

# Mastergrads prosjekt for Marte Julie Sætra i Computational Physics: Mekanismer bak Calcium-spikes i LGN internevroner i hjernen.

Vegledere: Gaute Einevoll (M) UMB og FI@UiO, Marianne Fyhn (M) IBV@UiO, og Morten Hjorth-Jensen (H), FI@UiO.

## Introduksjon

Internevronet i LGN (LGN står for Lateral geniculate nucleus, en del av synsthalamus i hjernen) genererer en type respons som kalles *bursts*. Et *burst* er en serie med tettkommende aksjonspotensialer (se Fig. 1A nedenfor). I Fig. 1A ble et burst framprovosert gjennom å injisere en kort (10 ms), sterk strømpuls inn i soma til et internevron. Som figuren viser, varte responsen ('burstet') mye lenger (100 ms) enn injeksjonen, noe som tyder på at en relativt treg aktiv mekanisme var involvert. Man kan se denne mekanismen i isolasjon i kurven under (fortsett Fig. 1A). Der vises det samme eksperimentet, men i dette tilfellet ble virkningsspotensialene (action potentials, heretter AP) blokkerte med et stoff som heter TTX. Humpen man kan se etter stimulus-stans, kalles en 'Ca-spike', fordi den er generert av Ca-kanaler. Ca-spike amplituden overskrider ofte fyringsterskelen for APer, slik at disse burstene av APer, vanligvis ligger på toppen av Ca-spikes.

Internevronet i LGN har (minst) to typer ulike Ca-kanaler, som kalles *T*-type og *L*-type Ca-kanaler [6]. I nesten alle artikler der det er skrevet om 'bursts' i internevronene, hevdes det at det er *T*-kanalene som ligger bak, se for eksempel referansen [7, 8, 11, 2]. Modelleringen gjort av Hanes *et al* [4] gir tilsvarende resultat. De få unntakene som er dokumentert finnes i artikkelen til Acuna-Goycholea *et al* [1]. Figur 1A er henta derfra. Der viste man at burstet kunne elimineres gjennom å tilføre et stoff som heter Nimodipine (grå linje i Fig. 1A viser en tilnærma passiv respons p input). Nimodipin er et stoff som brukes for å blokkere *L*-kanaler. Siden nimodipin eliminerte Ca-spiken, kan en tolke eksperimentet at spiken er mediert av *L*-kanaler.

Det finnes i den eksperimentelle litteraturen indikasjoner på at både *T*- og *L*-kanaler er involvert i å lage Ca-spikes i internevroner. Vi kan tenke oss at de to kanaltypene kan ha en viss funksjonell overlapp. Dette mastergradsprosjektet starter med først å kartlegge rollene til de to respektive kanaltypene i generering av Ca-spikes.

Prosjektet starter med en forenkla modell, som kun inneholder de to aktuelle kanaltypene (*T*-kanaler og *L*-kanaler), i tillegg til den tradisjonelle passive strømmen (lekkasjestrømmen). Den første delen går da ut på å dokumentere hvordan de to ulike ionekanalene påvirker/kan påvirke modellresponsen til en kort strøminjeksjon. En veit ikke på forhånd hvor mye det er av de respektive ionekanalene. Dette er parametere som skal varieres. I modellen kan vi variere:

- Tettheten (mengden) av de respektive kanaltypene.

- Hvilepotensialet til nevronet (manipuleres gjennom lekkasjestrømmen)
- Evt. strøminjeksjonen (amplitude og varighet).

Noen spørsmål som en kan besvare er

- Hvilke aspekter av Ca-spikes påvirkes av de respektive kanaltypene? F.eks. kan det være slik at *T*-kanalene påvirker amplituden, mens *L*-kanalene drar ut varigheten til en Ca-spike?
- Hvordan avhenger funnene over av nevronets hvilepotensial? Aktivering av kanalene er sterkt spenningsavhengig, og nevronets hvilepotensial vil være en avgjørende faktor. Dette kan variere fra  $-70$  mV til  $-60$  mV mellom ulike internevroner. Er det f.eks. slik at *T*-kanaler er viktige for responsen om nevronet hviler på  $-70$  mV, mens *L*-kanaler tar over i nevroner som hviler på  $-60$  mV?

Det endelige målet er å bruke ekseperimentelle data sammen med stokastiske optimerings verktøy for å kunne definere en mer realistisk modell ved å bygge på Halnes *et al* sitt arbeid [4].

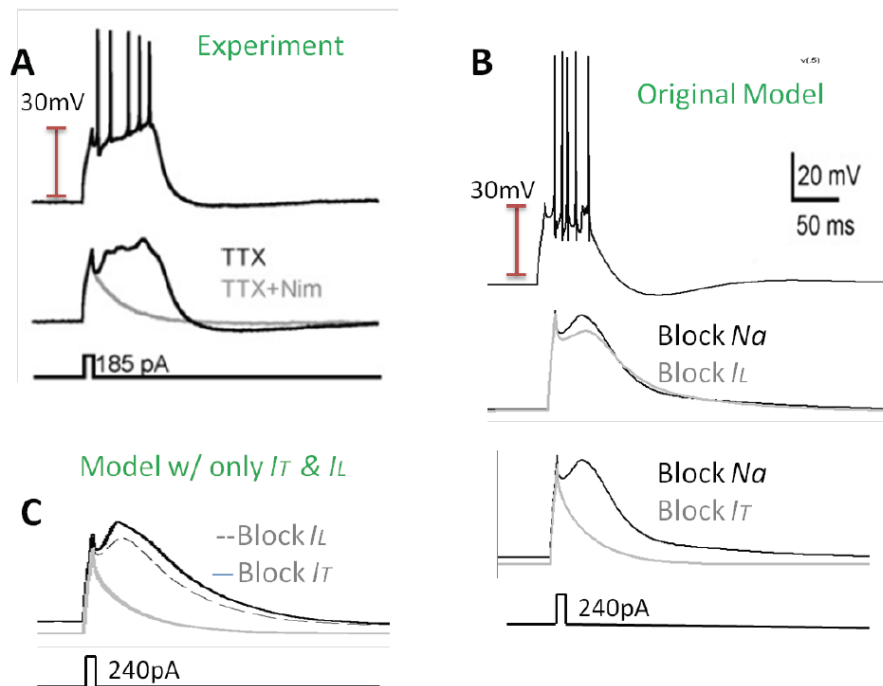


Figure 1: Calcium spikes i dLGN INs. Fra referanse [1].

## Modellering og prosjekt

Simuleringene i Fig. 1B viser noen preliminare simuleringer fra Halnes *et al* sitt arbeid [4]. Modellen gis en strøminjeksjon på 240 pA, og får en respons som likner eksperimentet i Fig. 1A. Strøminjeksjonen som måtte til var noe høyere enn i eksperimentet (180 pA), men siden membranresistansen varierer mellom nevroner, er ikke dette noe å henge seg opp i. Figur 1C viser den samme simuleringen i en forenklet modell. Der er alle ionekanaltyper bortsett fra *T*-kanalene og *L*-kanalene fjerna. I denne forenkla modellen har Ca-spiken lengre varighet enn i originalen. Dette er fordi originalen inneholder mekanismer som avbryter Ca-spiken noe tidligere, og tvinger nevronet tilbake mot hvilepotensialet. Kvalitativt sett, gir den forenkla modellen likevel ganske greie resultater. I denne oppgava vil den brukes som utgangspunkt for å studere Ca-spikes.

For å kunne reproducere [4] og anvende stokastiske optimeringsverktøy, er første steg å anvende de stokastiske optimeringsverktøya på den enkle modellen beskrevet ovafor. For å nå dette, vil modellkonstruksjonen inneholde følgende steg:

1. Et utgangspunkt kan være en standard implementering av Hodgkin-Huxley (HH) modellen.
2. Vi bytter ut Na og K-kanalene i HH-modellen, med tilsvarende beskrivelser for *T*- og *L*-kanaler. Disse kanalene er beskrevet med den samme formalismen som HH-kanalene. *T*- og *L*-kanalene vil bli de eneste komponentene i modellen som er direkte basert på internevronet, og kan tas fra internevronmodellen [4].
3. En kan justere passivt reverseringspotensial for å få riktig hvilepotensial i cella (f.eks. -63 mV) eller justere membranresistans for å få noenlunde rimelige responser på strøminjeksjon. For eksempel bør et kontinuerlig stimulus på rundt 60 pA føre til at nevronet legger seg på omtrent 40mV i steady state. Når det gjelder tetthetene av *T*- og *L*-kanaler kan vi begynne med verdiene fra [4].
4. Vi simulerer eksperimentet i Fig. 1A (dvs. bruker samme input til soma).
5. Vi varierer tetthetene av *L*- og *T*-kanaler og kartlegger hvordan responsen avhenger av disse.
6. Vi gjentar simuleringene for noen ulike hvilepotensialer i cellen. Dette er fordi aktiveringen av de respektive ionekanalene er sterkt spenningsavhengig, og kan avhenge av hvilket potensial nevronet hviler på. Hvilepotensialet varierer mellom internevroner (og prosesseringstilstand i Thalamus).

Det endelige målet er å lage en parametrisering basert på en stokastisk optimering ved hjelp av for eksempel Pounders verktøyet utvikla ved Argonne National laboratory [12].

## Milepæler

- Vårsemesteret 2015: Eksamener i PHY388 (UMB), FYS4460 og spesialpensum i Computational Life Science. Starte arbeid med den enkle modellen og studier av optimeringsverktøy.
- Høstsemester 2015: arbeid med oppgave og utvidelse til full modell. Innhentning av eventuelle eksperimentelle data. Optimering av parametre.
- Vårsemester 2016: Fortsettelse av arbeidet med oppgava samt ferdigstilling og innlevering 1 juni 2016.

## References

- [1] Acuna-Goycholea C, Brenowitz SD, Regehr WG (2008) Active dendritic conductances dynamically regulate GABA release from thalamic interneurons. *Neuron* 57: 420-31.
- [2] Broicher T, Kanyshkova T, Landgraf P, Rankovic V, Meuth, P et al. (2007) Specific expression of low-voltage-activated calcium channel isoforms and splice variants in thalamic local circuit interneurons. *Mol Cell Neurosci* 36: 132-145.
- [3] Budde T, Munsch T, Pape HC (1998) Distribution of L-type calcium channels in rat thalamic neurones. *Eur J Neurosci* 10: 586-597.
- [4] Hanes G, Augustinaite S, Heggelund P, Einevoll GT, Migliore M (2011). A Multi-Compartment Model for Interneurons in the Dorsal Lateral Geniculate Nucleus. *PLoS Comp. Biol.* 7:e1002160-
- [5] Hodgkin AL, Huxley AF (1952) A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol Lond* 117: 500-544.
- [6] Munsch T, Budde T, Pape HC (1997) Voltage-activated intracellular calcium transients in thalamic relay cells and interneurons. *Neuroreport* 8: 2411-2418.
- [7] Pape HC, Budde T, Mager R, Kisvarday ZF (1994) Prevention of Ca<sup>2+</sup>-mediated action potentials in GABAergic local circuit neurones of rat thalamus by a transient K<sup>+</sup> current. *J Physiol* 478: 403-422.
- [8] Pape HC, McCormick DA (1995) Electrophysiological and pharmacological properties of interneurons in the cat dorsal lateral geniculate nucleus. *Neuroscience* 68: 1105-1125.
- [9] Pape HC, Munsch T, Budde T (2004) Novel vistas of calcium-mediated signalling in the thalamus. *Pflügers Arch* 448: 131-138.

- [10] Zhelay TI (2005). Effects of Nitrendipine and Nimodipine on Low-Threshold  $\text{Ca}^{2+}$  Channels in Thalamic Neurons of the Rat. *Neurophysiology* 37, 2005.
- [11] Zhu JJ, Uhlich DJ, Lytton WW (1999) Burst firing in identified rat geniculate interneurons. *Neuroscience* 91: 1445-60.
- [12] Wild SM, Sarich J, Schunck N, preprint ArXiv/1406.5964 (2014).