Modeli Üzerindeki Etkisinin Analizi

MH sisteminin iletişim kanalında (sinaptik boşluğunda) bulunan $A\beta$ 'nin kanal ortamının difüzyon yapısını etkilemesi şeklinde sisteme farklı bir açıdan bakılarak analizi yapılabilir. Bu bölümde, sinaptik boşlukta bulunan $A\beta$ 'nin boşluğun difüzyon yapısını nasıl değiştirebileceği değerlendirilmiştir.

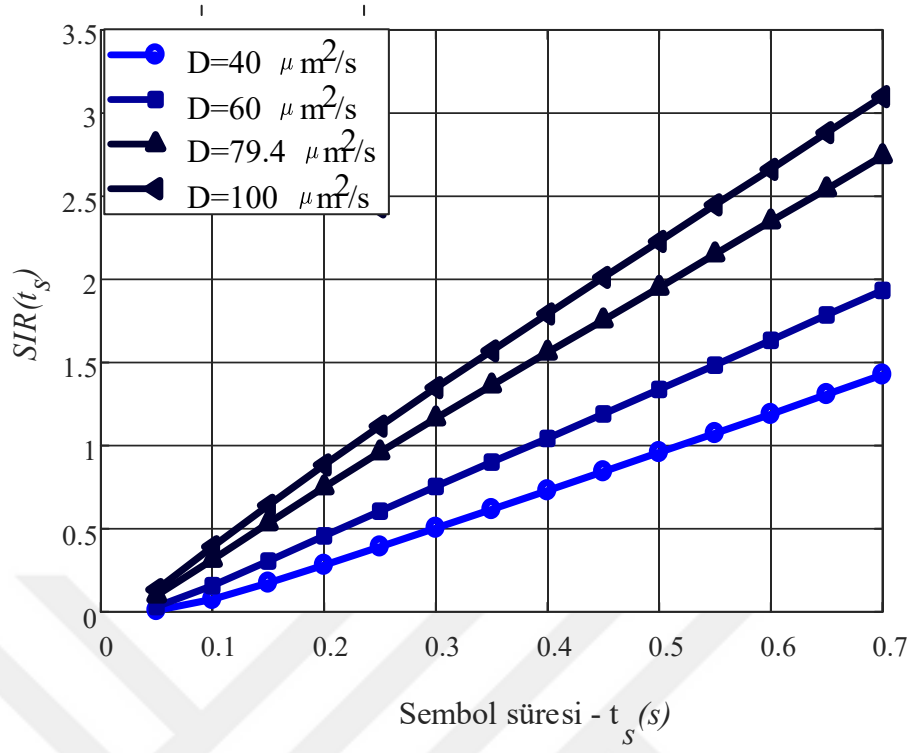
Kanal ortamını karakterize eden difüzyon yasası ve dolayısıyla Denklem 3.1'de ifade edilen difüzyon katsayısının ortamın geçirgenliği olarak bilinen viskozite (μ) ile ve Denklem 3.64'de bulunan kapasiteden dolayı dielektrik sabiti (ϵ) ile dolaylı bir şekilde ilişkili olduğu düşünülmektedir. Söz konusu ilişki tez çalışmasının bu bölümünde ele alınmış ve elde edilen sonuçlardan yararlanılarak tezin ikinci bölümünde tanıtılan elektronik tabanlı nöron modelin karakteri yorumlanmıştır. Bu bağlamda sadece difüzyon ortamının katsayısını değiştirip diğer parametreleri sabit tutarak alıcının molekül alma miktarı, SIR ve h_0 analizleri yapılmıştır. Analiz için alıcı modelin hacmi $125 \mu m^3$, $d=5 \mu m$, $r_s=0.02 \mu m$, reseptör sayısı=5000, $r_{A\beta}=0.2 \mu m$ olarak alınmıştır. Şekil 4.41'de verilen analiz sonuçlarından görüldüğü üzere yüksek difüzyon katsayısına (yani düşük viskozite ya da akma hızı) sahip bir ortamın ortamdaki parçacıkların yayılma hızına olan etkisi az olacağından alıcı tarafından alınan molekül sayısı da beklendiği gibi fazla olmuştur. Difüzyon katsayısı az olan bir ortamda ise viskozite arttığından alınan molekül sayısı azalmıştır. Viskozite ile permittivite ters orantılı olduğundan permittivitenin değişimine karşın yapılan bir analiz viskozitenin tersi gibi bir sonuç beklenmektedir.



Şekil 4.41 Küre alıcı model için difüzyon katsayısının değişimi ile elde edilen alınan molekül sayısı - sembol süresi grafiği



Şekil 4.42 Küre alıcı model için difüzyon katsayısının değişimi ile h_0 - sembol süresi grafiği



Şekil 4.43 Küre alıcı model için difüzyon katsayısının değişimi ile SIR - sembol süresi grafiği

Küre alıcıya sahip bir MH sisteminde, kanal ortamının viskozitesinin değişimi ile elde edilen h_0 sonuçları Şekil 4.42’de, SIR sonuçları ise Şekil 4.43’de verilmiştir. Şekillerden görüldüğü gibi difüzyon katsayısının artması ile h_0 oranı artmış SIR ise azalmıştır.

5. $A\beta$ 'NİN DONANIM TABANLI MH MODELİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN ANALİZİ

Günümüzde hücreler arası haberleşme kaynaklı birçok hastalık bulunmaktadır. Örneğin, sinir nano-ağında gerçekleşen bir haberleşme bozukluğu MS, Alzaymır ve felç gibi çok ciddi sinir hastalıklarına neden olabilmektedir. Haberleşme kaynaklı meydana gelen bu hastalıkları analiz edebilmek, bilişim teknolojilerinden esinlenen yenilikçi tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi adına önemlidir. Bu tedavi yöntemlerinden birisi de biyolojik esinli nano-haberleşme yöntemidir. Nano-haberleşme yöntemi kullanılarak oluşturulan vücut içi akıllı ilaç dağıtımı, yan etkisiz kanser tedavisi, hücresel doğrulukta sürekli sağlık izleme, nöronların birbiri ile haberleşebildiği nano-implant geliştirme gibi pek çok gelecek nesil uygulamanın, hücresel haberleşme kaynaklı hastalıkların teşhis ve tedavisinde kullanılabileceği söylenmektedir. Ayrıca geliştirilen nano-haberleşme yöntemleri ile medikal uygulamalar, gıda ve su kalitesi kontrolü gibi çok sayıda ileri çevresel ve endüstriyel nano-sensör ağı uygulamalarının kullanılabilmesinin de mümkün olacağı ifade edilmektedir [9].

Nano-haberleşme yöntemi kullanılarak çeşitli analizlerin yapıldığı tez çalışmasının bu bölümünde, sinir hücrelerinin haberleşmesini MH penceresinden inceleyerek hücre haberleşmesinde kullanılan aksiyon potansiyellerin üretim ve iletimini gerçekleştirebilen donanım tabanlı başarılı bir model geliştirmek amaçlanmıştır. Bu bağlamda, ilk olarak literatürde bir örneği olmayan elektronik tabanlı soma, akson ve nöro-sinaptik haberleşme modelleri tasarlanarak gerçek bir nöronunun oluşturduğu aksiyon potansiyeline en yakın potansiyel elde edilmiş ve elde edilen bu veriler daha sonra Matlab benzetim programı ile analiz edilmiştir. Bu çalışma sonucunda elde edilen bulguların nano-ölçekteki yeni nesil teknolojilerden biri olan nano-haberleşme teknolojisinin geliştirilmesine ve daha sonra bu teknolojinin tıbbi tedavi yöntemlerinde kullanılmasına yardımcı olacağı düşünülmektedir. Bu bakış açısı ile ilk olarak nöron hücrelerinin bilgi transferinde kullandığı aksiyon potansiyeli elektronik tabanlı olarak tasarlanan bir soma modeli ile elde edilmiş ve daha sonra bu aksiyon potansiyeli yine elektronik tabanlı olarak tasarlanan akson modelinin uçlarına başarılı bir şekilde iletilmiştir. Elektronik tabanlı olarak tasarlanan nöro-spike haberleşme modelinin analizi için Tablo 5.1'deki sistem parametreleri kullanılmıştır.

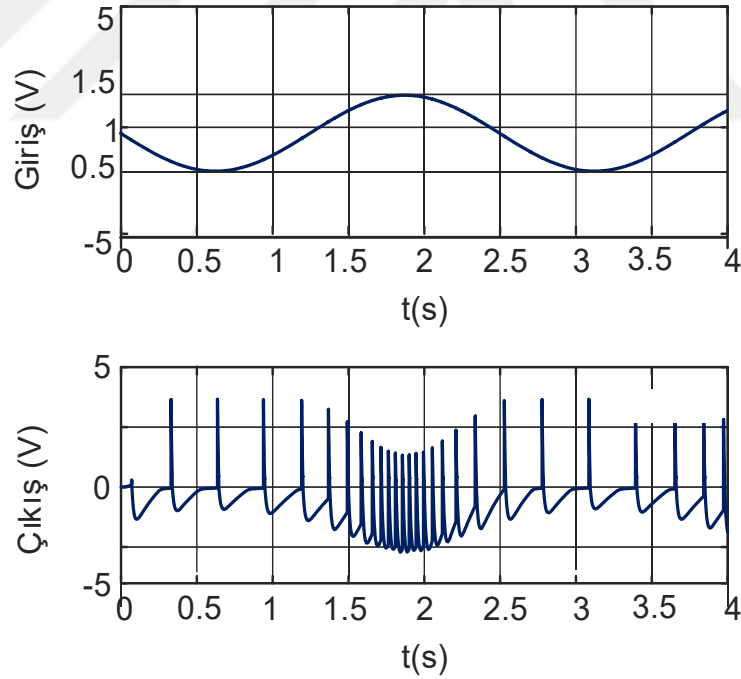
Tablo 5.1 Elektronik tabanlı nöro-spike haberleşme modelinde kullanılan sistem parametreleri

Parametre	Değeri
R_1	2.2 k Ω
R_2	100 Ω
R_3	100 k Ω
R_4, R_6, R_7, R_C	1 k Ω
R_5	10 k Ω
C_1	10 μF
C_2	2 μF
C_3, C_4, C_5, C_C	1 nF
L_1, L_2	10 μH
V_{DC}	10 V
V_{CRS}	17.2 k Ω ~ 65 k Ω
V_{AC}	1sin(2 π 0.4)+1

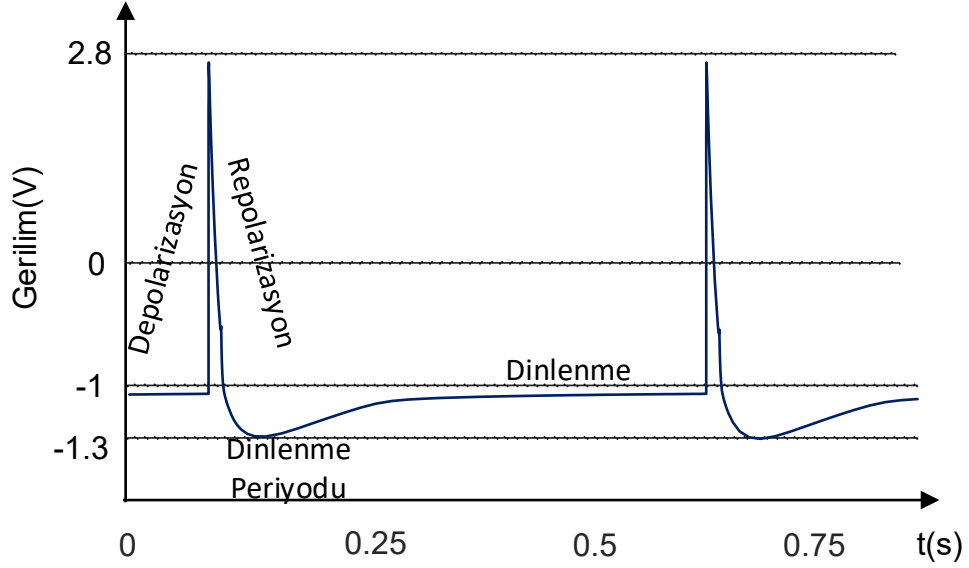
5.1. Soma Modelinin Analizi

Bir sinir hücresi olan nöronun nöro-spike haberleşme modeli için, R (direnç), L (endüktans), C (kapasite), tek ve çift kutuplu transistörler (UJT - BJT) kullanılarak elektronik tabanlı olarak tasarlanan model (Şekil 3.15) üzerinden çeşitli analizler yapılmıştır. Nöro-spike haberleşme modeli konu kapsam kısmında detaylı bir şekilde anlatıldığı gibi somada bulunan dentritlerin uyarılması ile başlar akson iletimi, vesikül salınımı, neurotransmitter difüzyonu ve vesikül yakalanması ile devam eder. Bu bakış açısı ile tez çalışmasının bu bölümünde ilk olarak bir nöronun soma modeli oluşturulmuştur. Hücreye dışarıdan gelen uyarıları/etkileri ölçmek için soma modelinin girişinde V_{CRS} (voltaj bağımlı direnç kaynağı) kullanılmıştır. Bu direnç kaynağı UJT 'nin emitter çıkışına bağlanarak, B_1 ve B_2 uçlarından yani çıkıştan geçen akım kontrol edilmeye çalışılmıştır. Diğer bir deyişle, V_{CRS} 'nin değeri artınca yani devreden geçen akım miktarı azalınca (dışarıdan gelen etki miktarı artınca) C_1 kapasitesinin dolum boşalım süresi kısalcak böylece UJT 'nin E - B_1 uçları arasındaki gerilim hızlı bir şekilde artıp azalacaktır. Buda B_1 çıkışına bağlı BJT 'den geçen akım miktarını hızlı bir şekilde artırıp azaltacaktır.

Soma modelinin analizi için girişe ilk olarak sinüzoidal bir dalga verilmiş ve çıkışta Şekil 5.1'deki gibi bir aksiyon potansiyel dizisi elde edilmiştir. Şekilden görüldüğü üzere girişteki sinüzoidal sinyalin genliği arttıkça (dışarıdan gelen uyarının şiddeti arttıkça) çıkışta yüksek frekanslı aksiyon potansiyelleri elde edilmiştir. Elde edilen bu aksiyon potansiyelin gerçek bir nöron hücresinin oluşturduğu aksiyon potansiyeline benzerliğini göstermek için soma çıkışından elde edilen aksiyon potansiyelin büyütülmüş şekli Şekil 5.2'de gösterilmiştir. Şekilde görülen aksiyon potansiyeli grafiğindeki gerilim değerleri gerçek bir hücrenin gerilim değerlerinden farklıdır. Bu değerler nöro-spike haberleşme modelinde kullanılan devre elemanlarının değerleri değiştirilince değişebilmektedir. Ancak modelde kullanılan *UJT* ve *BJT* gibi devre elemanlarının çalışma eşik geriliminden dolayı bazı değerler (V_{DC}) zorunlu olarak seçilmiştir. İleride nano-çip teknolojisi ile geliştirilmesi planlanan bu modelde, devre elemanlarının çalışma gerilimleri değişince gerçek bir nöron hücresinin ürettiği aksiyon potansiyeli değerine yakın değerlerin elde edilmesi de mümkün olabilecektir.



Şekil 5.1 Nöron soma modelinin girişine 1 V DC değere genliği 0.5 V olan bir sinüzoidal dalga eklenerek verilmiş ve modelinden elde edilen aksiyon potansiyel dizisi grafiği

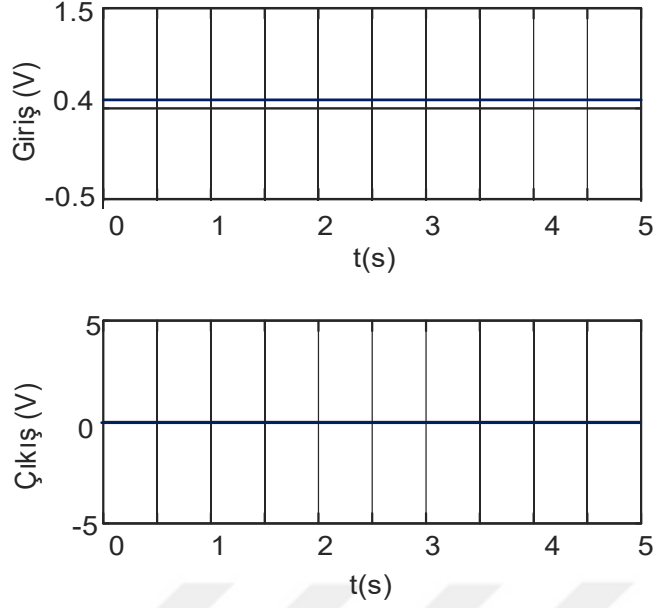


Şekil 5.2 Elektronik nöron modelin soma çıkışından elde edilen aksiyon potansiyelinin büyütmüş hali

5.2. Akson Modelinin Analizi

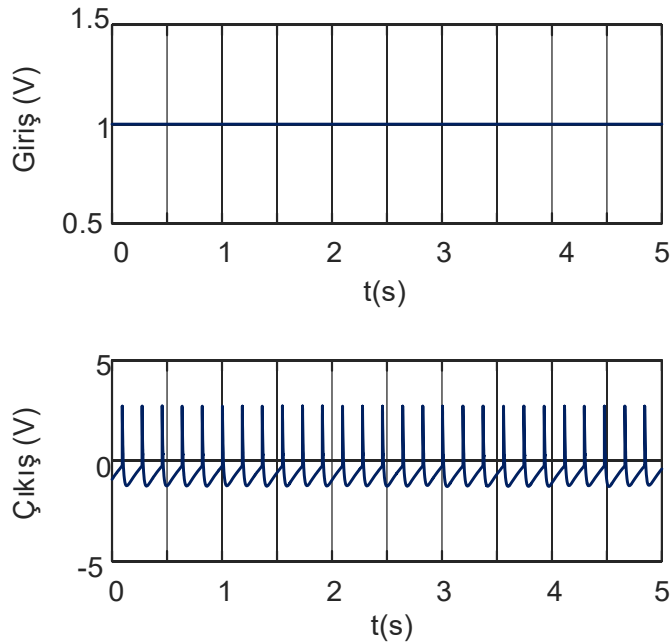
Bu bölümde, materyal ve yöntem kısmında daha önce detayları anlatılan Şekil 3.15'deki soma modeli, $R-L-C$ ile tasarlanan akson modeline bağlanarak soma modelinden elde edilen aksiyon potansiyelleri aksonun çıkışında tekrar elde edilmeye çalışılmıştır. Literatürde de, aksiyon potansiyelinin hücre içerisinde kayıpsız iletim modeli olarak tanımlanan çeşitli çalışmalar daha önce yapılmıştır [63], [67].

Soma ve aksonu ayrı bir şekilde tasarlanan sistemin doğru bir şekilde çalıştığını test edebilmek için Şekil 3.19'daki gibi bu iki model birleştirilmiştir. Tasarlanan nörospike haberleşme modelinin test edilebilmesi için modelin girişine eşik değerinin altında ve üstünde DC, sinüzoidal ve kare sinyaller verilerek dört farklı durum için ölçümler yapılmıştır. Burada yapılan çalışmada nöronun çalışabilmesi için gerekli eşik gerilimi 0.7 V olarak seçilmiş (UJT 'nin açılabilmesi için gerekli gerilim) ve önerilen nöron modelinin bu eşik değerinin üzerindeki değerlerde çalıştığını gösterebilmek için ilk olarak girişe yaklaşık 0.4 V gerilim verilmiştir. Şekil 5.3'den görüldüğü gibi nöron modeli eşik değerinin altındaki bu değer için aksiyon potansiyeli üretmemiştir.

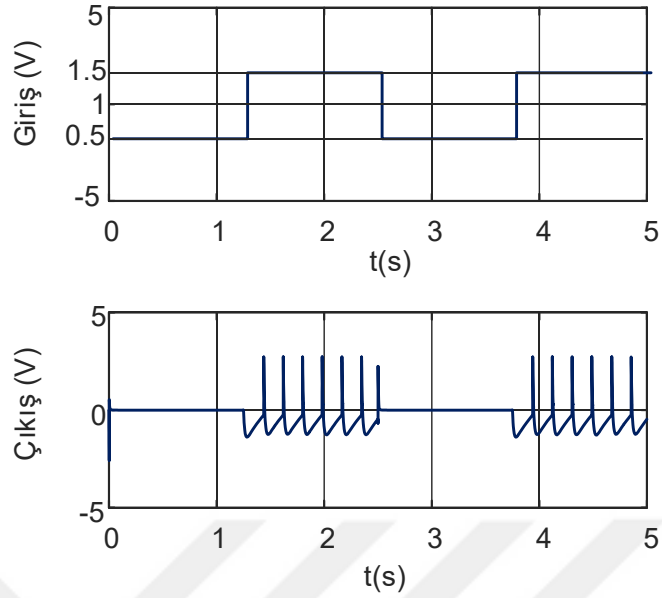


Şekil 5.3 Nöron modelinin girişine eşik değerinin altında 0.4 V'luk bir DC gerilim verilince nöron modelinden elde edilen çıkış grafiği

Ancak girişe eşik değerinin üzerinde bir değer örneğin 1V'luk bir DC gerilim verilince çıkışta Şekil 5.4'den görüldüğü üzere eşit frekanslı aksiyon potansiyeller elde edilmiştir. Girişe 1 V DC eklenmiş genliği 0.5 V olan kare dalga verilince ise Şekil 5.5'den görüldüğü üzere çıkışta kare dalganın sadece pozitif tepe değerlerinde (eşik değerini geçen değerlerde) eşit frekanslı aksiyon potansiyeller elde edilmiştir.

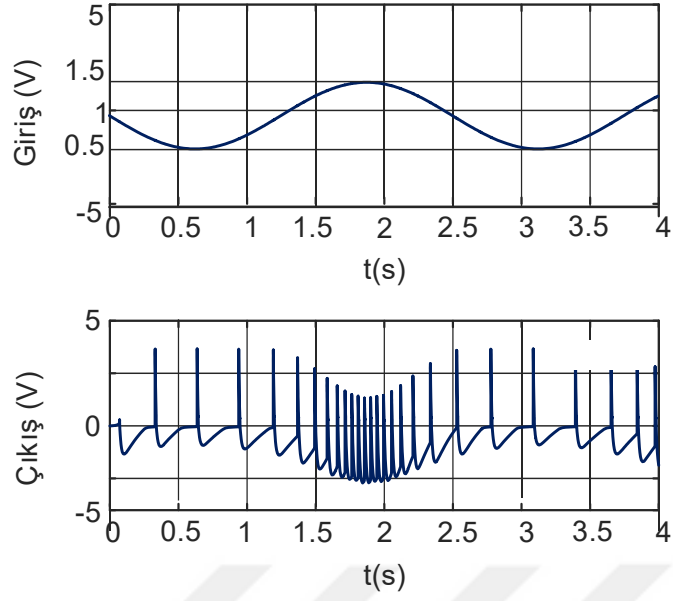


Şekil 5.4 Nöron modelinin girişine eşik değerinin üzerinde 1 V'luk bir DC gerilim verilince nöron modelinden elde edilen çıkış grafiği



Şekil 5.5 Nöron modelinin girişine 1 V DC değere 0.5 V genliğe sahip bir kare dalga eklenerek verince nöron modelinden elde edilen çıkış grafiği

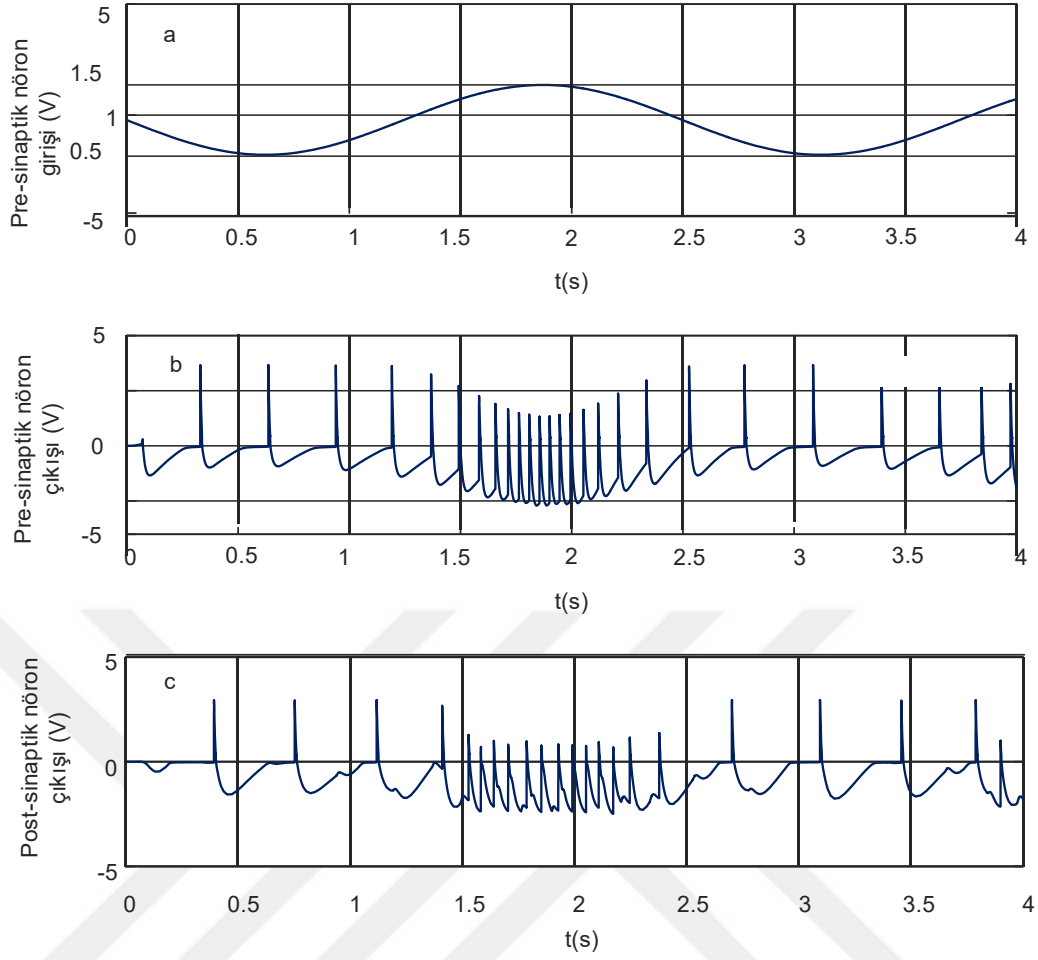
Son olarak ise girişe 1 V DC eklenmiş genliği 0.5 V olan sinüzoidal bir dalga verilmiş ve önerilen nöron modelinin değişen genlik değerlerinde modülasyon işlemini yapabilmesi test edilmiştir. Şekil 5.6’da görüldüğü üzere giriş genliğinin değeriyle orantılı olarak yani düşük genlikte yüksek frekanslı yüksek genlikte ise düşük frekanslı aksiyon potansiyeller elde edilmiştir. $VCRs$ ’nın değeri girişe bağlanan gerilim kaynağının değerine bağlı olduğundan burada aslında değişimi gözlenen giriş genliği değil girişe etki eden uyartıdır. Bu uyartının şiddeti önerilen modelde direnç değeri ile gösterilmeye çalışılmıştır. Yani dendritlere dışarıdan gelen uyartı büyük ise $VCRs$ ’nin de değeri küçük olacak ve çıkışta daha yüksek frekansa sahip aksiyon potansiyeller, uyartı küçük ise $VCRs$ ’nin değeri büyük olacak ve daha düşük frekanslı aksiyon potansiyeller elde edilecektir. Nitekim biyolojik hücrelerinde böyle çalıştığı varsayılmaktadır. Örneğin elimize dışarıdan bir kuvvet uygulanınca uygulanan bu kuvvetin şiddetine göre nöron hücreleri daha hızlı (yüksek frekanslı) veya daha yavaş (alçak frekanslı) aksiyon potansiyeller üreterek merkezi sinir sistemine iletim sağlanmaktadır. Aynı şekilde motor nöronları da beyinden emirleri alır ve kas ve diğer organları kontrol eder. Yani, ne kadar yüksek frekans; o kadar güç.



Şekil 5.6 Nöron modelinin girişine 1 V DC değere 0.5 V genliğe sahip sinüzoidal bir dalga eklenerek verilince nöron modelinden elde edilen çıkış grafiği

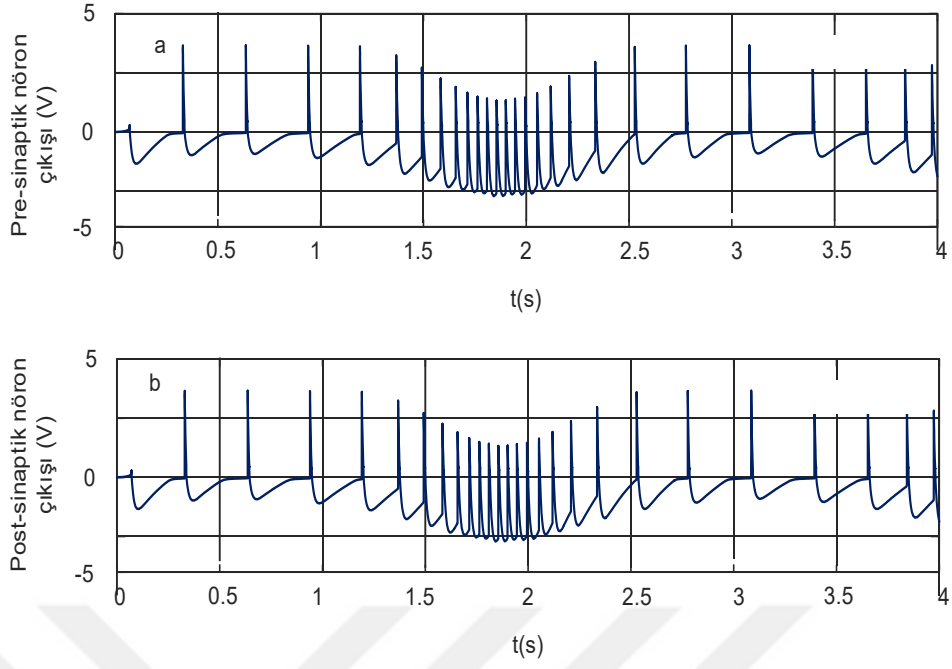
5.3. Nöro-sinaptik Haberleşme Modelinin Analizi

Somada üretilen aksiyon potansiyelin neredeyse sıfır hata ve bozulma ile akson uçlarında yeniden elde edildiğini gördükten sonra nöronlar arası haberleşmenin analiz edildiği nöro-sinaptik haberleşme modeli de burada analiz edilmiştir. Nöro-sinaptik haberleşme modelinde daha önce analiz edilmiş olan iki nöron modeli kullanılmıştır. Bunlardan biri pre-sinaptik diğeri ise post-sinaptik nöron modeli olarak kullanılmış ve bu iki nöron arasında nöronların kendi aralarında moleküler iletişimi sağlayan sinaptik kleft yapısını simüle eden birbirine paralel bağlı direnç ve kapasite kullanılmıştır. Bu sinaptik kleft (boşluk) modelin detayları tezin materyal ve yöntem kısmında anlatılmıştır. Nöro-sinaptik haberleşme modeli oluşturulduktan sonra Şekil 5.7 a'dan görüldüğü üzere pre-sinaptik nöronun girişine sinüzoidal bir giriş verilmiş ve Şekil 5.7 b'de görüldüğü gibi giriş genliği ile orantılı olarak farklı frekanslarda aksiyon potansiyelleri pre-sinaptik nöronun çıkışında elde edilmiştir. Pre-sinaptik nöronun çıkışı post-sinaptik nöronun girişine bağlanınca çıkışta Şekil 5.7 c'de görüldüğü gibi çok küçük bir zaman kayması ve kayıp ile post-sinaptik nöronun akson terminalinde aksiyon potansiyelleri yeniden elde edilmiştir.

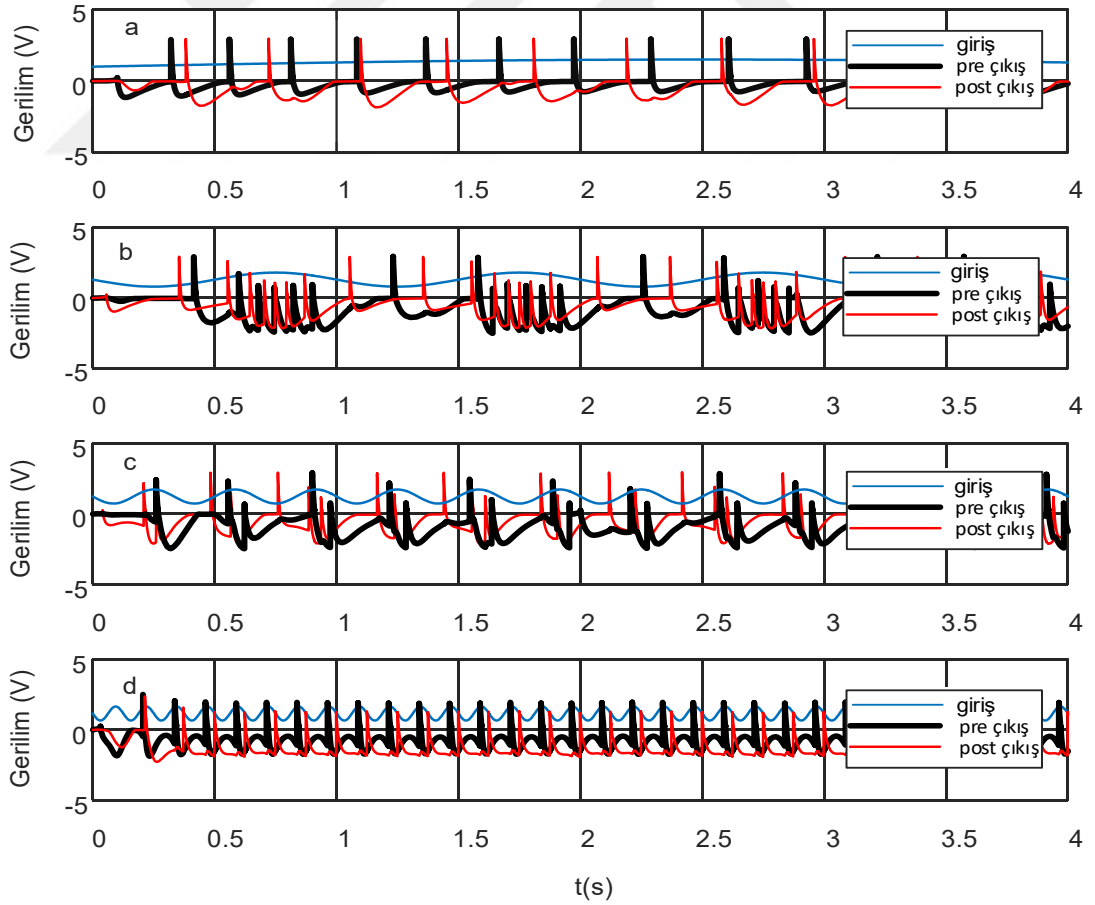


Şekil 5.7 a) Nöron modelinin girişine 1 V DC değere 0.5 V genliğe sahip bir sinüzoidal dalga eklenerek verince b) pre-sinaptik nöron modelinin çıkışı ve c) post-sinaptik nöron modelinin çıkışı

Bu zaman kayması ve kayıp gerçek hücrelerde de görülen bir durumdur [17] ve bunun nöron modelini oluştururken kullanılan yeterince hassas olmayan *VCRs*'dan kaynaklandığı düşünülmektedir. Çünkü pre-sinaptik nöronun çıkışı post-sinaptik nörona *VCRs* üzerinden bağlanmıştır. Bu durumu gösterebilmek için nöro-sinaptik haberleşme modelini oluşturan post-sinaptik nöron modelinin *VCRs*'i devreden çıkarılarak yani pre-sinaptik nöron modeli post-sinaptik nöron modeline direk bağlanarak aksiyon potansiyelin iletimi gerçekleştirilmiş ve Şekil 5.8'den görüldüğü üzere pre ve post-sinaptik nöronlar arasındaki iletim neredeyse sıfır hata ile gerçekleşmiştir.



Şekil 5.8 Post ve pre-sinaptik nöronların $VCRs$ olmadan birbirine bağlanması durumu
a) pre-sinaptik nöronun çıkışı ve b) post-sinaptik nöronun çıkışı



Şekil 5.9 Girişe bağlanan gerilim kaynağının farklı frekanslardaki değerleri için pre ve post-sinaptik nörondan elde edilen çıkış grafikleri, a) $f=0.1\text{Hz}$, b) $f=1\text{Hz}$, c) $f=3\text{Hz}$, d) $f=8\text{Hz}$

Şimdiye kadar yapılan bütün test ve analizlerde elde edilen grafiklerin net bir şekilde görülebilmesi için girişe bağlanan gerilim kaynağının frekansı 0.4 Hz olarak seçilmiştir. Ancak farklı frekanslarda da ($f= 0.1, 1, 3, 8$ Hz) sistemin doğru bir şekilde çalıştığını gösterebilmek için Şekil 5.9 a, b, c ve d’de pre ve post-sinaptik nöronların giriş ve çıkışlarından (*VCRs* bağlı) elde edilmiş grafikler birlikte gösterilmiştir. Son olarak önerilen modelin hata oranı analizi için sistemden alınan veriler Matlab ortamında test edilmiştir. Test için literatürde de yaygın olarak kullanılan kareler hatası (*SE*) ve üretilen aksiyon potansiyellerin anlık frekansına bakılarak ortalama kareler hatası (*MSE*) hesaplanmıştır. Bu iki hata olasılığı formülü farklı frekanslarda kullanılarak Tablo 5.2’deki değerler elde edilmiştir. Elde edilen hata oranlarının kleft modelinin iyileştirilmesi ve *VCRs* elemanı yerine daha hassas bir elemanın kullanılması ile azalacağı düşünülmektedir.

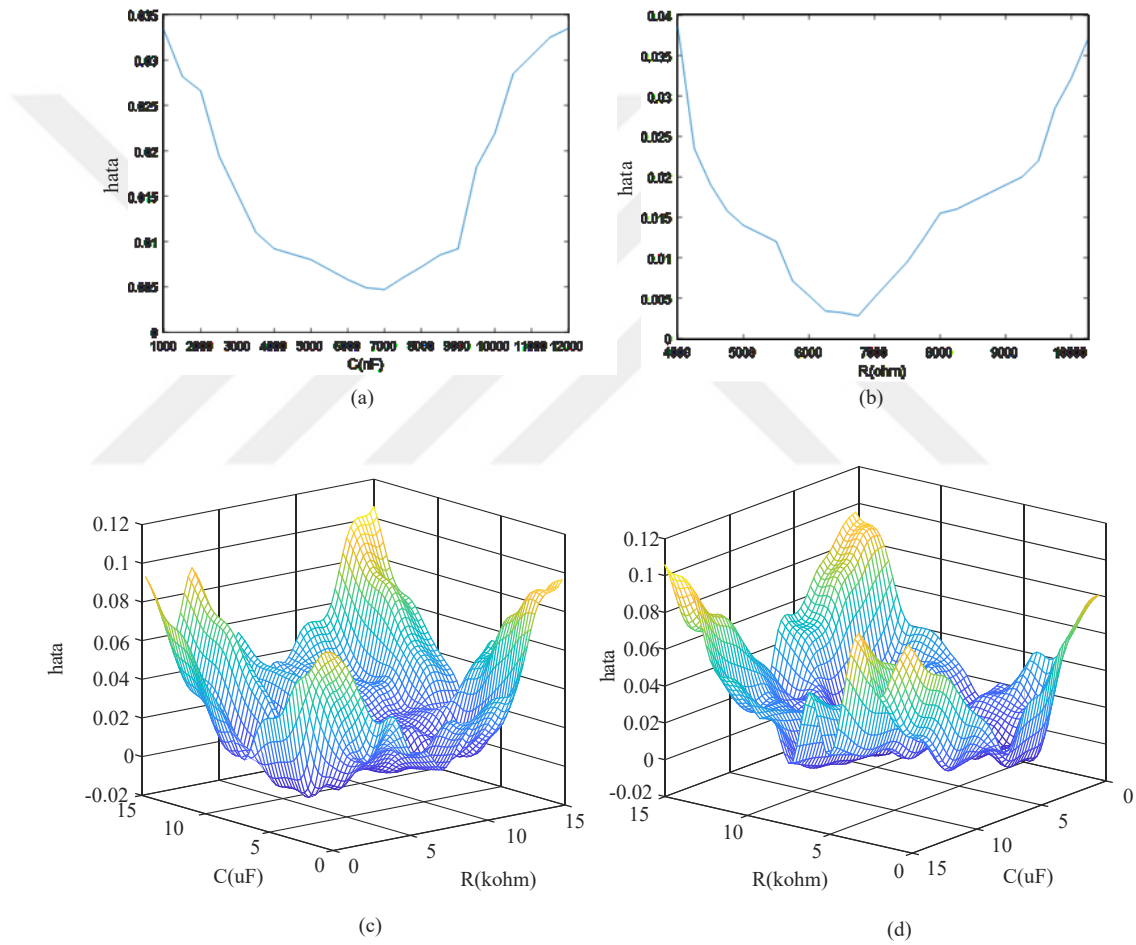
Tablo 5.2 Farklı giriş uyarma frekansları için *MSE* ve *SE* değerleri

Frekans	<i>SE</i> (# <i>p</i>)	<i>MSE</i> (<i>f_m</i>)
0.1 Hz	$6.78 \cdot 10^{-4}$	1
0.5 Hz	$1.08 \cdot 10^{-6}$	0.0026
1 Hz	0	0.0145
2 Hz	$1.08 \cdot 10^{-6}$	0.0086
4 Hz	$1.08 \cdot 10^{-6}$	0.0019
8 Hz	$1.08 \cdot 10^{-6}$	0.0016
16 Hz	0	0.0027
100 Hz	0	0.00538

5.4. $A\beta$ 'nın Donanım Tabanlı MH Modeli Üzerindeki Analizi

Yazılım tabanlı MH modelinde kullanılan difüzyon katsayısı ile donanım tabanlı elektronik modelinin kleft’inde kullanılan kapasitenin dielektrik sabiti arasındaki ilişki önceki bölümlerde detaylı olarak analiz edilmişti. Bu bölümde ise elektronik modelin kleftinde bulunan direnç ve kapasitenin geçirgenliği (permittivity) ile *MSE* arasındaki ilişki analiz edilmiştir. Bu bağlamda direnç ve kapasitenin çeşitli değerleri için sistemin hata oranları hesaplanmış ve bu oranlar Şekil 5.10 a ve b’de direnç ve

kapasitenin iki farklı bakış açısı ile 3-D uzayda gösterilmiştir. Şekilden görüldüğü üzere en az hata yaklaşık $7 \mu\text{F}$ 'lık kapasite ve $7 \text{k}\Omega$ 'luk direnç değerleri ile elde edilmiş diğer değerlerde ise hata oranı artmıştır. Burada kelft modelinin değerlerinin değiştirilmesi ile pre ve post-sinaptik nöronlar arasındaki iletişimi engelleyen $A\beta$ etkisinin azaltılabileceği düşüncesi ile çeşitli analizler yapılmıştır. Böylece $A\beta$ ve permitivity arasındaki ilişki deneysel ve benzetim çalışma sonuçları ile tam olarak çözülebilirse ileride birçok hastalığa sebep olan $A\beta$ 'nın nöronal haberleşme üzerindeki etkisinin de azaltılabileceği umut edilmektedir.



Şekil 5.10 $A\beta$ 'nın etkisini simüle eden a) kapasite, b) direncin değişimi ile oluşan nöronlar arası iletişim hatası ve aynı grafiklerin 3D uzayda c) C - R ve d) R - C perspektifinden gösterimi

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu tez çalışmasında, yazılım ve donanım tabanlı olarak tasarlanan Moleküler haberleşme modelleri iki ana başlıkta incelenmiştir. İlk bölümde, Matlab ortamında yazılım tabanlı bir MH modeli tasarlanmış ve tasarlanan bu model üzerinde alıcı şekli değiştirilerek alıcının molekül alma olasılığı arttırılmaya çalışılmıştır. Literatürde bu konuda yapılmış çalışmalar daha çok küre alıcı modeli ile gerçekleştirilmiş ve bu modeller üzerinde alıcı şeklinin değil de alıcı üzerinde bulunan reseptör sayısı ve boyutu, verici ile alıcı arası uzaklık gibi diğer sistem parametreleri değiştirilerek önerilen modeller analiz edilmiştir [26], [72]. Burada yapılan çalışmada ise literatürde daha önce yapılan çalışmalara ek olarak alıcının farklı topolojileri için MH modeli analiz edilmiştir. Dijital haberleşme sistemlerindeki patch anten yapılarına benzer bir şekilde farklı topolojideki alıcı modelleri denenmiştir. Aynı hacim ve özelliklere sahip küre ve küp alıcı modelleri karşılaştırıldığında küp alıcı modelinin daha düşük girişim ve daha yüksek molekül alma olasılığına sahip olduğu görülmüştür. Ancak yarım küp ve küre modelleri karşılaştırıldığında yarım küre alıcı modelinin daha düşük girişim ve daha yüksek molekül alma olasılığına sahip olduğu görülmüştür. Literatürde alıcı üzerine yerleştirilmiş çeşitli şekillerdeki kılıf modellerinin yönlü antenler gibi düşünüldüğü bazı çalışmalar bulunmaktadır [28], [95]. Bu çalışmalarda alıcının molekül alma olasılığı arttırılmaya çalışılmış ancak yeterince kapsamlı bir çalışma yapılmamış sadece alınan molekül sayısı gibi parametreler analiz edilmiştir. Burada yapılan çalışmada ise öncelikle önerilen model, literatürdeki benzer çalışmalar ile karşılaştırılıp modelin doğru çalıştığı görüldükten sonra Alzheimer gibi birçok hastalığa sebep olan $A\beta$ 'nın Moleküler haberleşme üzerindeki etkisi analiz edilmiştir. Literatürde $A\beta$ etkisinin analizi üzerine yapılan çalışmalar genellikle ortamda bulunan $A\beta$ 'ların sayısının düşürülmesine yöneliktir. Ancak $A\beta$ miktarının düşürülmesi için yapılan müdahaleler diğer hücrelerin de yapısını bozmaktadır. Bu duruma bir çözüm üretebilmek adına yazılım tabanlı olarak oluşturulmuş modelde, önce $A\beta$ özelliklerini taşıyan temsili parçacıkların difüzyon ortamına rastgele dağıtılmış ve buna göre difüzyon katsayısının değiştirilmesi ile alıcının molekül alma olasılığındaki değişim analiz edilmiştir. Analiz sonucunda aynı $A\beta$ sayısına sahip küp alıcı modelin küre alıcı modelden daha iyi sonuç verdiği görülmüştür. Böylece ortamda bulunan $A\beta$ sayısının azaltılmasındansa alıcı yapısının değiştirilmesinin alternatif bir çözüm olarak

önerilebileceği düşünülmektedir. Difüzyon katsayısı artırıldığında yani viskosite (permitivity) düşürüldüğünde ise alıcının molekül alma olasılığının arttığı görülmüştür. Böylece $A\beta$ 'nin etkisinin azaltılabilmesi için ortamın difüzyon katsayısının da değiştirilebileceği burada gösterilmiştir.

İkinci bölümde, dinamik özelliğe sahip bir nöronun analizi için literatürde sıklıkla kullanılan pasif yapıdaki Louis Lapicque ve Hodgkin Huxley modellerinin aksine, aktif devre elemanları ile oluşturulmuş sistematik bir elektronik integrate ve fire modeli önerilmiştir. Literatürde bazı yarı iletken tabanlı elektronik integrate ve fire nöron modellerinin pozitif geri beslemeli CMOS transistörleri [96] ve kodlayıcı kod çözücü makineleri [97] kullandığı görülmüştür. Bu çalışmalarda spike frekans adaptasyonu ve bursting (bir çeşit patlama) iki formu incelenmiştir. Güncel mod devrelerin dinamik sistem tasarımı için eşdeğer bir teknik önerilmiştir. Bu tekniği göstermek için darbe, kare dalga bursting, darbe frekans adaptasyonu ve parabolic bursting üreten karmaşık nöron devreleri tasarlanmıştır. Bu çalışmalardan elde edilmiş darbe şekillerinin depolarizasyon ve repolarizasyon evreleri dışında gerçek bir nöronun ürettiği darbe şeklini tam olarak yansıtmadığı düşünülmektedir. Darbelerin akson boyunca ve nöronlar arasındaki iletiminin elektronik tabanlı olarak incelendiği [98] çalışmasında da gerçek bir darbe şekli görülemediği.

Literatürdeki elektronik tabanlı integrate ve fire modellerine alternatif olacak potansiyele sahip aynı zamanda çip üzerinde tasarlanabilen bir nöron modeli bu tez çalışması kapsamında tasarlanıp analiz edilmiştir. Bu model ile dinamik özelliklere sahip nöronların analiz edilebileceği düşünülmektedir. Şekil 4.46'dan da görüldüğü gibi bir nöronun darbe üretirken geçirdiği depolarizasyon, repolarizasyon, refractory ve dinlenme durumları neredeyse gerçeğe yakın bir şekilde önerilen model ile elde edilmiştir. Literatürde henüz bu gerçekliğe yakın bir darbe üreten elektronik tabanlı bir devreye rastlanmamıştır. Önerilen elektronik model sadece darbe üretmek için değil aynı zamanda nöronların haberleşmesi ve $A\beta$ gibi bu haberleşmeyi etkileyen faktörlerin analizi için de kullanılmıştır. Bu bağlamda, elektronik tabanlı olarak tasarlanan kleft modelindeki direnç ve kapasite değerleri değiştirilerek iki nöron arasındaki bilgi transferi analiz edilmiştir. Sonuçta, $7\text{ k}\Omega$ 'luk direnç ve 7 uF 'lık kapasitenin kullanımı ile tasarlanan kleft modelinde aksiyon potansiyel dizisi en az hata ile pre-sinaptik nörondan post-sinaptik nörona aktarılmıştır. Böylece sinaptik iletişimi engelleyen $A\beta$ etkisinin azaltılabilmesi için ortamın viskosite ve/veya

permittivity değerlerinin değiştirilebileceği yorumu yapılabilir. Elde edilen verilerin, Alzaymır gibi günümüzde tedavisi olmayan hastalıkların teşhis ve tedavisine katkı sağlayacak çalışmalara kaynak teşkil edecek potansiyelde olduğu düşünülmektedir. Nöronların haberleşmesi üzerine literatürde yapılmış çalışmalara bakıldığında özellikle yine elektronik tabanlı olarak önerilen modellerin gerçek bir hücreden elde edilmiş darbelere yakın olmayan darbeler elde ettikleri görülmüştür [67], [98], [99]. Örneğin [100] çalışmasında elektronik tabanlı karmaşık bir model önerilmiş ancak darbe şekli üzerine çok az analiz yapılmıştır. Literatür tarandığında bu çalışmada elde edilmiş darbe şekline en yakın elektronik modelin [101] çalışmasında yapıldığı görülmüştür.

Bu tez çalışmasından elde edilen düşünsel ve metrik çıktıların nano-ölçekteki yeni nesil tıbbi tedavi stratejilerin ve süreçlerin geliştirilmesini de içeren nano-sistemlerin geliştirilmesi ve uygulanması hususunda literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

- [1] Nariman Farsad, *Molecular Communication*, Graduate Program in Department of Electrical Engineering and Computer Science York University, (2014).
- [2] Barış Atakan, Moleküler Haberleşme ve Nanoağlar [Online]. Available: www.emo.org.tr. (Accessed: 15-Jan-2017).
- [3] N. Farsad, H. B. Yilmaz, A. Eckford, C.-B. Chae, and W. Guo, *A Comprehensive Survey of Recent Advancements in Molecular Communication*, **IEEE Communications Surveys & Tutorials**, (2014), pp. 1–34.
- [4] L. J. B., Alberts, Johnson A., *Molecular Biology of the Cells*, 3rd ed. (2002).
- [5] J. Lewis, M. Raff, and K. Roberts, *Cell Biology*. Annals of Botany Company, (2003).
- [6] Brain’s memory may be 10 times larger than previously thought, (2017). [Online]. Available: <https://www.zmescience.com/>. (Accessed: 19-Jan-2016).
- [7] Animal Cells and the Membrane-Bound Nucleus, (2017). [Online]. Available: <https://www.thoughtco.com/biology-cells-4133579>. (Accessed: 10-Oct-2017).
- [8] “Nano Nedir?,” (2018). [Online]. Available: <https://a2kolye.wordpress.com/nano-nedir/>. (Accessed: 04-Feb-2018).
- [9] O. B. Akan, icimizdeki internet molekuler haberlesme ve nanoaglar, [Online]. Available: <http://panorama.khas.edu.tr/icimizdeki-internet-molekuler-haberlesme-ve-nanoaglar-154>. (Accessed: 10-Feb-2018).
- [10] CSIR NET Cell Communication & Cell Signalling, (2018). [Online]. Available: <https://www.shomusbiology.com/csir-net.html>. (Accessed: 10-Dec-2018).
- [11] G. M. Patel, G. C. Patel, R. B. Patel, J. K. Patel, and M. Patel, *Nanorobot: A versatile tool in nanomedicine*, **J. Drug Target.**, vol. 14, no. 2, (2006), pp. 63–67.
- [12] M. Pierobon and I. F. Akyildiz, *Capacity of a diffusion-based molecular communication system with channel memory and molecular noise*, **IEEE Trans. Inf. Theory**, vol. 59, no. 2, (2013), pp. 942–954.
- [13] K. V Srinivas, A. W. Eckford, R. S. Adve, and S. Member, *Molecular Communication in Fluid Media: The Additive Inverse Gaussian Noise Channel*, vol. 58, no. 7, (2012), pp. 4678–4692.
- [14] A. Barış, *Molecular Communications and Nanonetworks*. Springer, (2014).
- [15] S. F. Bush, *Nanoscale Communication Networks*. Artech House, (2010).
- [16] M. F. Bear, B. W. Connors, and M. A. Paradiso, *Neuroscience: Exploring the*

Brain. Lippincot Williams, (2006).

- [17] J. D. Harvey Lodish, Arnold Berk, S Lawrence Zipursky, Paul Matsudaira, David Baltimore, *Molecular Cell Biology*, (2000), vol. 29, no. 3.
- [18] D. Malak and O. B. Akan, *A Communication Theoretical Analysis of Synaptic Multiple-Access Channel in Hippocampal-Cortical Neurons*, **IEEE Trans. Commun.**, (2013), vol. 61, no. 6.
- [19] D. Malak and O. B. Akan, *Nano Communication Networks Molecular communication nanonetworks inside human body*, **Nano Commun. Netw.**, vol. 3, no. 1, (2012), pp. 19–35.
- [20] D. J. Selkoe *et al.*, *The role of APP processing and trafficking pathways in the formation of amyloid β -protein*, **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, vol. 777, no. 617, (1996), pp. 57–64.
- [21] Y. Zhou *et al.*, *Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development*, **Acta Pharmacol. Sin.**, vol. 38, no. 9, (2017), pp. 1205–1235.
- [22] M. T. Barros, W. Silva, and C. D. M. Regis, *The Multi-Scale Impact of the Alzheimer's Disease in the Topology Diversity of Astrocytes Molecular Communications Nanonetworks*, October, (2018), pp. 1–16.
- [23] H. A. Pearson and C. Peers, *Physiological roles for amyloid β peptides*, (2006), vol. 1, pp. 5–10.
- [24] Wikipedia, *Amyloid Precursor Protein Secretase*, (2012). [Online]. Available: http://en.wikipedia.org/wiki/Amyloid_precursor_protein_secretase. (Accessed: 05-Feb-2012).
- [25] G. J. B. Mordhwaj S Parihar, *Amyloid Beta as a Modulator of Synaptic Plasticity*, (2010), vol. 22, no. 2.
- [26] A. Akkaya, H. B. Yilmaz, C. B. Chae, and T. Tugcu, *Effect of receptor density and size on signal reception in molecular communication via diffusion with an absorbing receiver*, **IEEE Commun. Lett.**, vol. 19, no. 2, (2015), pp. 155–158.
- [27] A. Einolghozati, M. Sardari, and F. Fekri, *Capacity of diffusion-based molecular communication with ligand receptors*, **IEEE Inf. Theory Work. ITW**, (2011) pp. 85–89.
- [28] L. Felicetti, M. Femminella, and G. Reali, *Directional receivers for diffusion-based molecular communications*, **IEEE Access**, (2018), vol. PP, no. c, p. 1.
- [29] H. B. Yilmaz, A. C. Heren, T. Tugcu, and C. Chae, *Three-Dimensional Channel Characteristics for Molecular Communications With an Absorbing Receiver*, (2014).
- [30] Y. Deng, A. Noel, M. Elakashlan, A. Nallanathan, and K. C. Cheung, *Modeling*

and Simulation of Molecular Communication Systems with a Reversible Adsorption Receiver, **IEEE Trans. Mol. Biol. Multi-Scale Commun.**, vol. 1, no. 4, (2015), pp. 347–362.

- [31] Y. Deng, A. Noel, M. El Kashlan, A. Nallanathan, and K. C. Cheung, *Molecular Communication with a Reversible Adsorption Receiver*, (2016), *EEE ICC - Commun. Theory Mol.*
- [32] S. Hiyama and Y. Moritani, *Molecular communication: Harnessing biochemical materials to engineer biomimetic communication systems*, **Nano Commun. Netw.**, vol. 1, no. 1, (2010), pp. 20–30.
- [33] W. Guo *et al.*, *Molecular communications: Channel model and physical layer techniques*, **IEEE Wirel. Commun.**, vol. 23, no. 4, (2016), pp. 120–127.
- [34] P. C. Yeh *et al.*, *A new frontier of wireless communication theory: Diffusion-based molecular communications*, **IEEE Wirel. Commun.**, vol. 19, no. 5, (2012), pp. 28–35.
- [35] I. Isik, H. B. Yilmaz, and M. E. Tagluk, *A Preliminary Investigation of Receiver Models in Molecular Communication via Diffusion*, (2017), *IDAP Conf.*
- [36] T. H. A. Nakano, Tadashi, Andrew W. Eckford, *Molecular Communication*. Cambridge University Press, (2013).
- [37] R. A. Freitas, *Nanomedicine, V. 1. Basic capabilities.*, vol. 1. (1999), Landes Bioscience.
- [38] T. S. Yuki Moritani, S. Hiyama, *Molecular Communication for Health Care Applications*, *Proc. FIG Conf.*, (2018).
- [39] A. J. Demello, *Control and detection of chemical reactions in microfluidic systems*, **Nature**, vol. 442, no. 7101, (2006), pp. 394–402.
- [40] H. Kitano, *Computational systems biology*, **Nature**, vol. 420, no. 6912, (2002), pp. 206–210.
- [41] C. V. Patrick Couvreur, *Nanotechnology: Intelligent Design to Treat Complex Disease*, **Int. J. Clin. Exp. Pathol.**, vol. 23, no. 7, (2006), pp. 3243–3250.
- [42] A. A. G. Requicha, *Nanorobots, NEMS, and Nanoassembly*, (2003), vol. 91, no. 11.
- [43] B. Atakan, O. B. Akan, and S. Balasubramaniam, *Body area nanonetworks with molecular communications in nanomedicine*, **IEEE Commun. Mag.**, vol. 50, no. 1, (2012), pp. 28–34.
- [44] J. El-Ali, P. K. Sorger, and K. F. Jensen, *Cells on chips*, **Nature**, vol. 442, no. 7101, (2006), pp. 403–411.

- [45] M. Z. Omid Veisheh, Jonathan Gunn, *Design and fabrication of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery and imaging*, **Adv Drug Deliv Rev.**, vol. 8, no. 1, (2010), pp. 284–304.
- [46] Y. Moritani, S. Hiyama, and T. Suda, *Molecular communication-A biochemically-engineered communication system*, Proc. Front. Converg. Biosci. Inf. Technol. FBIT, (2007), pp. 839–844.
- [47] D. Malak and O. B. Akan, *Communication theoretical understanding of intra-body nervous nanonetworks*, **IEEE Commun. Mag.**, vol. 52, no. 4, (2014), pp. 129–135.
- [48] N. Farsad, A. W. Eckford, S. Hiyama, and Y. Moritani, *On-chip molecular communication: Analysis and design*, **IEEE Trans. Nanobioscience**, vol. 11, no. 3, (2012), pp. 304–314.
- [49] G. K. Gouras *et al.*, *Intraneuronal A β 42 accumulation in human brain*, **Am. J. Pathol.**, vol. 156, no. 1, (2000), pp. 15–20.
- [50] S. Oddo, A. Caccamo, I. F. Smith, K. N. Green, and F. M. LaFerla, *A dynamic relationship between intracellular and extracellular pools of A β* , **Am. J. Pathol.**, vol. 168, no. 1, (2006), pp. 184–194.
- [51] E. Ferreira, C. R. Oliveira, and C. M. F. Pereira, *Involvement of endoplasmic reticulum Ca $^{2+}$ release through ryanodine and inositol 1,4,5-triphosphate receptors in the neurotoxic effects induced by the amyloid- β peptide*, **J. Neurosci. Res.**, vol. 76, no. 6, (2004), pp. 872–880.
- [52] A. Romani *et al.*, *Computational modeling of the effects of amyloid-beta on release probability at hippocampal synapses*, **Front. Comput. Neurosci.**, vol. 7, no. January, (2013), pp. 1–7.
- [53] J. R. Cirrito *et al.*, *Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid- β levels in vivo*, **Neuron**, vol. 48, no. 6, (2005), pp. 913–922.
- [54] R. M. Koffie *et al.*, *Oligomeric amyloid associates with postsynaptic densities and correlates with excitatory synapse loss near senile plaques*, **Proc. Natl. Acad. Sci.**, (2009), pp. 1–6.
- [55] L. Galluccio, S. Palazzo, and G. Enrico Santagati, *Modeling signal propagation in nanomachine-to-neuron communications*, **Nano Commun. Netw.**, vol. 2, no. 4, (2011), pp. 213–222.
- [56] F. Mesiti and I. Balasingham, *Nanomachine-to-neuron communication interfaces for neuronal stimulation at nanoscale*, **IEEE J. Sel. Areas Commun.**, vol. 31, no. 12, (2013), pp. 695–704.
- [57] S. Balasubramaniam *et al.*, *Development of Artificial Neuronal Networks for Molecular Communication*, **Nano Commun. Netw.**, (2011), vol. 2, no. 2.

- [58] J. Garrido, C. Casellato, A. Pedrocchi, and J. Mapelli, *Realistic modeling of neurons and networks : towards brain simulation*, vol. 28, no. 3, (2013), pp. 153–166.
- [59] A. A. Faisal and S. B. Laughlin, *Stochastic simulations on the reliability of action potential propagation in thin axons*, **PLoS Comput. Biol.**, vol. 3, no. 5, (2007), pp. 0783–0795.
- [60] G. Stuart, J. Schiller, and B. Sakmann, *Action potential initiation and propagation in rat neocortical pyramidal neurons*, **J. Physiol.**, vol. 97, (2007), pp. 617–32.
- [61] M. Raastad and G. M. G. Shepherd, *Single-axon action potentials in the rat hippocampal cortex*, **J. Physiol.**, vol. 548, no. 3, (2003), pp. 745–752.
- [62] L. E. Dobrunz and C. F. Stevens, *Heterogeneity of release probability, facilitation, and depletion at central synapses*, **Neuron**, vol. 18, no. 6, (1997), pp. 995–1008.
- [63] D. Malak and O. B. Akan, *Synaptic interference channel*, **IEEE International Conference on Communications Workshops, ICC 2013**, (2013), pp. 771–775.
- [64] E. Balevi, S. Member, O. B. Akan, and S. Member, *A Physical Channel Model for Nanoscale Neuro-Spike Communications*, vol. 61, no. 3, (2013), pp. 1178–1187.
- [65] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, *A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve*, **Bull. Math. Biol.**, vol. 52, no. 1–2, (1990), pp. 25–71.
- [66] E. M. Izhikevich, *Simple model of spiking neurons*, **IEEE Trans. Neural Networks**, vol. 14, no. 6, (2003), pp. 1569–1572.
- [67] W. Gerstner and W. M. Kistler, *Spiking Neuron Models: Single Neurons, Populations, Plasticity*, (2002).
- [68] E. M. Izhikevich, *Which Model to Use for Cortical Spiking Neurons*, **IEEE Trans. Neural Networks**, vol. 15, no. 5, (2004), pp. 1063–1070.
- [69] Simple Model of Spiking Neurons. [Online]. Available: <http://www.izhikevich.org/index.htm>. (Accessed: 09-Oct-2018).
- [70] E. M. Izhikevich, *Dynamical Systems in Neuroscience Computational Neuroscience*, **The MIT Press**, (2007).
- [71] M. E. Tagluk and I. Isik, *Communication in nano devices: Electronic based biophysical model of a neuron*, **Nano Commun. Netw.**, (2019), vol. 19, pp. 134–147.
- [72] A. Akkaya and T. Tugcu, “dMCS: Distributed Molecular Communication

Simulator,” (2013), **Proceedings of the 8th International Conference on Body Area Networks**.

- [73] NaNoNetworking Center in Catalonia, (2012). [Online]. Available: <http://www.n3cat.upc.edu/tools/n3sim/UserGuide.php>. (Accessed: 03-Mar-2012).
- [74] H. B. Yilmaz and C. Chae, *Simulation Modelling Practice and Theory Simulation study of molecular communication systems with an absorbing receiver: Modulation and ISI mitigation techniques*, **Simul. Model. Pract. Theory**, (2014), vol. 49, pp. 136–150.
- [75] E. Gul, B. Atakan, and O. B. Akan, *NanoNS: A nanoscale network simulator framework for molecular communications*, **Nano Commun. Netw.**, (2010), vol. 1, no. 2, pp. 138–156.
- [76] L. Felicetti, M. Femminella, G. Reali, T. Nakano, and A. V. Vasilakos, *TCP-like molecular communications*, **IEEE J. Sel. Areas Commun.**, (2014), vol. 32, no. 12, pp. 2354–2367.
- [77] L. Felicetti, S. S. Assaf, M. Femminella, G. Reali, E. Alarcon, and J. Sole-Pareta, *The Molecular Communications Markup Language (MolComML)*, **Nano Commun. Netw.**, (2018.), vol. 16, pp. 12–25.
- [78] A. Noel, K. C. Cheung, and R. Schober, *Optimal Receiver Design for Diffusive Molecular Communication with Flow and Additive Noise*, (2013), pp. 1–14.
- [79] H. B. Yilmaz, C.-B. Chae, B. Tepekule, and A. E. Pusane, *Arrival Modeling and Error Analysis for Molecular Communication via Diffusion with Drift*, (2014), **Cornell University press**.
- [80] “Search BioNumbers - The Database of Useful Biological Numbers,” (2011). [Online]. Available: <https://bionumbers.hms.harvard.edu/search.aspx>. (Accessed: 05-May-2015).
- [81] S. Jacques and S. Prael, *Diffusion Theory: Fick’s 1st Law*, **Biomedical Optics**, (1998).
- [82] K. Schulten, I. Kosztin, and N. M. Street, *Lectures in Theoretical Biophysics*, (2000).
- [83] A. Mathematics, *Normal Distribution from Wolfram MathWorld Normal Distribution from Wolfram MathWorld*, (2011), **Distribution**.
- [84] H. B. Yilmaz, A. C. Heren, and T. Tugcu, *3-D Channel Characteristics for Molecular Communications with an Absorbing Receiver*, **IEEE Commun. Lett. 3-D**, (2014), pp. 1–4.
- [85] A. W. Eckford, *Nanoscale Communication with Brownian Motion*, **41st Annual Conference on Information Sciences and Systems**, (2007), pp. 160–

- [86] F. N. Kiliçli, M. T. Özşahin, H. B. Yılmaz, M. Ş. Kuran, and T. Tuğcu, *Nano Ağlarda Difüzyon ile Haberleşme Üzerine Geliştirilmiş Modeller*, (2013), **Akademik Bilişim Konferansı**.
- [87] “Transistör Nedir,” (2012). [Online]. Available: <https://maker.robotistan.com/transistor-nedir/>. (Accessed: 06-May-2012).
- [88] “UJT Transistör Nedir,” (2011). [Online]. Available: <https://www.elektrikport.com/>. (Accessed: 02-Feb-2011).
- [89] M. Emin TAĞLUK, *A New Dynamic Electronic Model of Neuron’s Membrane*, **Anatol. J. Comput. Sci.**, vol. 3, no. 1, (2018), pp. 1–6.
- [90] S. Singh and N. C. Bal, *Membrane biophysics*, **Introd. to Biomol. Struct. Biophys. Basics Biophys.**, (2017), pp. 183–204.
- [91] L. P. Savtchenko, M. M. Poo, and D. A. Rusakov, *Electrodifusion phenomena in neuroscience : a neglected companion*, **Nat. Publ. Gr.**, vol. 18, (2017), no. 10, pp. 598–612.
- [92] K. Aghababaiyan and B. Maham, *Error probability analysis of neuro-spike communication channel*, **Proc. - IEEE Symp. Comput. Commun.**, (2017), pp. 0–5.
- [93] E. Javier, A. Prada, I. Antonio, B. Arteaga, A. José, and D. A. Martínez, *The Neuroid revisited : A heuristic approach to model neural spike trains*, **Res. Biomed.**, vol. 33, no. 4, (2017), pp. 331–343.
- [94] M. Baron and A. H. Buep, *Empirical relation between permittivity (ϵ) and viscosity (η) of polar and non-polar liquids*, **Specul. Sicence Technol.**, vol. 49, (1997), pp. 45–49.
- [95] L. Felicetti, M. Femminella, and G. Reali, *Smart Antennas for Diffusion-based Molecular Communications*, **Proc. Second Annu. Int. Conf. Nanoscale Comput. Commun.**, September, (2015) p. 27:1--27:6.
- [96] J. V Arthur and K. Boahen, *Silicon-Neuron Design : A Dynamical Systems Approach*, **IEEE Trans. CIRCUITS Syst.**, pp. 1–11.
- [97] E. Kauderer-Abrams and K. Boahen, *Calibrating silicon-synapse dynamics using Time-Encoding and Decoding Machines*, **Proc. - IEEE Int. Symp. Circuits Syst.**, (2017), no. 2.
- [98] A. Van Schaik, *Building blocks for electronic spiking neural networks*, **Neural Networks**, vol. 14, (2001), no. 6–7, pp. 617–628.
- [99] A. Kumar and C. Brain, *Simple Neuron and Synapse Models The Hodgkin-Huxley Model*, (2016).

- [100] E. J. Basham, S. Member, and D. W. Parent, *An analog circuit implementation of a quadratic integrate and fire neuron*, **Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.**, (2009), pp. 741–744.
- [101] X. Wu, S. Member, V. Saxena, K. Zhu, and S. Member, *A CMOS Spiking Neuron for Brain-Inspired Neural Networks with Resistive Synapses and In-Situ Learning*, **IEEE Trans. Circuits Syst. II**, vol. 62, (2015), no. 11, pp. 1088–1092.



ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad: İbrahim IŞIK

Doğum Yeri ve Tarihi: Şanlıurfa/1987

Adres: İnönü Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü, 44280, Malatya

E-Posta: ibrahim.isik@inonu.edu.tr

Lisans: Gaziantep Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Elektrik-Elektronik Mühendisliği (2012)

Yüksek Lisans: İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü (2014)

Mesleki Deneyim: 2012-2019 (Araştırma Görevlisi)

Yayın Listesi:

SCI kapsamındaki makaleler:

- 1- M. E. Tağluk, **I. Isik**, “Communication in Nano Devices: Electronic Based Biophysical Model of a Neuron”, Nano Communication Networks, vol.19, pp. 134-147, 2019.

Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

- 1- **I. Isik**, M. E. Tağluk, “Fpga Tabanlı Dijital Haberleşme Sistemlerinin System Generator Aracı İle Analizi”, Selcuk Univ. J. Eng. Sci. Tech., v.6, n.2, pp. 255-265, 2018.

Uluslararası hakemli dergilerde (Alan İndexli) yayımlanan makaleler:

- 1- S. E. Hamamcı, **I. Isik**, ‘Stabilization of Switched Systems Using Only A Single Fractional Order PI Controller’, Balkan Journal of Electrical & Computer Engineering, Vol.2, No.3, 2014.

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler:

- 1- **I. Isik.**, M. E. Tagluk, “Comparison of HDL Coder and System Generator Tools in terms of QPSK Analysis”, 2nd International Conference on Artificial Intelligence and Data Processing (IDAP17), Malatya, Eylül 2017.
- 2- **I. Isik.**, H. B. Yilmaz, M. E. Tagluk, “A Preliminary Investigation of Receiver Models in Molecular Communication via Diffusion”, 2nd International

Conference on Artificial Intelligence and Data Processing (IDAP17), Malatya, Eylül 2017.

- 3- E. Isik., **I. Isik**, “Fpga Based Analysis Methods in TL and OSL Studies”, 2nd International Energy and Engineering Conference, Gaziantep, Ekim 2017.
- 4- **I. Isik**, M. E Tagluk, “Analysis Methods in Molecular Communication via Diffusion”, 2nd International Energy and Engineering Conference, Gaziantep, Ekim 2017.
- 5- **I. Isik**, E. Isik, “Analysis of Receptor Models in Molecular Communication via Diffusion”, 2nd International Conference on Advanced Engineering Technologies, ICADET 2017, Bayburt, 2017.

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler:

- 1- S. E. Hamamcı, V. Gögebakan, **İ. Işık**, ‘Kaos Türetim Yöntemi ile Yeni bir Kaotik Sistem’, Sinyal İşleme ve İletişim Uygulamaları Kurultayı (SIU’15), İnönü Üniversitesi, Malatya, 16-19 Mayıs 2015.
- 2- S. E. Hamamcı, M. Köksal, V. Gögebakan, **İ. Işık**, ‘Bozucu Model Yöntemi ile Çok Girişli-Çok Çıkışlı Sistemlerin Kontrolü’, Otomatik Kontrol Ulusal Toplantısı (TOK’14), Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli, 11-13 Eylül 2014.
- 3- H.Z. Alisoy, G.T. Alisoy, C. Keleş, F. N. Deniz, **İ. Işık**, Y. İçel, ‘Darbe Generatörünün Maksimum Enerjisi Hakkında Varyasyonel Problem’, Otomatik Kontrol Ulusal Toplantısı (TOK’13), İnönü Üniversitesi, Malatya, 25-27 Eylül 2013.
- 4- **İ. Işık**, S. E. Hamamcı, ‘Anahtarlama Sistemleri Kararlı Yapan PI Kontrolör Setinin Hesabı’ Otomatik Kontrol Ulusal Toplantısı (TOK’13), İnönü Üniversitesi, Malatya, 25-27 Eylül 2013.

Projeler

- 1- 2016-2017: “Alanda programlanabilir kapı dizileri (FPGA) kullanarak bir sayısal haberleşme sistem tasarımı ve analizi”, Tübitak 1002 - Hızlı Destek Programı.

Proje No: 115E663

Bütçe: 23.000,00

Projedeki Görevi: Yürütücü

2- 2018-2019: “Difüzyon Tabanlı Nano Ağlarda Moleküler Haberleşmenin Modellemesi”, BAP Normal Araştırma Projesi.

Proje No: FBA-2018-1013

Bütçe: 26.000,00

Projedeki Görevi: Araştırmacı

3- 2019-2020: “Difüzyon Tabanlı Nano Ağlarda Amyloid Beta'nın Moleküler Haberleşme Üzerindeki Etkisinin Analizi”, BAP Lisansüstü Projesi.

Proje No: FDK-2019-1359

Bütçe: 6.000,00

Projedeki Görevi: Araştırmacı

