

NeuronGlia: Mathematische Modellierung des Wechselspiels zwischen Neuronen und Gliazellen



Fraunhofer

Institut
Techno- und
Wirtschaftsmathematik



Fraunhofer

CHALMERS
Research Centre
Industrial Mathematics

Joachim Almquist, Christian Salzig, Patrick Lang

Grunddaten

Projekt: **NeuronGlial** : Mathematische Modellierung des Wechselspiels zwischen Neuronen und Gliazellen

Projektbeginn: 01.05.2006

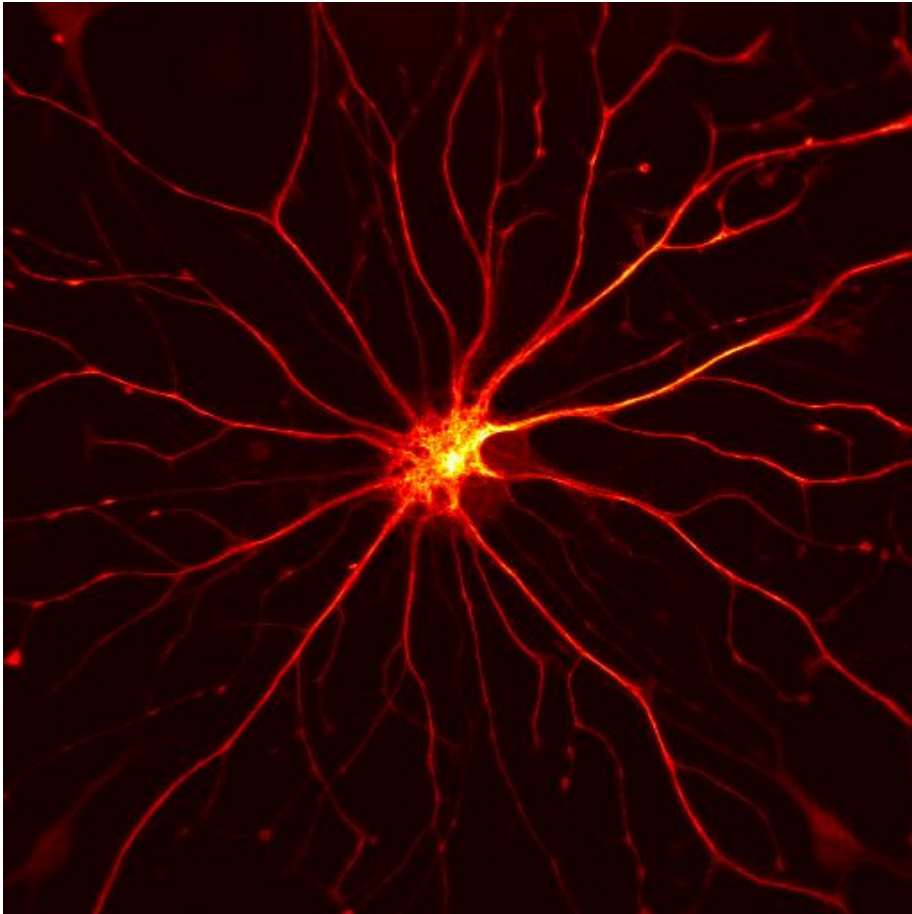
Beteiligte Personen:

Prof. Dr. D. Prätzel-Wolters	(TU Kaiserslautern, ITWM Kaiserslautern)
Dr. Patrick Lang	(ITWM Kaiserslautern)
Dipl. Math. Techn. Christian Salzig	(ITWM Kaiserslautern)
Dr. Mats Jirstrand	(Fraunhofer Chalmers Centre)
Dr. Henning Schmidt	(Fraunhofer Chalmers Centre)
MSc. Joachim Almquist	(Fraunhofer Chalmers Centre)
MSc. Nils Lämås	(Fraunhofer Chalmers Centre)

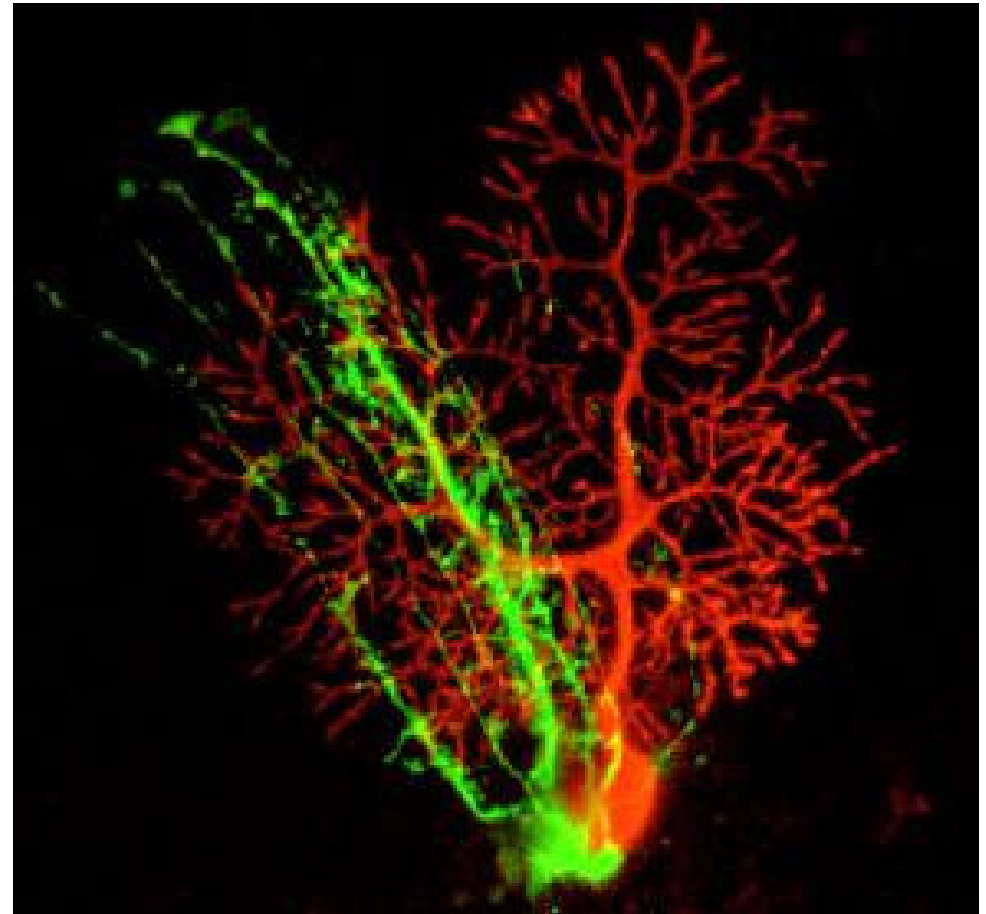
Kooperationspartner:

Prof. Dr. J. Deitmer	(TU Kaiserslautern)
Dr. Holger Becker	(TU Kaiserslautern)

Das Neuron-Gliazellen-Wechselspiel



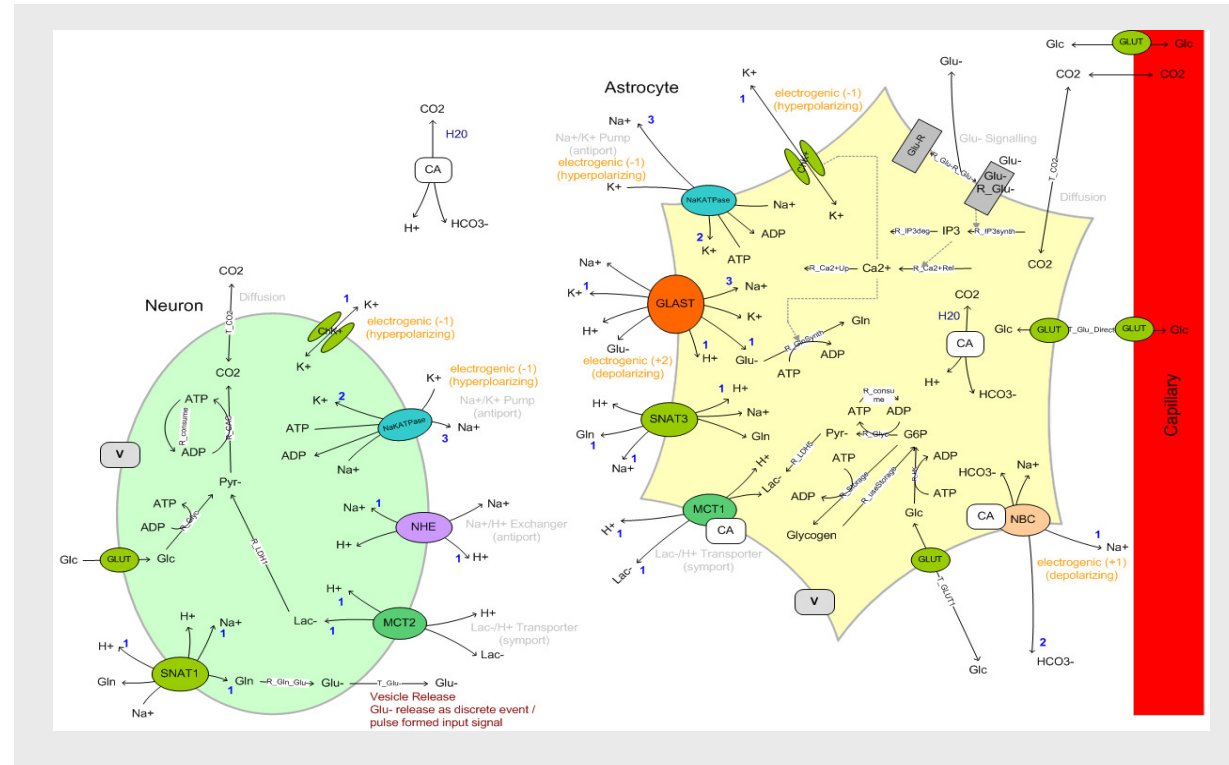
Cultured rat cerebellar astrocyte



Rat Purkinje neuron and Bergmann glial cell

Das Neuron-Gliazellen-Wechselspiel

- Gehirn größter Energieverbraucher
- 10 Gliazellen je Neuron (10^{12})
- Aufgaben der Gliazellen:
 - Recycling von Neurotransmittern
 - Energieversorgung der Neuronen
 - Fehlfunktionen führen beispielsweise zu Epilepsien



Analyse des Neuron-Gliazellen-Wechselspiels

- Durchführung von Experimenten im original NeuronGlia-System aus Komplexitätsgründen extrem schwierig
- Untersuchung von Hypothesen in Modellorganismen (Oocyten) mit konstanten Umgebungsbedingungen
- **Systembiologischer Simulationsansatz** erlaubt die Untersuchung komplexerer Szenarien:
 - Keine störenden externen Einflüsse
 - Versuche beliebig oft wiederholbar
 - Qualitative Untersuchungen

Projektziele

Vision:

Detailgetreues Simulationsmodell der Wechselwirkung zwischen Neuronen und Gliazellen

Teilziele:

- Identifikation und Modellierung der wichtigsten funktionalen Komponenten
- Untersuchung der Interaktion zwischen verschiedenen Membrantransportern
- Untersuchung der postulierten Kopplung zwischen Membrantransporter MCT und Protein Carbo Anhydrase

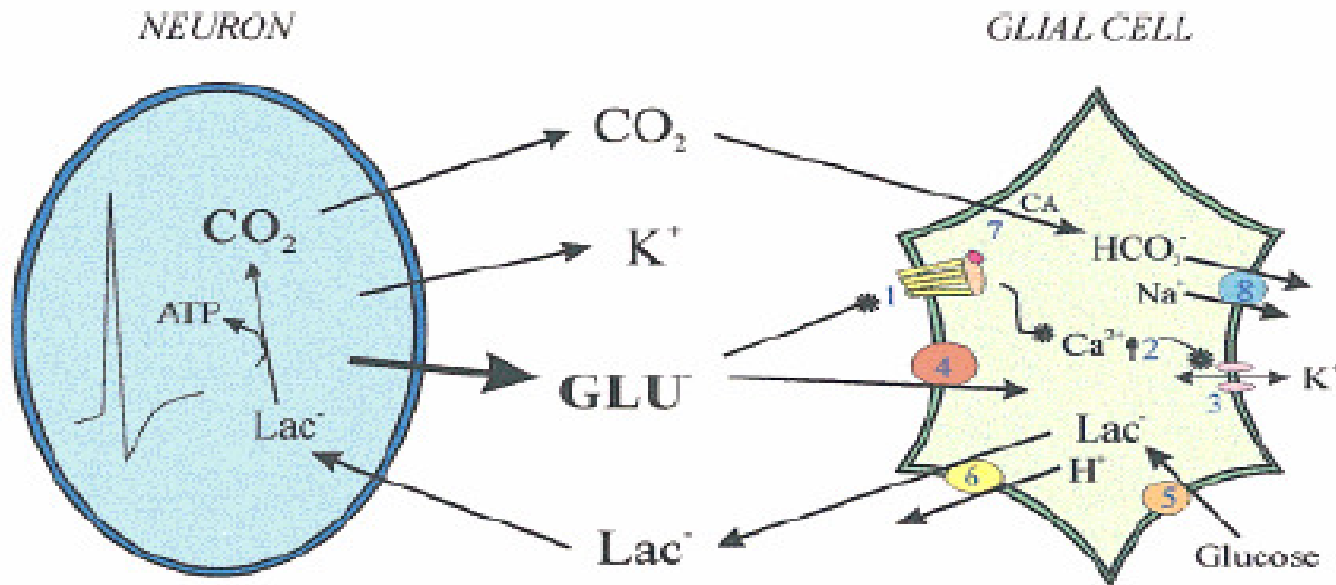


Fraunhofer Institut
Techno- und
Wirtschaftsmathematik



Fraunhofer **CHALMERS**
Research Centre
Industrial Mathematics

Das **reduzierte** Neuron-Gliazellen-Wechselspiel



- **Glutamat:**

- aktiviert metabotrope Rezeptoren
- führt zu Ca-Signaling
- öffnet Kalium-Kanäle
- Aufnahme über EAAT Transporter

- **Glukose** wird in Gliazellen zu Laktat umgewandelt

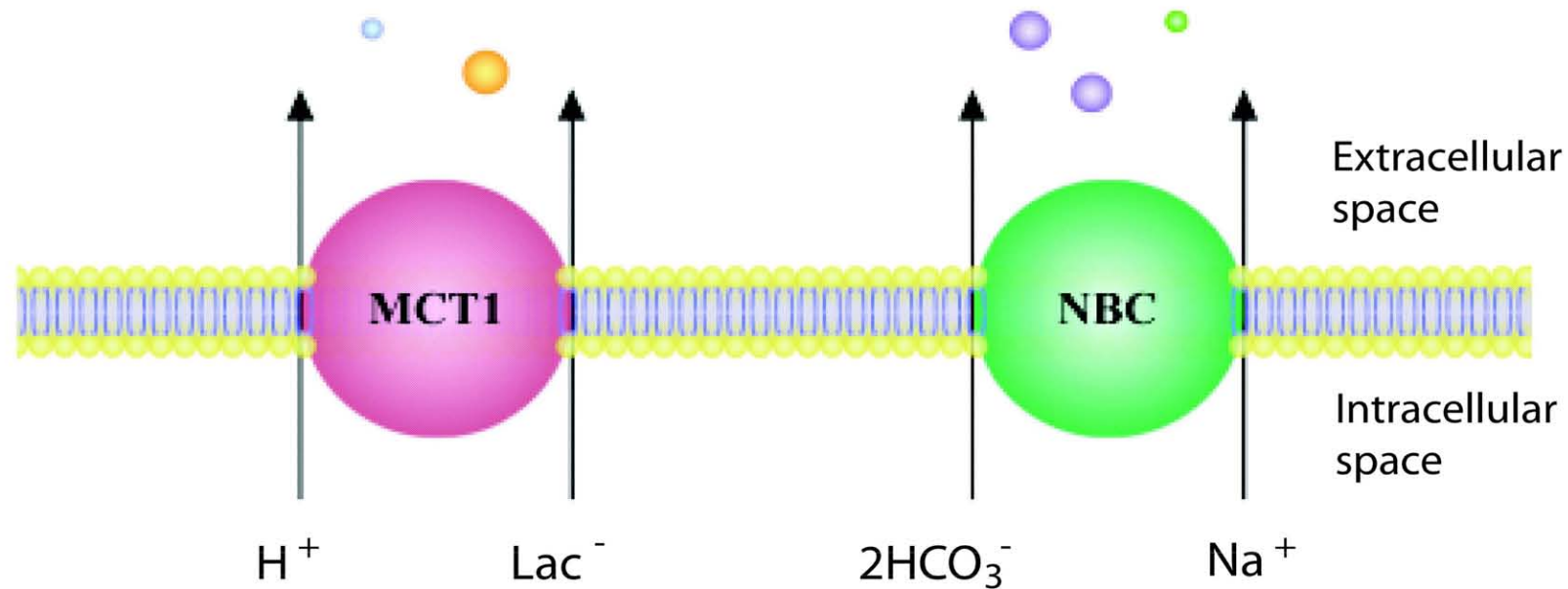
- **Laktat** wird mit Proton durch **MCT** aus der Zelle transportiert und im Zitronensäure-Zyklus in Energie umgesetzt

- Unterstützt durch **Carbon Anhydrase** wird CO_2 in Bicarbonat verwandelt und zusammen mit Na durch **NBC** aus Zelle transportiert

- Kooperation von MCT und NBC vereinfacht Sekretion von Laktat aus der Gliazelle (Proton-Gradient)

-> **Energieersparnis**

Zellmembrane und Membrantransporter



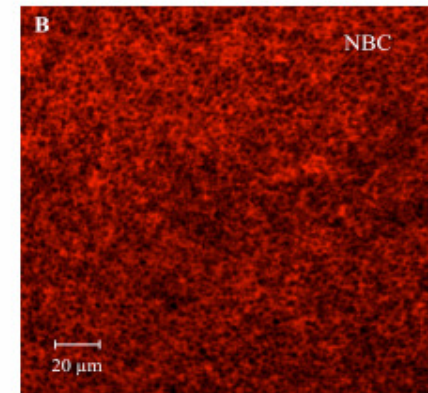
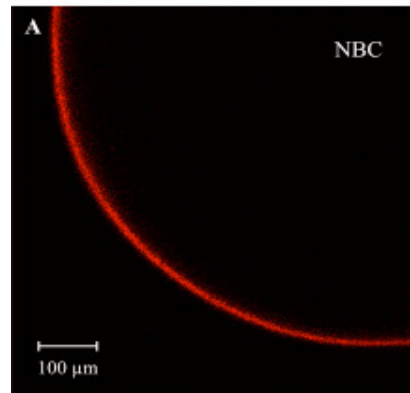
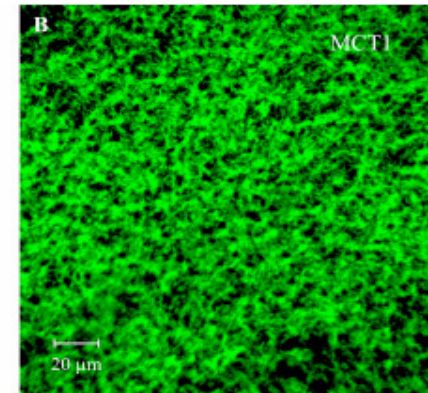
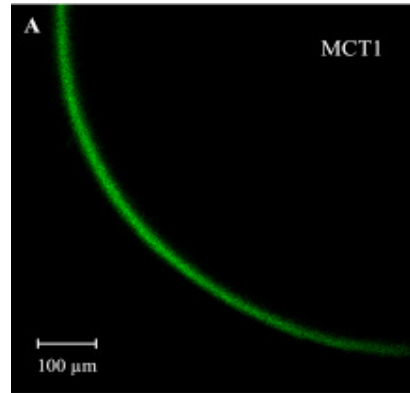
Das Oocyten-Modellsystem

- Komplettes Astrocyten-System für Untersuchungen zu komplex

- Eizelle des südafrikanischen Frosches *Xenopus Laevis* (Durchmesser ca. 1,2 mm)

- Einspritzen geklonter RNA führt zur Expressierung gewünschter Proteine NBC und MCT

- Lokalisierung der Proteine in der Membran



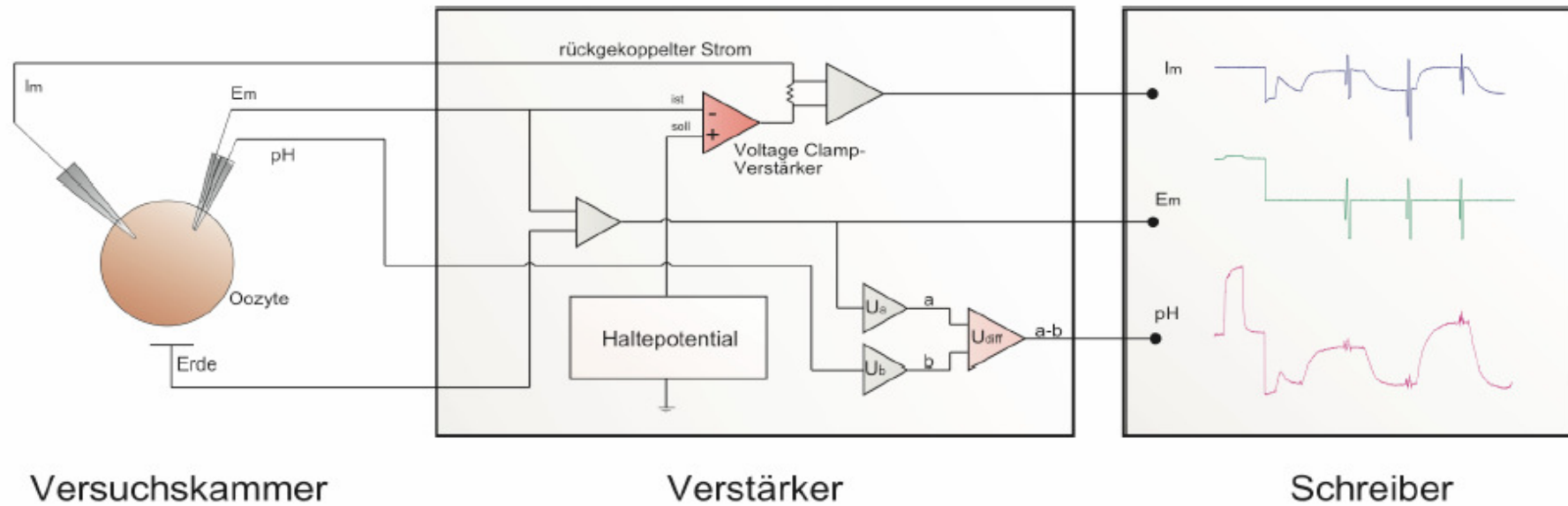
Fraunhofer Institut
Techno- und
Wirtschaftsmathematik



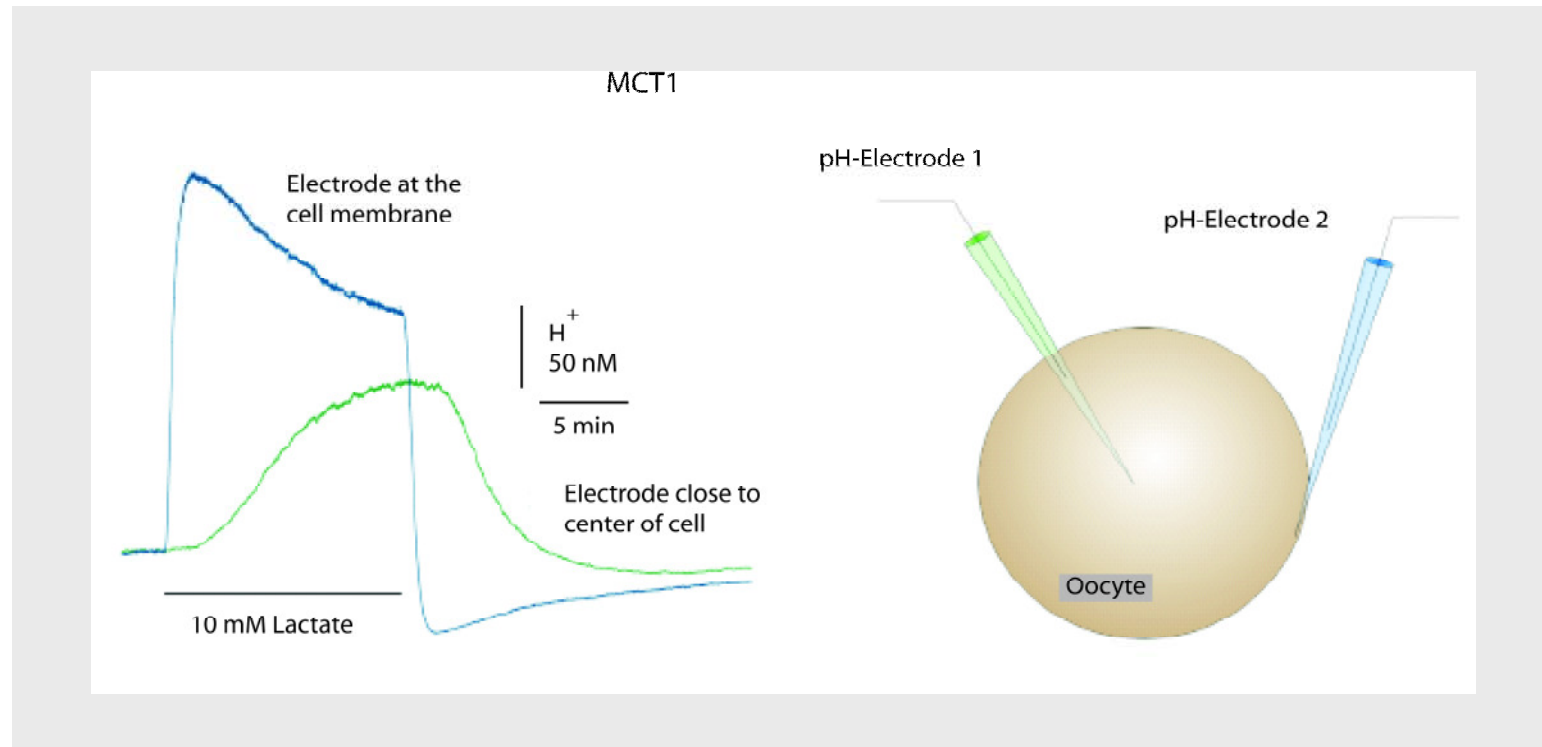
Fraunhofer CHALMERS
Research Centre
Industrial Mathematics

Messungen

- Stimuli über Umgebungslösung der Eizelle
- Ionenselektive Mikroelektroden zur Messung von H^+ , Na^+
- Voltage Clamping => konstante Spannung, Membranstrom



Elektrodenpositionierung



Problem: Messsignal von der Elektrodenpositionierung abhängig



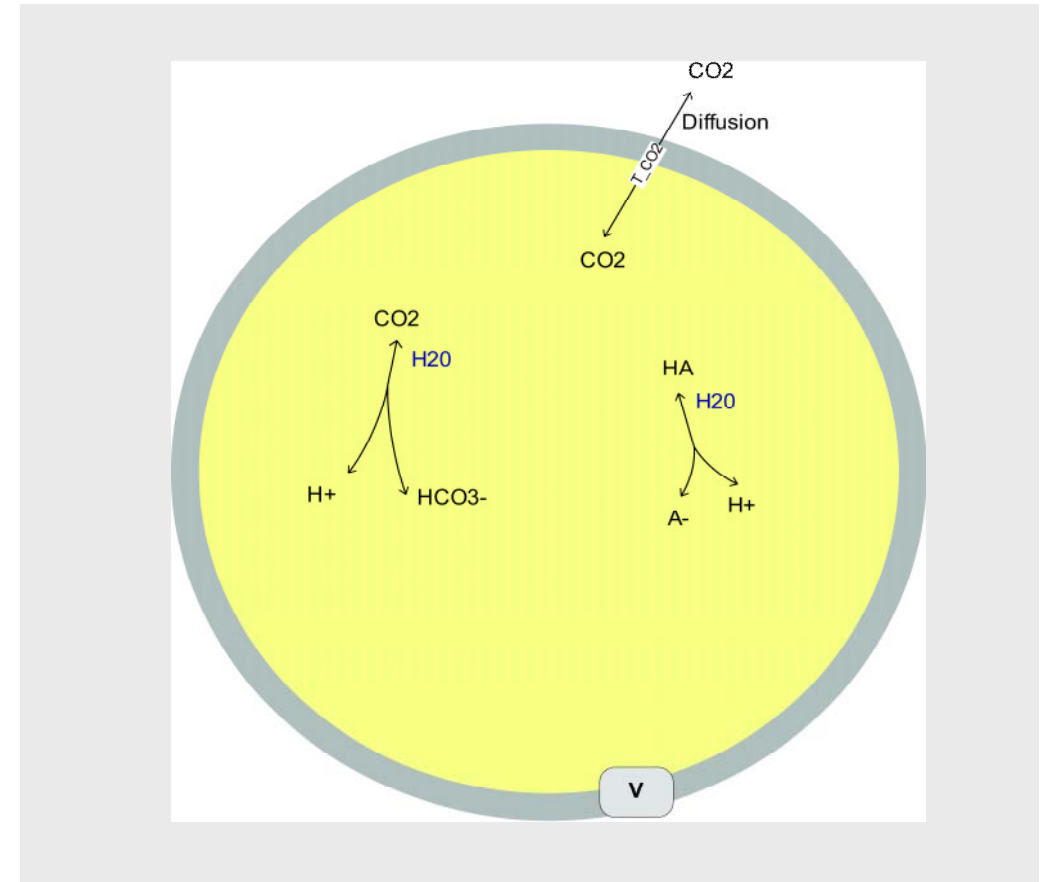
Fraunhofer
Institut
Techno- und
Wirtschaftsmathematik



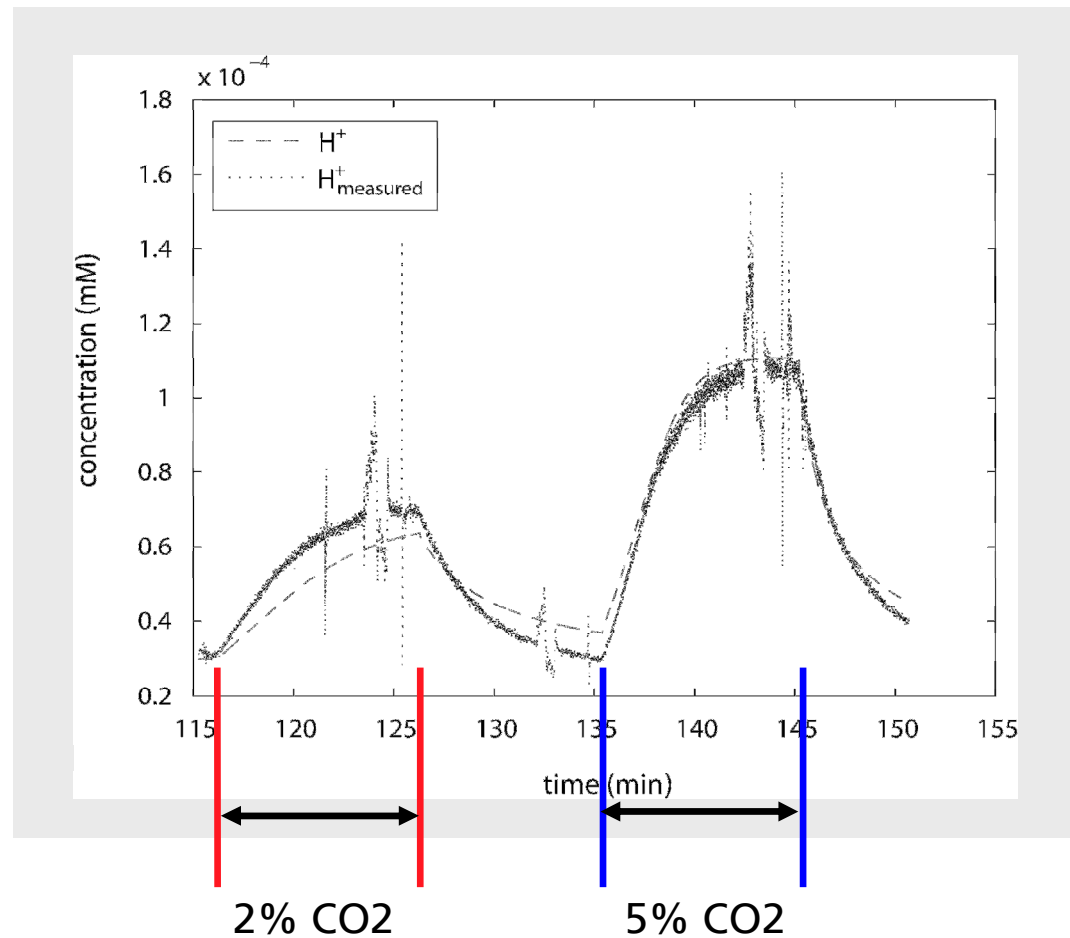
Fraunhofer
CHALMERS
Research Centre
Industrial Mathematics

Modellierung der **nativen** Oocyte

- Membrandiffusion
- Intrazelluläre Reaktionen
 - CO₂-Reaktion
 - Protonenpuffer
- Außerzellulärer Raum mit Spezies:
CO₂, HCO₃⁻, H⁺



Modellierung der **nativen** Oocyte



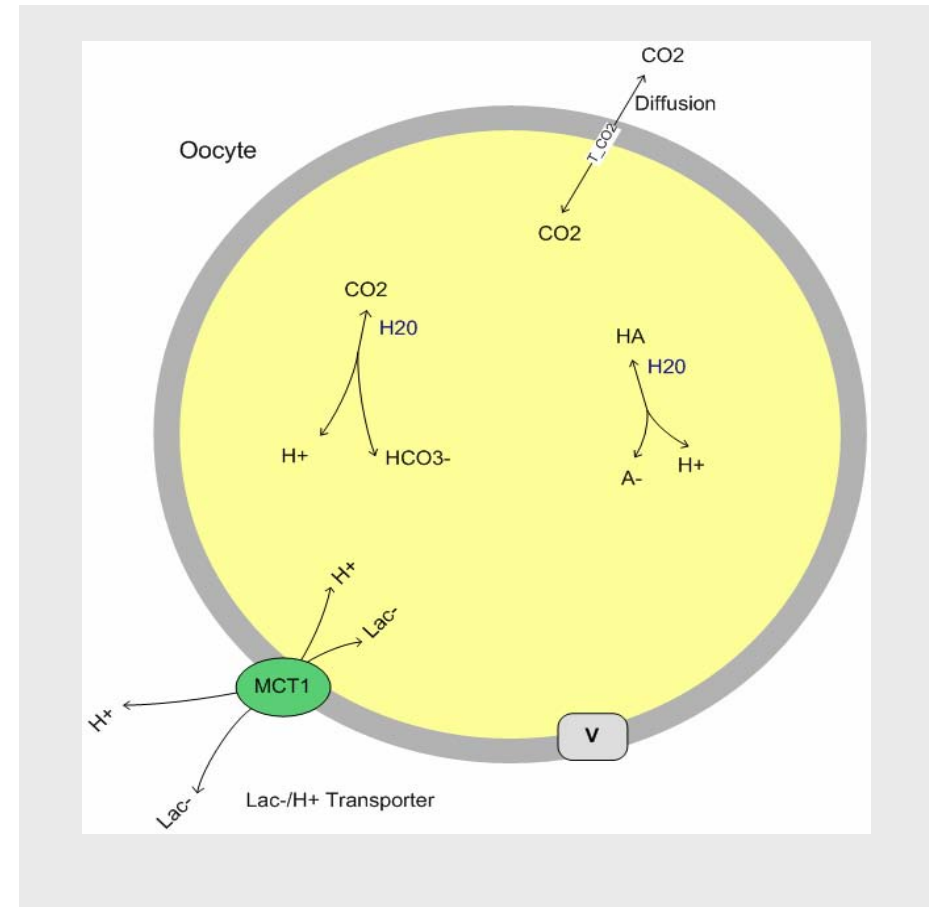
Modellierung des elektrisch neutralen MCT Transporters

Massenwirkungsgesetz:

$$T_{MCT} = k_{MCT} (H_o^+ Lac_o^- - H_i^+ Lac_i^-)$$

$$\frac{d}{dt} H_i^+ = \frac{T_{MCT}}{Vol}$$

$$\frac{d}{dt} Lac_i^- = \frac{T_{MCT}}{Vol}$$



Fraunhofer Institut
Techno- und
Wirtschaftsmathematik



Fraunhofer CHALMERS
Research Centre
Industrial Mathematics

Modellierung des elektrogenen NBC Transporters

Nernstgleichungen:

$$I_{NBC} = g_{NBC}(V_m - E_{NBC})$$

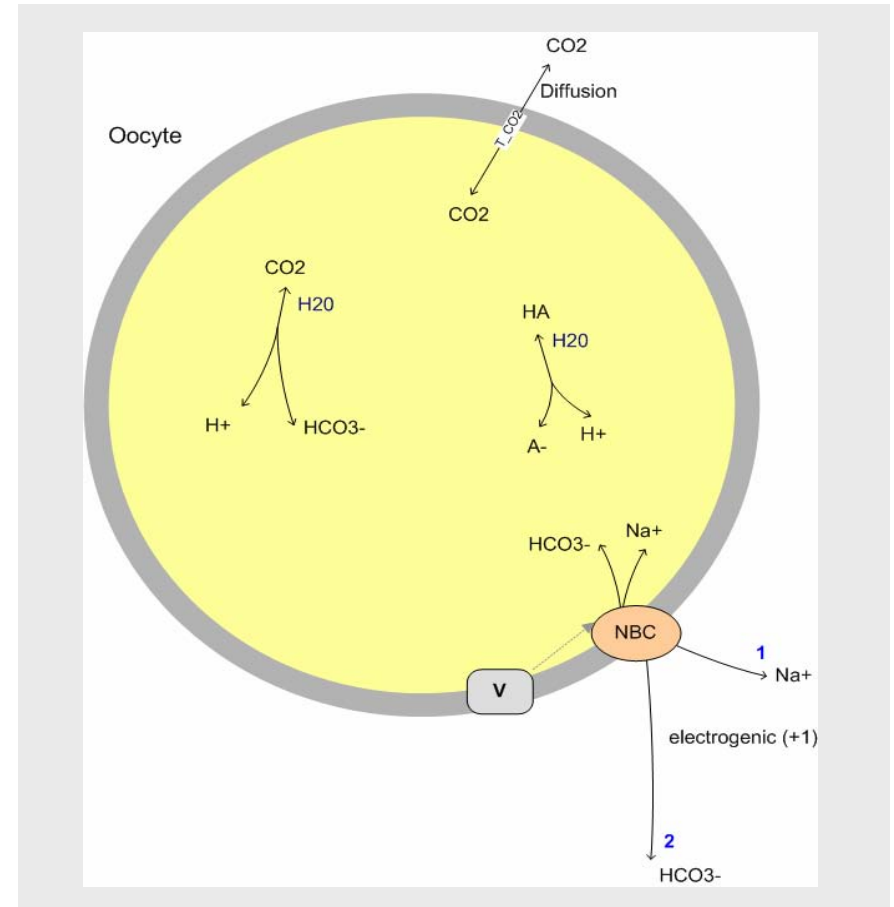
$$E_{NBC} = \frac{RT}{z_{NBC}F} \ln \left(\frac{Na_i^+ [HCO_{3i}^-]^2}{Na_o^+ [HCO_{3o}^-]^2} \right)$$

$$\nu_{NBC} = \frac{I_{NBC}}{z_{NBC}F} \eta$$

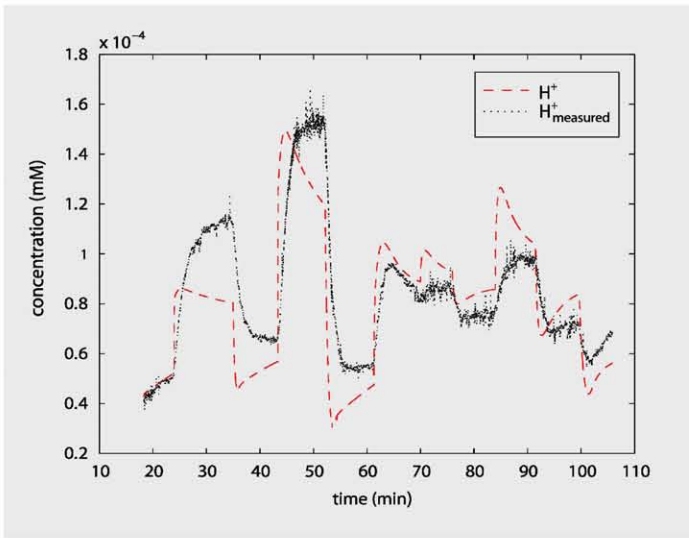
$$\nu_{Na^+} = \nu_{NBC}, \nu_{HCO_3^-} = 2 \nu_{NBC}$$

$$\frac{d}{dt} Na^+ = \frac{\nu_{NBC}}{Vol}$$

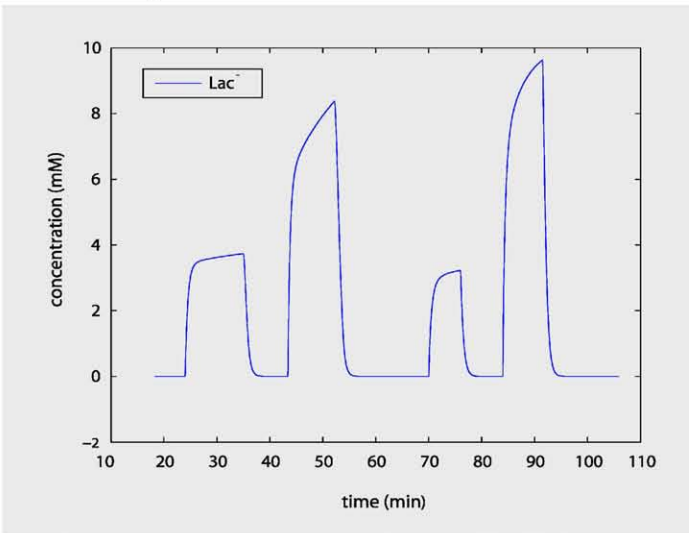
$$\frac{d}{dt} HCO_3^- = \frac{2\nu_{NBC}}{Vol}$$



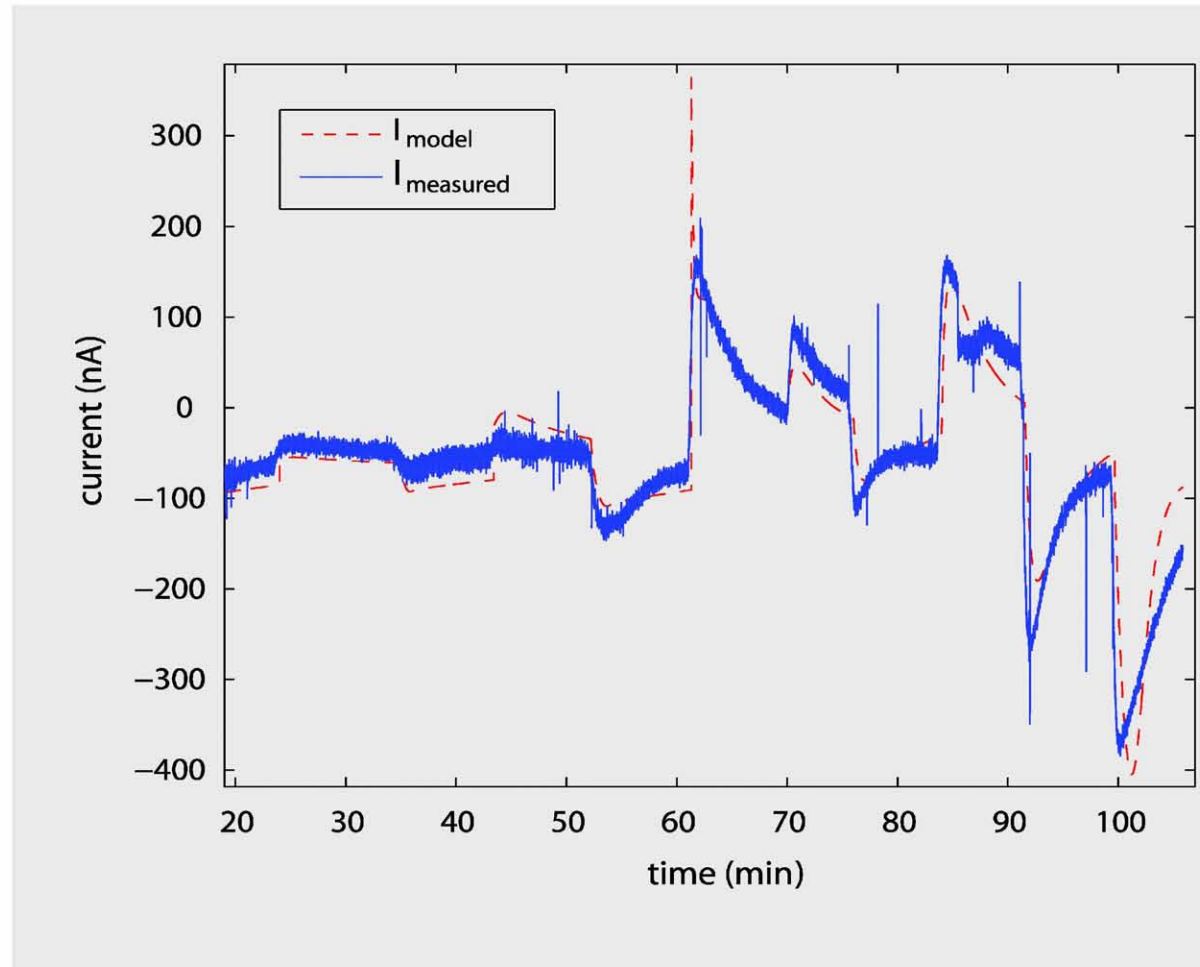
Simulation von MCT und NBC Transporter



pH-Konzentration



Laktatkonzentration

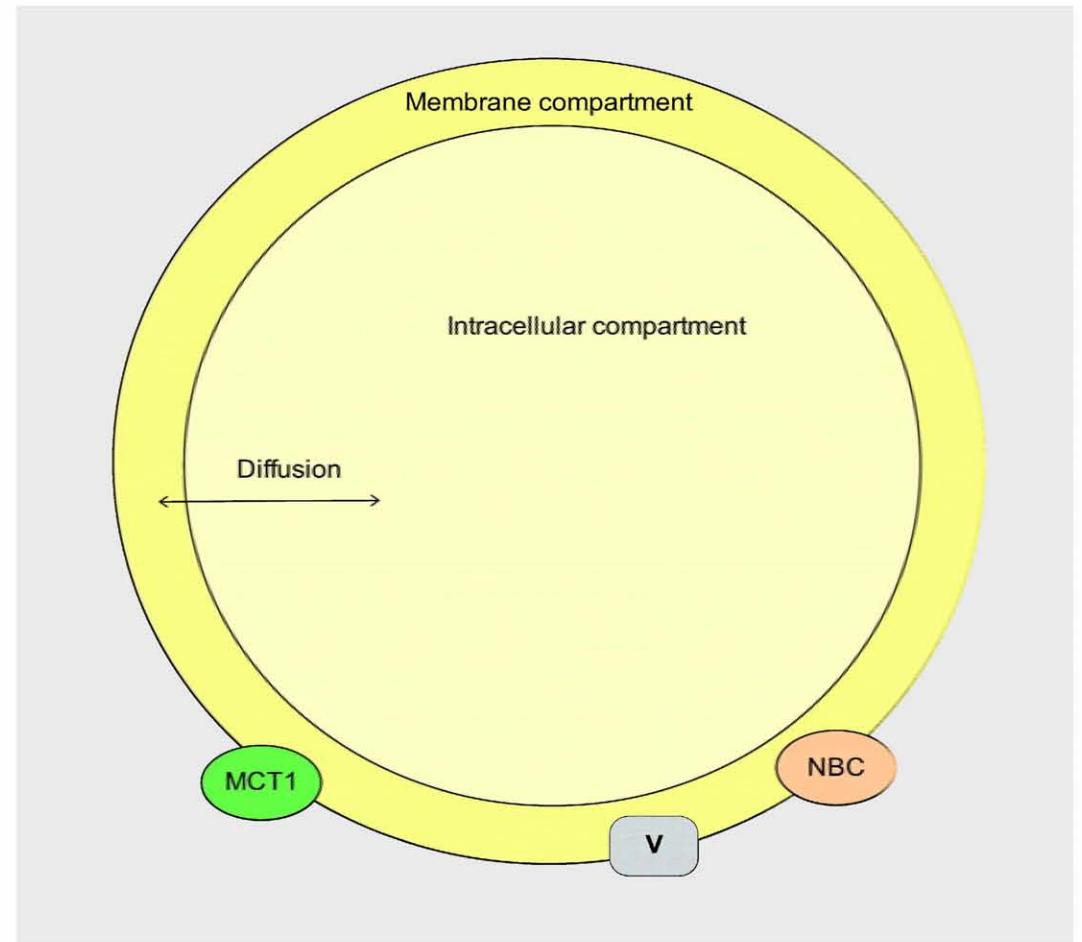


Membranstrom

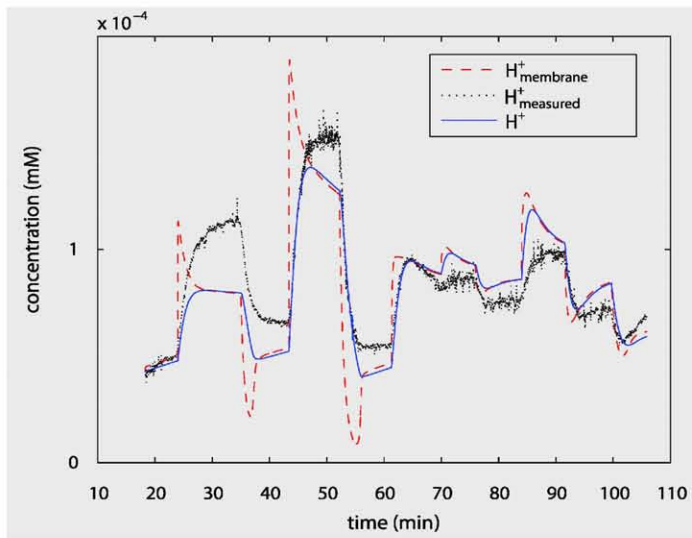
Modelle mit zwei Zellbereichen

Motivation:

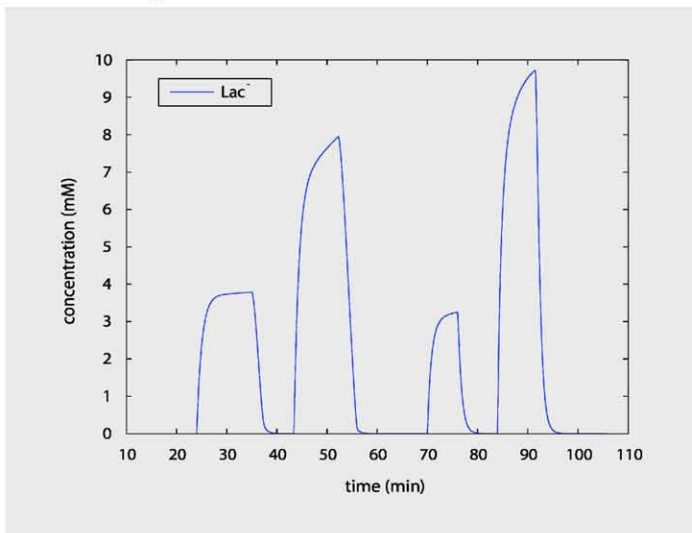
- Inhomogene Konzentrationsverläufe in der Zelle
- Einfluss der Elektrodenpositionierung
- Bereichsabhängig unterschiedliche Reaktionen und Reaktionsparameter



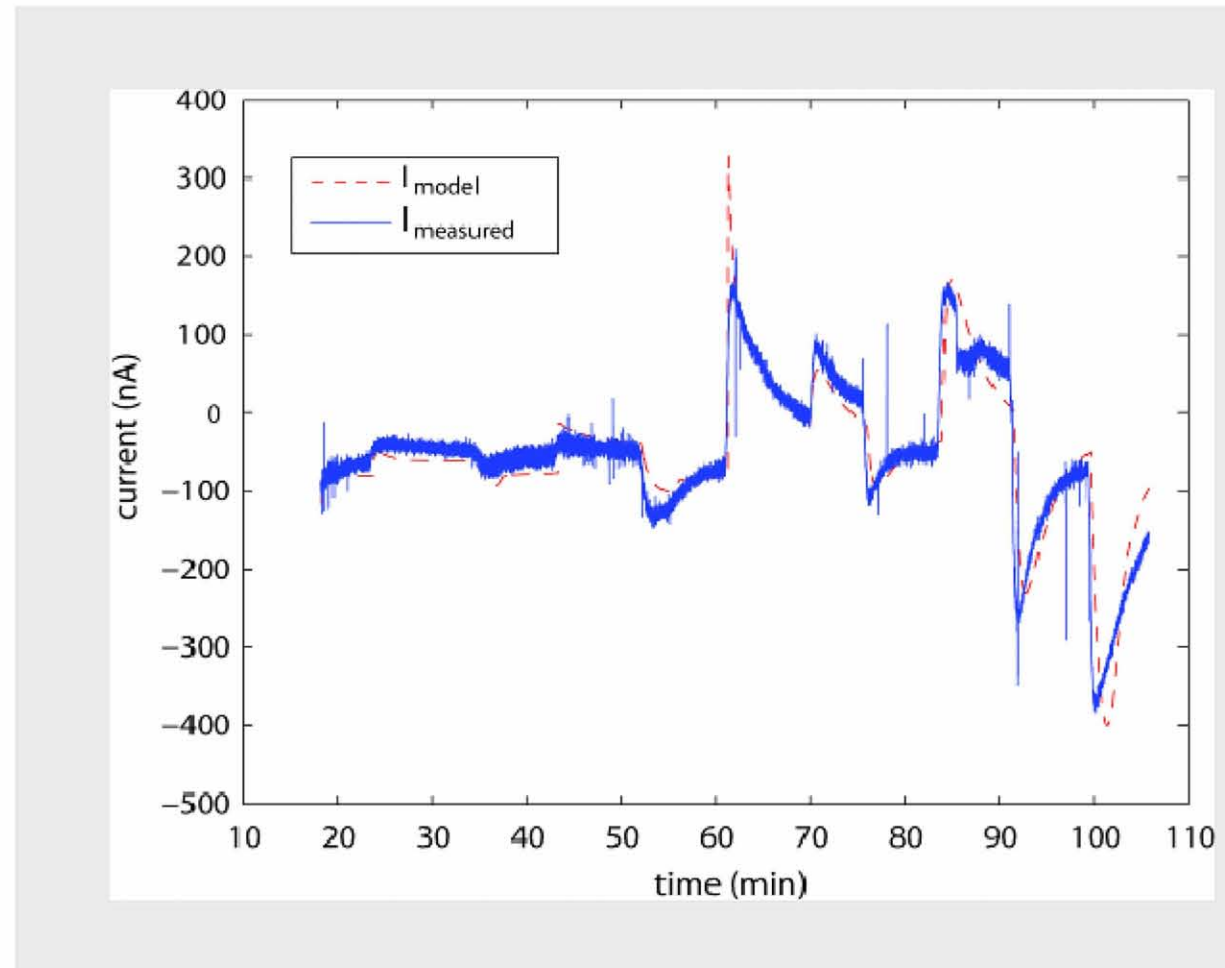
Simulation von MCT und NBC Transporter (2 Bereiche)



pH-Konzentration

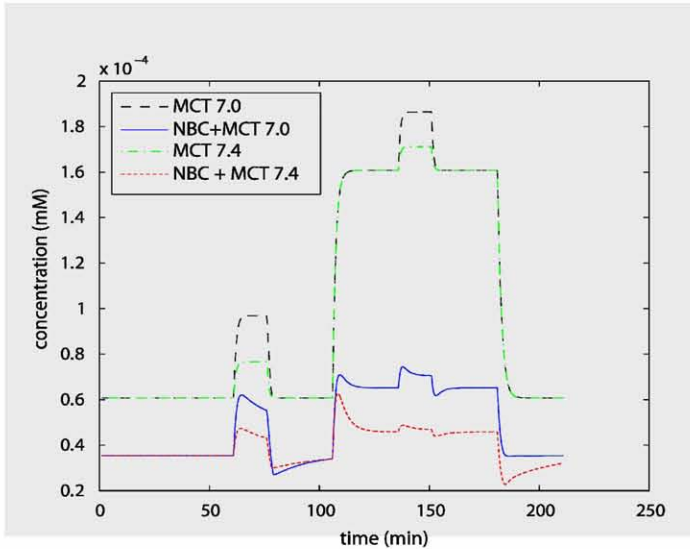


Laktatkonzentration

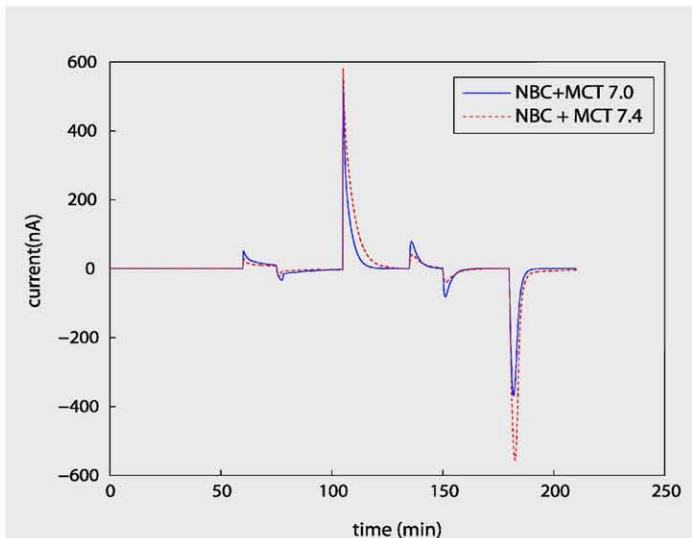


Membranstrom

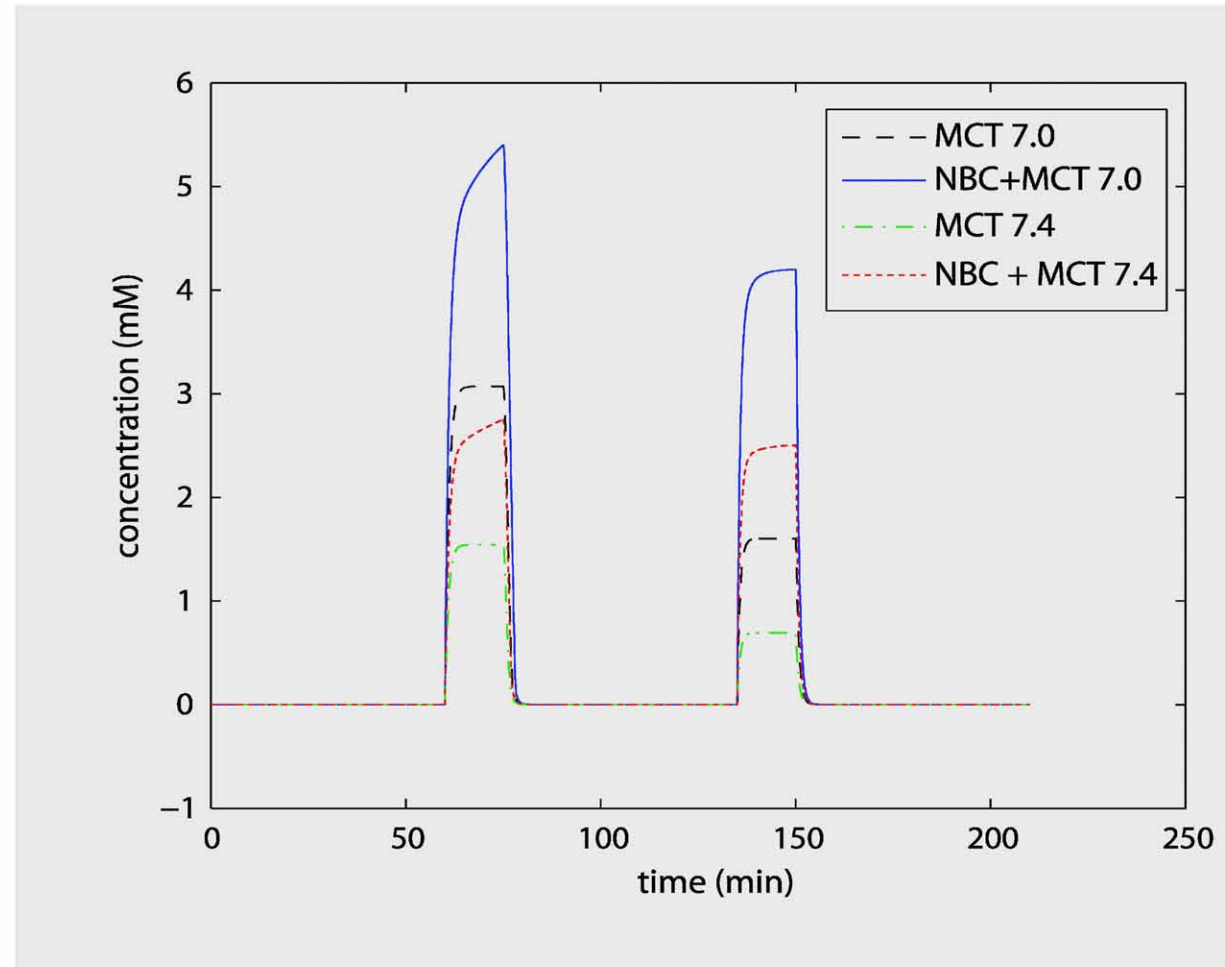
In Silico Experimente (Steigerung MCT-Aktivität durch NBC)



pH-Konzentration

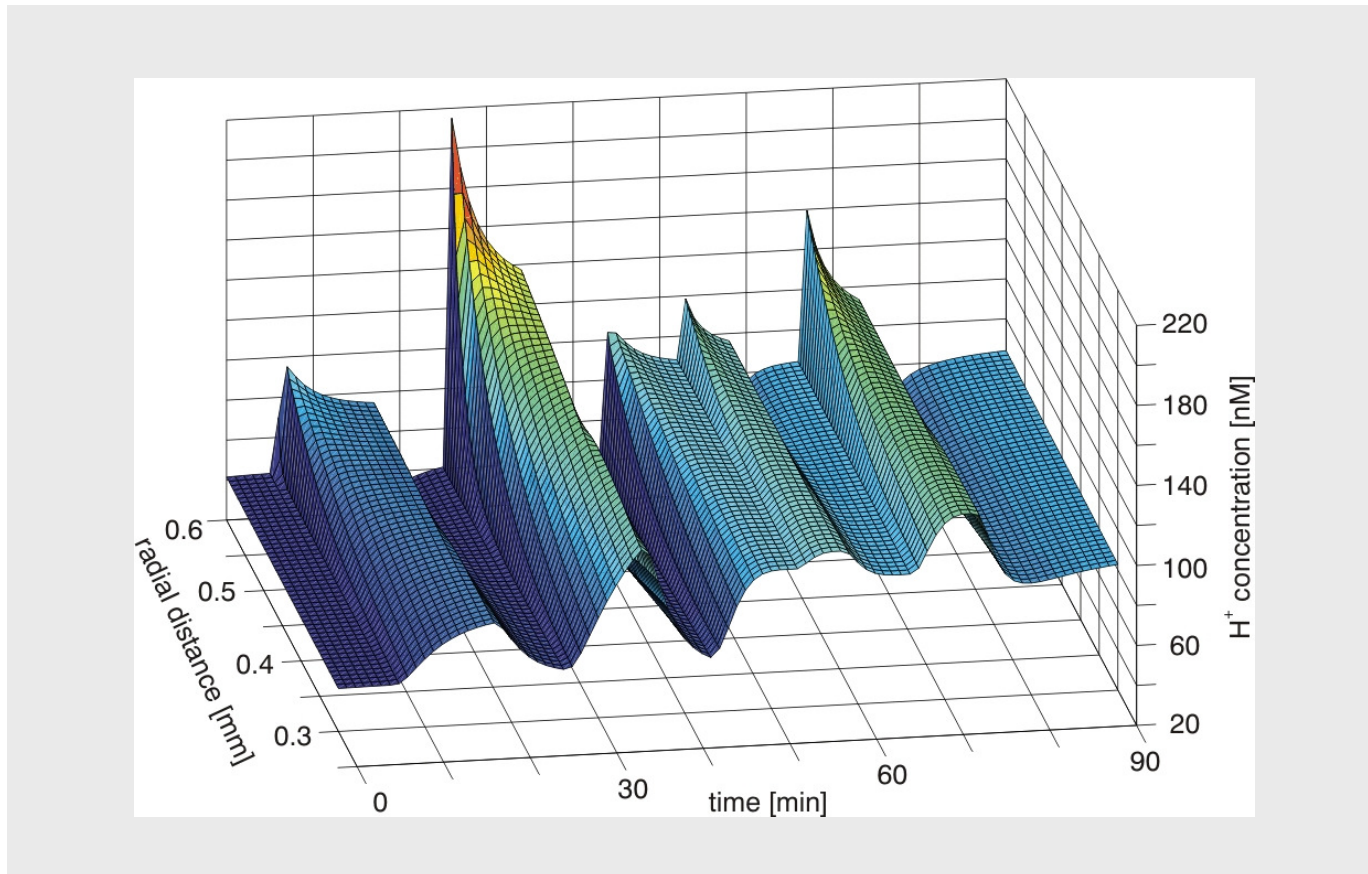


Membranstrom: NBC-Aktivität



Laktat-Konzentration: MCT-Aktivität

Ortsaufgelöste Simulation (PDE System)



Fraunhofer Institut
Techno- und
Wirtschaftsmathematik



Fraunhofer **CHALMERS**
Research Centre
Industrial Mathematics

Zusammenfassung

- ODE Modell bestehend aus CO_2 Diffusion durch die Membrane, intrazelluläre Puffersysteme, Applikationsprozess, und die NBC und MCT Membranentransporter
- Erweiterung auf zwei intrazelluläre Zellbereiche
- Eine große Ratenkonstante für den Hydrierungsprozess



ist der Schlüssel für gute Resultate. Realistisch ?

- Simulationen zeigen dass der NBC die Kapazität des MCT erhöht.
- Alternativer Modellierungszugang – das PDE Modell
- Interaktion zwischen MCT und CA



Fraunhofer
Institut
Techno- und
Wirtschaftsmathematik



Fraunhofer
CHALMERS
Research Centre
Industrial Mathematics

Ausblick

- Messungen:

- außerzelluläre Konzentrationen für besseres Verständnis des Applikationsprozesses
- Klemmen der Zellen auf initialen Potentialwert um Ausgleichsströme zu vermeiden

- Modellidentifikation/Parameterschätzung

- Alternative Schätzmethoden: Bayes-Ansatz, erweiterter Kalman-Filter
- Bestimmen von Konfidenzintervallen (Cramer-Rao-Bound, Fischer Informationsmatrix)

- Untersuchung der CA-Protonenshuttle-Hypothese

- Integration weiterer Transporter (SNAT, GLAST)

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !



Fraunhofer Institut
Techno- und
Wirtschaftsmathematik



Fraunhofer **CHALMERS**
Research Centre
Industrial Mathematics