

## بررسی اثر کانال BK در فرکانس آتش کردن سلول پورکنژ مخچه با استفاده از شبیه‌سازی کامپیوتری

سمیرا عباسی<sup>۱</sup>، دکتر امین مهنام<sup>۲</sup>، دکتر مهدی ادریسی<sup>۱</sup>، دکتر مهیار جان احمدی<sup>۳</sup>

### چکیده

**مقدمه:** کانال BK (Big Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channel) جزء کانال‌های پتاسیمی وابسته به کلسیم می‌باشد که نسبت به سایر کانال‌های این دسته دارای رسانایی بالاتری است. این کانال‌ها در غشای بسیاری از نورون‌ها از جمله سلول‌های پورکنژ مخچه وجود دارند. آزمایشات بسیاری به منظور بررسی نقش این کانال‌ها در فعالیت الکتریکی سلول پورکنژ انجام شده است. در این آزمایشات از ایبریوتوکسین استفاده شده است که مسدودکننده‌ی اختصاصی کانال BK می‌باشد، اما آزمایشات نتایج یکسانی برای اثر انسداد کانال BK در فرکانس فعالیت الکتریکی سلول پورکنژ گزارش نکرده‌اند. بنابراین در این تحقیق، از شبیه‌سازی کامپیوتری برای بررسی نقش کانال BK در فعالیت الکتریکی سلول پورکنژ استفاده شد.

**روش‌ها:** برای شبیه‌سازی سلول پورکنژ از دو مدل واقع‌گرای ارائه شده برای سلول پورکنژ استفاده شد که در یکی از این مدل‌ها درخت دندریتی در نظر گرفته نشد و در مدل دیگر درخت دندریتی سلول پورکنژ در نظر گرفته شد. شبیه‌سازی‌ها با استفاده از نرم‌افزار نورون نسخه‌ی ۷/۱ انجام شد.

**یافته‌ها:** شبیه‌سازی با استفاده از مدل تک قسمتی (بدون دندریت) نشان داد که انسداد کانال BK، فرکانس آتش کردن سلول پورکنژ را اندکی افزایش داد و فرکانس از ۴۰ به ۴۵ هرتز تغییر کرد. شبیه‌سازی با مدل چند قسمتی که علاوه بر سوما شامل دندریت‌ها نیز بود، نشان داد که انسداد کانال BK اسپایک‌های کلسیمی را از بین برد، در حالی که اسپایک‌های سدیمی تغییر چندانی نکردند.

**نتیجه‌گیری:** نتایج حاصل از شبیه‌سازی‌ها نشان داده‌اند که انسداد کانال BK اثر قابل توجهی در فرکانس آتش کردن تونیک سلول پورکنژ ندارد. شبیه‌سازی‌ها نشان دادند که کانال‌های BK دندریتی نسبت به کانال‌های BK سوما نقش بیشتری در آتش کردن سلول پورکنژ دارند.

**واژگان کلیدی:** سلول پورکنژ، کانال پتاسیمی فعال شونده با کلسیم، پتانسیل اسپایکی

### مقدمه

ورودی‌های سیناپسی به صورت خود به خودی آتش می‌کنند و سیگنال‌های مهاری را به هسته‌های عمقی مخچه می‌فرستند. آتش کردن سلول‌های پورکنژ به صورت منظم و با فرکانس به نسبت بالا رخ می‌دهد (۵). برخی از سلول‌های پورکنژ الگوی شلیک تونیک متشکل از اسپایک‌های سدیمی را دارند، برخی دیگر الگوی شلیک انفجاری یا برست دارند که شامل چندین اسپایک سدیمی و کلسیمی است. برخی از

سلول پورکنژ یکی از بزرگ‌ترین و پیچیده‌ترین نورون‌ها در سیستم عصبی پستانداران است. این سلول تنها خروجی قشر مخچه را تشکیل می‌دهد، سیگنال‌های مهاری را به هسته‌های عمقی مخچه می‌فرستد و نقش حیاتی در عملکرد مخچه بازی می‌کند (۴-۱). سلول‌های پورکنژ در شرایط طبیعی حتی در غیاب

<sup>۱</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی فنی و مهندسی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

<sup>۲</sup> استادیار، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی فنی و مهندسی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

<sup>۳</sup> استاد، مرکز تحقیقات علوم اعصاب و گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

Edgerton و همکاران نیز کاهش دامنه‌ی AHP را در حضور ایبریوتوکسین نشان داد اما نتایج آن‌ها نشان داد که در این شرایط فرکانس فعالیت سلول پورکنژ تغییر چشمگیری نداشت (۱۳).

Womack و همکاران گزارش کرده‌اند که در شرایط انسداد کانال BK با ایبریوتوکسین دامنه‌ی AHP کاهش می‌یابد و مدت زمان اسپایک‌های سدیمی افزایش می‌یابد (۱۴). نتایج آزمایشات آن‌ها نشان داد که در سلول‌های با فعالیت تونیک انسداد کانال BK باعث افزایش فرکانس آتش کردن سلول و کاهش نظم در آتش کردن می‌شود.

به دلیل تفاوت در نتایج گزارش شده برای اثر انسداد کانال BK در فرکانس آتش کردن سلول پورکنژ، در تحقیق حاضر این اثر با استفاده از شبیه‌سازی کامپیوتری بررسی شد.

امروزه مدل‌سازی و شبیه‌سازی در پیشرفت علوم عصبی بسیار مهم شده است. تکنیک‌های مدل‌سازی و شبیه‌سازی کامپیوتری توصیف راحت و ساده از واقعیت‌های پیچیده را می‌دهند. در مدل یک سلول همه‌ی اجزای شبیه‌سازی شده‌ی سلول به صورت محلی حضور دارند و می‌توانند آزادانه بر هم‌کنش کنند. به علاوه فرد همواره به همه‌ی پارامترها دسترسی دارد و کنترل کامل روی همه‌ی ورودی‌ها دارد. بنابراین مدل‌ها دسترسی به خواص نرونی و مکانیزم‌هایی را که با پروسه‌های آزمایشی قابل دسترس نیستند، ممکن می‌سازند (۴-۱).

شبیه‌سازی کامپیوتری می‌تواند رفتار الکتروفیزیولوژیکی یک نرون بیولوژیکی را تقریب بزند. در آزمایشات برای بررسی اثر کانال‌ها از مسدودکننده‌ها استفاده می‌شود. ممکن است

سلول‌ها نیز الگوی فعالیت سه گانه‌ای دارند که شامل قطاری کوتاه مدت از پتانسیل‌های عمل سدیمی است و با برست‌های کلسمی و سدیمی و سپس دوره‌ی خاموشی همراه است (۱۰-۶).

کانال‌های پتاسیمی یکی از بزرگ‌ترین و متمایزترین کانال‌های یونی هستند که اساس سیگنال‌دهی الکتریکی در مغز می‌باشند. در میان کانال‌های پتاسیمی وابسته به ولتاژ و کلسیم، کانال‌های پتاسیمی وابسته به ولتاژ با رسانایی بالا، از بقیه برجسته‌تر هستند که این کانال‌ها، کانال‌های BK ( $\text{Big Ca}^{2+}$ -activated  $\text{K}^+$  channel) نامیده می‌شوند (۱۱).

کانال‌های BK به صورت وسیعی در نوروهای سیستم عصبی و سایر بافت‌ها بیان می‌شوند (۱۲) و در بسیاری از نوروها با منجر شدن به هیپرپلاریزاسیون متعاقب (After-hyperpolarization یا AHP) پتانسیل‌های عمل، نقش مهمی در کنترل مدت زمان پتانسیل‌های عمل و فرکانس آتش کردن بازی می‌کنند (۱۱).

آزمایش‌های متعددی به منظور بررسی نقش کانال BK در فعالیت الکتریکی سلول پورکنژ انجام شده است. در آزمایشات مختلف نتایج متفاوتی برای اثر کانال BK، در فرکانس آتش کردن سلول پورکنژ گزارش شده است.

Sausbier و همکاران گزارش کرده‌اند که در غیاب کانال‌های BK، پتانسیل استراحت غشا نسبت به شرایط طبیعی مثبت‌تر می‌باشد و دامنه‌ی AHP کاهش می‌یابد (۱۲). آن‌ها همچنین گزارش کرده‌اند که در آزمایشات در حضور مسدودکننده‌های (Blockers) کانال BK (ایبریوتوکسین) فرکانس آتش کردن سلول پورکنژ به شدت کاهش می‌یابد (۱۲). آزمایشات

شد و از ۱۶ میلی‌زیمنس بر سانتی‌متر مربع به ۱۶/۵ میلی‌زیمنس بر سانتی‌متر مربع تغییر یافت (افزایش ۳/۱ درصد).

مدل دوم توسط Miyasho و همکاران ارائه شده است (۳). این مدل، مدلی چند قسمتی (Multi-compartmental) است که در آن ساختاری نزدیک به واقع از سوما و درخت دندریتی سلول پورکنز در نظر گرفته شده است. این مدل شامل ۱۰۸۸ قسمت است (۱ قسمت سوما، ۸۵ قسمت دندریتهای Smooth و ۱۰۰۲ قسمت دندریتهای Spiny) و اثر ۱۰ نوع از کانال یونی در آن در نظر گرفته شده است (شکل ۱).



شکل ۱. مورفولوژی مدل چند قسمتی سلول پورکنز. مدل شامل ۱۰۸۸ قسمت است.

این مدل‌ها در پایگاه داده با نام ModelDB قابل دسترسی هستند (۲۰).

پس از شبیه‌سازی رفتار سلول پورکنز، خصوصیات مختلفی از پتانسیل‌های عمل و آتش کردن سلول پورکنز در حالت طبیعی، از جمله فرکانس آتش کردن سلول، دامنه‌ی پتانسیل‌های عمل، دامنه‌ی AHP و

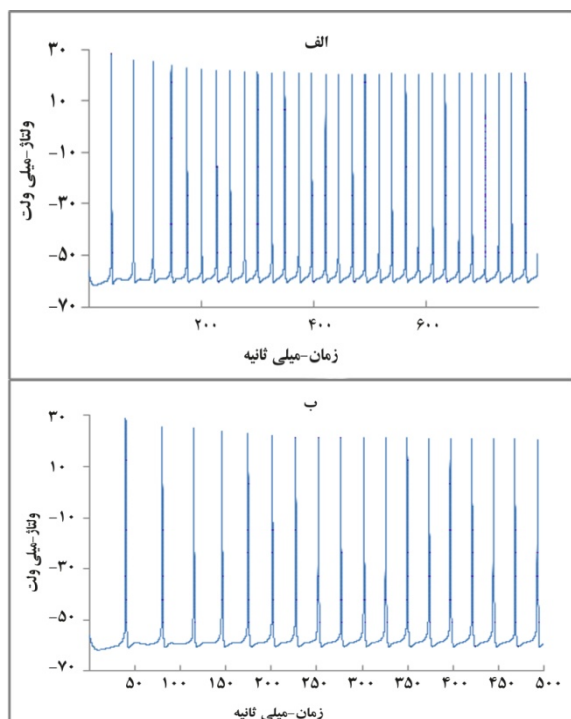
مسدودکننده‌ی مربوط به هر کانال، اثرات جانبی داشته باشد و روی کانال‌های دیگر نیز تأثیر بگذارد و یا این که کانال مورد نظر را به طور کامل مسدود نکند. در شبیه‌سازی می‌توان رسانایی یک کانال را بدون تغییر سایر کانال‌ها تغییر داد و اثر کانال‌های مختلف را بر روی خواص الکتروفیزیولوژی سلول بررسی کرد. همچنین برای بررسی نقش کانال‌ها می‌توان درصد معینی از کانال را مسدود (Block) کرد.

به طور خلاصه مدل‌های نورون و سیستم عصبی می‌توانند برای بررسی خواص این سیستم‌ها در مقایسه با آزمایش روی موجودات زنده استفاده شوند. این روش‌های محاسباتی در علوم عصبی مکمل تئوری و آزمایش است. به همین دلیل در مطالعه‌ی حاضر با استفاده از شبیه‌سازی کامپیوتری با نرم‌افزار نورون نقش کانال‌های BK در رفتار الکتروفیزیولوژی سلول پورکنز بررسی شد.

## روش‌ها

در این مطالعه از دو مدل واقع‌گرای ارائه شده برای سلول پورکنز به منظور بررسی اثر کانال BK در خواص الکتروفیزیولوژی سلول پورکنز استفاده شد. مدل اول مدلی بود که توسط Knopfel و Akemann ارائه شده است (۱۵). این مدل، مدلی از سوما سلول پورکنز و شامل ۸ نوع کانال یونی است و در آن دندریتهای در نظر گرفته نشده‌اند. این مدل برای شبیه‌سازی الگوی فعالیت تونیک سلول پورکنز ارائه شده است. در این تحقیق برای این که نتایج مدل با نتایج گزارش‌شده در آزمایشات (۱۹-۱۶، ۵) برای سلول پورکنز طبیعی سازگار باشد، رسانایی حداکثر کانال سدیمی Resurgent در مدل اندکی افزایش داده

نتایج شبیه‌سازی نشان دادند که با انسداد کانال BK، فرکانس آتش کردن سلول پورکنز اندکی افزایش یافت و به ۴۵ هرتز رسید (شکل ۳).



شکل ۲: الگوی شلیک تونیک خود به خودی در سلول‌های پورکنز شبیه‌سازی شده برای حالت طبیعی. الف: الگوی شلیک تونیک ب: همان پاسخ با بزرگنمایی بیشتر

جدول ۱. پارامترهای پاسخ سلول پورکنز طبیعی واقعی و سلول شبیه‌سازی شده.

| پارامتر                           | شبیه‌سازی | آزمایش |
|-----------------------------------|-----------|--------|
| دامنه‌ی پتانسیل عمل (میلی‌ولت)    | ۷۸/۵۶     | ۵۰     |
| پتانسیل استراحت غشا (میلی‌ولت)    | -۵۶       | -۵۷    |
| دامنه‌ی AHP (میلی‌ولت)            | -۴/۸      | -۷/۴۱  |
| فرکانس (هرتز)                     | ۴۰        | ۳۹/۳۸  |
| مدت زمان پتانسیل عمل (میلی‌ثانیه) | ۰/۷       | ۰/۵    |

AHP: After-hyperpolarization

در این شرایط دامنه‌ی پتانسیل‌های عمل و AHP تغییر قابل توجهی نداشتند (شکل ۴). مدت زمان پتانسیل‌های عمل افزایش یافت و ۱ میلی‌ثانیه شد.

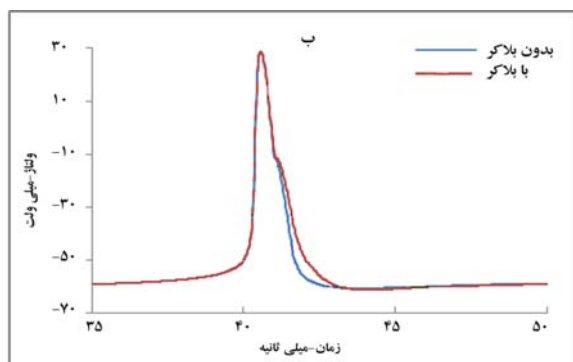
مدت زمان پتانسیل عمل اندازه‌گیری شد. سپس برای شبیه‌سازی رفتار سلول در حضور ایبریوتوکسین، حداکثر رسانایی کانال BK برابر صفر در نظر گرفته شد و مشخصه‌های فعالیت سلول در این حالت نیز اندازه‌گیری شدند.

فرکانس آتش کردن به صورت تعداد اسپایک‌ها در واحد زمان اندازه‌گیری شد. دامنه‌ی پتانسیل‌های عمل و دامنه‌ی AHP نسبت به پتانسیل استراحت غشا در نظر گرفته شد. مدت زمان پتانسیل عمل به صورت زمان نیم دامنه اندازه‌گیری گردید. در هر مورد نتایج به صورت میانگین گزارش شده‌اند.

#### یافته‌ها

شبیه‌سازی با استفاده از مدل تک قسمتی (۱۵) که شامل سومای سلول پورکنز است، نشان داد که سومای سلول پورکنز به صورت خود به خودی و با الگوی شلیک تونیک آتش می‌کند. در حالت طبیعی و در شرایطی که پتانسیل استراحت غشا -۵۶ میلی‌ولت است، سلول به طور خود به خودی با میانگین فرکانس ۴۰ هرتز آتش می‌کند (شکل ۲). در این شرایط میانگین دامنه‌ی پتانسیل‌های عمل و AHP به ترتیب ۷۸/۵ و ۴/۸- میلی‌ولت می‌باشد، همچنین مدت زمان اسپایک‌ها ۰/۷ میلی‌ثانیه می‌باشد.

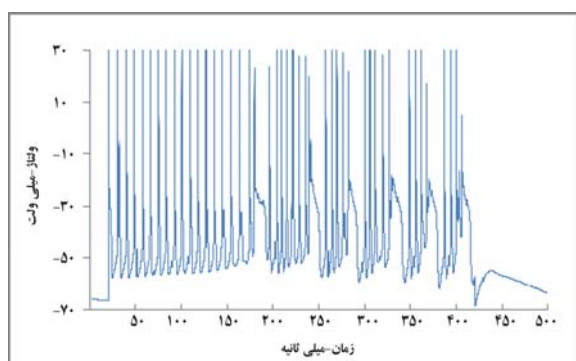
پارامترهای مختلف پاسخ سلول پورکنز طبیعی واقعی (۵) و سلول شبیه‌سازی شده در جدول ۱ ارائه شده است. نتایج شبیه‌سازی شده برای سلول پورکنز طبیعی با نتایج آزمایشات مطابقت داشت، بنابراین نتایج دارای اعتبار کافی برای شبیه‌سازی سلول پورکنز بودند. به منظور شبیه‌سازی مسدودکننده‌ی کانال BK، رسانایی این کانال در مدل برابر صفر قرار داده شد.



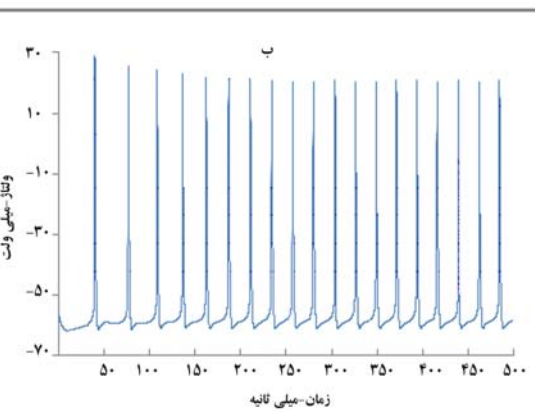
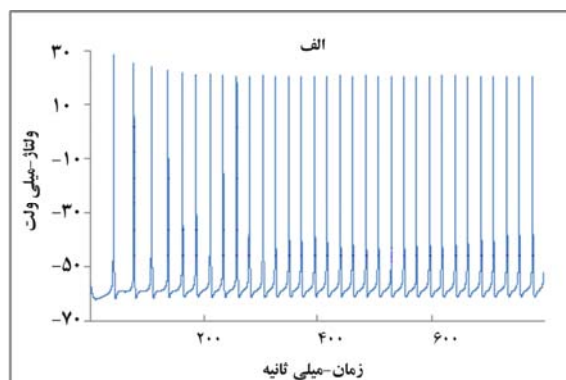
شکل ۵. اولین اسپایک پاسخ سلول پورکنز در شرایط حضور (خط پر) و انسداد کانال BK (خط چین).

به منظور بررسی اثر کانال‌های BK دندریتی، شبیه‌سازی سلول پورکنز با استفاده از یک مدل چند قسمتی که شامل درخت دندریتی سلول پورکنز نیز می‌باشد، انجام شد.

در شکل ۶ پتانسیل غشای سوما سلول پورکنز در پاسخ به تزریق پالس جریان ۲ نانوامپری به مدت ۴۰۰ میلی‌ثانیه و با تأخیر ۲۰ میلی‌ثانیه نشان داده شده است (۳). این مدل ابتدا به صورت تونیک و سپس به صورت برست آتش کرد، یعنی پاسخ ترکیبی از اسپایک‌های سدیمی تولید شده توسط سوما و اسپایک‌های کلسیمی تولید شده توسط درخت دندریتی بودند و بدون تزریق جریان سلول خاموش بود (شکل ۶).



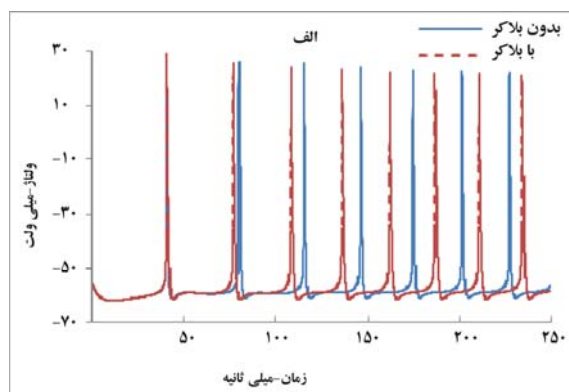
شکل ۶. پتانسیل غشای سوما سلول پورکنز در پاسخ به تزریق پالس جریان ۲ نانوامپری در سوما به مدت ۴۰۰ میلی‌ثانیه و با تأخیر ۲۰ میلی‌ثانیه.



شکل ۳. پاسخ شبیه‌سازی شده در شرایط انسداد کانال BK.

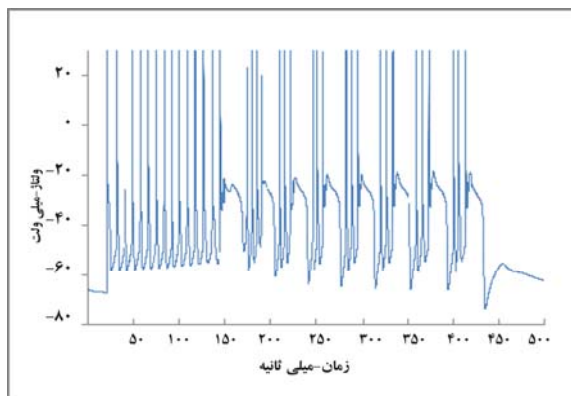
الف: پاسخ سلول پورکنز در شرایط انسداد کانال BK.

ب: همان پاسخ الف با بزرگ‌نمایی بیشتر.



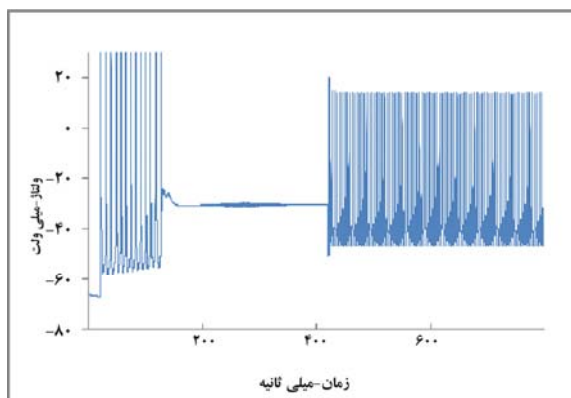
شکل ۴. پاسخ سلول پورکنز در شرایط حضور کانال BK (خط پر) و انسداد کانال BK (خط چین).

اولین اسپایک پاسخ سلول پورکنز در شرایط حضور و انسداد کانال BK مقایسه شد (شکل ۵)، در این شکل افزایش مدت زمان اسپایک‌ها قابل مشاهده است.



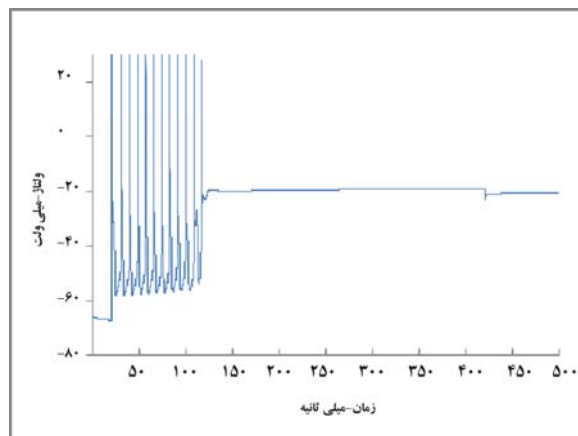
شکل ۸. پتانسیل غشای سوماى سلول پورکنز در پاسخ به تزریق پالس جریان ۲ نانوآمپری در سوما به مدت ۴۰۰ میلی‌ثانیه و با تأخیر ۲۰ میلی‌ثانیه، در شرایط انسداد کانال BK در دندریتهای smooth

با انسداد کانال BK در دندریتهای Spiny الگوی فعالیت سلول پورکنز تغییر کرد. در این شرایط سلول در آغاز فعالیت مانند حالت طبیعی اسپایک‌های سدیمی تولید کرد اما دیگر قادر به تولید اسپایک‌های کلسیمی نبود. در پایان زمان تزریق جریان یعنی ۴۰۰ میلی‌ثانیه پس از شروع فعالیت، سلول پورکنز به صورت خود به خودی شروع به فعالیت تونیک کرد که فرکانس این آتش کردن تونیک نسبت به حالت طبیعی به شدت افزایش یافت. همچنین دامنه‌ی پتانسیل‌های عمل کاهش یافت (شکل ۹).



شکل ۹. پتانسیل غشای سوماى سلول پورکنز در پاسخ به تزریق پالس جریان ۲ نانوآمپری در سوما به مدت ۴۰۰ میلی‌ثانیه و با تأخیر ۲۰ میلی‌ثانیه، در شرایط انسداد کانال BK در دندریتهای spiny

با انسداد کانال BK در همه‌ی دندریتهای دیگر مدل قادر به تولید اسپایک‌های کلسیمی نبود، در حالی که اسپایک‌های سدیمی تغییر چندانی نکردند. در شرایط طبیعی سلول به مدت ۱۸۰ میلی‌ثانیه به صورت تونیک آتش کرد و در این مدت ۱۹ اسپایک سدیمی تولید کرد. در شرایط انسداد کانال BK، سلول به مدت ۱۱۵ میلی‌ثانیه به صورت تونیک آتش کرد و در این مدت ۱۲ اسپایک سدیمی تولید کرد، این نتایج نشان دادند که فرکانس آتش کردن تونیک با انسداد کانال BK تغییر نکرد اما مدت زمان فعالیت سلول به صورت تونیک کاهش یافت. همچنین شکل اسپایک‌های سدیمی نیز تغییر نکرد (شکل ۷).

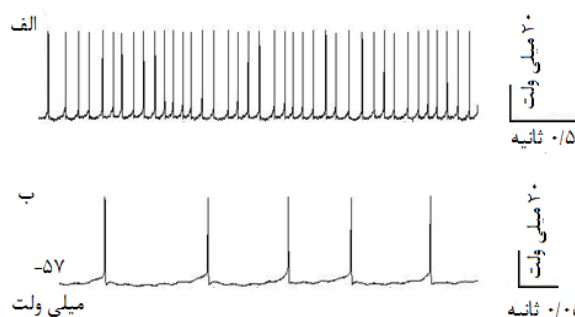


شکل ۷. پتانسیل غشای سوماى سلول پورکنز در پاسخ به تزریق پالس جریان ۲ نانوآمپری در سوما به مدت ۴۰۰ میلی‌ثانیه و با تأخیر ۲۰ میلی‌ثانیه، در شرایط انسداد کانال BK در دندریتهای smooth

با انسداد کانال BK در دندریتهای Smooth الگوی حضور کانال BK در دندریتهای Spiny الگوی فعالیت سلول تغییر نکرد، اما تعداد برست‌ها افزایش یافت و تعداد اسپایک‌های سدیمی در هر برست کاهش یافت. فرکانس اسپایک‌های سدیمی نیز تغییر نکرد (شکل ۸).

## بحث

نتایج شبیه‌سازی شده برای سلول طبیعی با نتایج آزمایشات جان احمدی و همکاران سازگار است (۱۹-۱۶، ۵). در این آزمایشات سلول پورکنز به صورت خود به خودی با میانگین فرکانس ۳۹/۳۸ هرتز آتش کرد و پتانسیل استراحت غشا ۵۷- میلی‌ولت بود (شکل ۱۰). میانگین دامنه‌ی پتانسیل‌های عمل ۵۰ میلی‌ولت و مدت زمان آنها ۰/۵ میلی‌ثانیه بود. دامنه‌ی AHP در شرایط طبیعی ۷/۴۱- میلی‌ولت بود.



شکل ۱۰: الگوی شلیک تونیک خود به خودی در سلول‌های پورکنز واقعی در شرایط طبیعی. الف: الگوی شلیک تونیک ب: همان پاسخ الف با بزرگ‌نمایی بیشتر (۵)

در آزمایشات نتایج متفاوتی برای اثر ایبریوتوکسین بر پاسخ سلول پورکنز ارائه شده است (۱۴-۱۲). Sausbier و همکاران گزارش کرده‌اند که در شرایط طبیعی، فرکانس آتش کردن تونیک سلول پورکنز نزدیک به ۶ برابر شرایطی است که کانال BK مسدود شده است (۵۵/۲ هرتز در مقایسه با ۹/۵ هرتز). همچنین در شرایط انسداد کانال BK دامنه‌ی AHP از ۱۰/۱- به ۴/۵- میلی‌ولت کاهش یافته است (۱۲).

Edgerton و همکاران گزارش کرده‌اند که در شرایط انسداد کانال BK فرکانس آتش کردن تونیک سلول پورکنز تغییر چشمگیری نداشته است و از ۳۰

هرتز به ۴۰ هرتز افزایش یافته است. دامنه‌ی AHP ۳۱ درصد کاهش یافته است و مدت زمان پتانسیل‌های عمل تغییر قابل توجهی نداشته‌اند (۱۳).

Womack و همکاران گزارش کرده‌اند که اثر کانال BK در فرکانس آتش کردن سلول پورکنز به الگوی فعالیت سلول وابسته است. در شرایط انسداد کانال BK میانگین فرکانس آتش کردن تونیک سلول پورکنز از ۵۸ هرتز به ۱۲۱ هرتز افزایش یافته است و دامنه‌ی AHP از ۱۳/۷- میلی‌ولت به ۱۰/۶- میلی‌ولت کاهش یافته است (۱۴).

نتایج ما در شبیه‌سازی برای بررسی اثر مسدودکننده‌ی کانال BK بر فرکانس آتش کردن سلول پورکنز با نتایج آزمایشات Edgerton و همکاران سازگار بود (۱۳).

افزایش مدت زمان اسپایک‌ها در شرایط انسداد کانال BK نیز در شبیه‌سازی با نتایج آزمایشات Womack و همکاران سازگار بود (۱۴).

نتایج ما با نتایج حاصل از آزمایشات Womack و همکاران سازگار بود (۱۴). آن‌ها به منظور بررسی اثر کانال BK دندریتی، ایبریوتوکسین را به صورت انتخابی به دندریت‌ها اعمال کردند. نتایج این آزمایشات نشان دادند که با انسداد کانال BK در دندریت‌های انتهایی در سلول‌های پورکنز با الگوی فعالیت سه گانه، مدت زمان هر الگوی فعالیت کاهش می‌یابد اما فرکانس تغییر قابل توجهی ندارد. آن‌ها همچنین این نتایج را برای انسداد کانال‌های BK در کل درخت دندریتی گزارش کرده‌اند.

## نتیجه‌گیری

کانال‌های پتاسیمی وابسته به کلسیم در سوما و

انسداد کانال BK فرکانس اسپایک‌های سدیمی تغییر قابل توجهی ندارد اما مدت زمان آتش کردن به صورت تونیک کاهش می‌یابد.

نتایج شبیه‌سازی نشان می‌دهند که کانال BK دندریتی نسبت به کانال BK سوما نقش بیشتری در فعالیت سلول دارد.

### تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر نتیجه‌ی انجام پروژه‌ی کارشناسی ارشد به شماره‌ی تصویب ۸۹/۷۱۵۷۸ در دانشگاه اصفهان بود که بدین وسیله از دانشگاه اصفهان تشکر می‌گردد.

دندریتهای سلول پورکنز حضور دارند. در تحقیق حاضر اثر این کانال‌ها در خواص الکتروفیزیولوژی سلول پورکنز بررسی شد.

در آزمایشات نتایج متفاوتی برای اثر کانال BK در فرکانس آتش کردن سلول پورکنز گزارش شده است. برخی گزارش کرده‌اند که اثر کانال BK در آتش کردن سلول پورکنز به الگوی فعالیت سلول وابسته است. نتایج شبیه‌سازی نیز این نتیجه را تأیید می‌کند و در سلول‌های با الگوی فعالیت تونیک انسداد کانال BK تأثیر قابل توجهی در فرکانس آتش کردن سلول ندارد، همچنین در سلول با الگوی فعالیت سه گانه نیز با

### References

1. De SE, Bower JM. An active membrane model of the cerebellar Purkinje cell. I. Simulation of current clamps in slice. *J Neurophysiol* 1994; 71(1): 375-400.
2. De SE, Bower JM. An active membrane model of the cerebellar Purkinje cell II. Simulation of synaptic responses. *J Neurophysiol* 1994; 71(1): 401-19.
3. Miyasho T, Takagi H, Suzuki H, Watanabe S, Inoue M, Kudo Y, et al. Low-threshold potassium channels and a low-threshold calcium channel regulate  $Ca^{2+}$  spike firing in the dendrites of cerebellar Purkinje neurons: a modeling study. *Brain Res* 2001; 891(1-2): 106-15.
4. Jae, RD. Realistic Single Cell Modeling - from Experiment to Simulation. *Brains, Minds and Media* 2005; 1.
5. Janahmadi M, Goudarzi I, Kaffashian MR, Behzadi G, Fathollahi Y, et al. Co-treatment with riluzole, a neuroprotective drug, ameliorates the 3-acetylpyridine-induced neurotoxicity in cerebellar Purkinje neurones of rats: Behavioural and electrophysiological evidence. *Neuro Toxicology* 2009; 30(3): 393-402.
6. Womack M, Khodakhah K. Active contribution of dendrites to the tonic and trimodal patterns of activity in cerebellar Purkinje neurons. *J Neurosci* 2002; 22(24): 10603-12.
7. Womack MD, Khodakhah K. Dendritic control of spontaneous bursting in cerebellar Purkinje cells. *J Neurosci* 2004; 24(14): 3511-21.
8. Williams SR, Christensen SR, Stuart GJ, Hausser M. Membrane potential bistability is controlled by the hyperpolarization-activated current I(H) in rat cerebellar Purkinje neurons in vitro. *J Physiol* 2002; 539(Pt 2): 469-83.
9. Womack MD, Khodakhah K. Somatic and dendritic small-conductance calcium-activated potassium channels regulate the output of cerebellar Purkinje neurons. *J Neurosci* 2003; 23(7): 2600-7.
10. McKay BE, Turner RW. Kv3  $K^{+}$  channels enable burst output in rat cerebellar Purkinje cells. *Eur J Neurosci* 2004; 20(3): 729-39.
11. Sausbier U, Sausbier M, Sailer CA, Arntz C, Knaus HG, Neuhuber W, et al.  $Ca^{2+}$ -activated  $K^{+}$  channels of the BK-type in the mouse brain. *Histochem Cell Biol* 2006; 125(6): 725-41.
12. Sausbier M, Hu H, Arntz C, Feil S, Kamm S, Adelsberger H, et al. Cerebellar ataxia and Purkinje cell dysfunction caused by  $Ca^{2+}$ -activated  $K^{+}$  channel deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(25): 9474-8.
13. Edgerton JR, Reinhart PH. Distinct contributions of small and large conductance  $Ca^{2+}$ -activated  $K^{+}$  channels to rat Purkinje neuron function. *J Physiol* 2003; 548(Pt 1): 53-69.
14. Womack MD, Hoang C, Khodakhah K. Large conductance calcium-activated potassium channels affect both spontaneous firing and intracellular calcium concentration in cerebellar Purkinje neurons. *Neuroscience* 2009; 162(4): 989-1000.
15. Akemann W, Knopfel T. Interaction of Kv3 potassium channels and resurgent sodium current influences the rate of spontaneous firing of Purkinje neurons. *J Neurosci* 2006; 26(17): 4602-12.



16. Goudarzi I. Electrophysiological study of the modification of  $K^+$  channel function in 3-acetylpyridine induced ataxia in rat. [PhD thesis]. Tehran, Iran: Tarbiat Modarres University; 2007.
17. Haghdoost Yazdi H, Esmaeili M, Sophiabadi M, Azhdari-Zarmehri H, Janahmadi M. The role of potassium channels in the regulation of calcium spike configuration in the cerebellar Purkinje neurons. *Feyz* 2010; 14(3): 182-9.
18. Goudarzi I, Kaffashian M, Janahmadi M, Fathollahi Y, Hajizadeh S. Enhancement of Purkinje Neuronal Excitability by the Inhibition of Fast Voltage Gated  $K^+$  Channel Function in Ataxic Rats. *Cell J Yakhteh* 2008; 9(4): 232-9.
19. Kaffashian M. An electrophysiological study of the neuroprotective effect of melatonin on 3-Acetylpyridine induced ataxia in rat: Whole cell patch clamp recording of Purkinje neurons. [PhD thesis]. Tehran, Iran: Shahid Beheshti University of Medical Sciences; 2010.
20. Hines ML, Morse T, Migliore M, Carnevale NT, Shepherd GM. ModelDB: A Database to Support Computational Neuroscience. *J Comput Neurosci* 2004; 17(1): 7-11.

## Investigating the Contribution of BK Channel in the Firing Activity of Cerebellar Purkinje Cells Using Computer Simulation

Samira Abbasi<sup>1</sup>, Amin Mahnam PhD<sup>2</sup>, Mehdi Edrisi PhD<sup>2</sup>, Mahyar Janahmadi PhD<sup>3</sup>

### Abstract

**Background:** BK channels are highly conductive calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ )-activated potassium ( $\text{K}^+$ ) channels. These channels are available on the membrane of many types of neurons including cerebellar Purkinje cells. Several experimental studies have used iberiotoxin, a BK-specific channel blocker, to investigate the role of BK channels on electrophysiological behavior of Purkinje cells. Due to controversial results of mentioned research, we used computer simulation to assess the functional contribution of BK channels to the firing activity of Purkinje cells.

**Methods:** Two realistic models of Purkinje cells with and without dendritic branches were used to investigate the functional contribution of BK channel to the firing activity of Purkinje cells. The simulations were performed in NEURON 7.1 simulator.

**Findings:** The simulations using single compartment model (without dendritic branches) demonstrated that blocking BK channels slightly increased firing rate from 40 to 45 Hz. Simulation with the multi-compartmental model, which included the dendrites as well as the soma, showed that blocking BK channels abolished  $\text{Ca}^{2+}$  spikes while sodium ( $\text{Na}^+$ ) spikes remained unchanged.

**Conclusion:** The results obtained from simulations indicated that blocking BK channels has no significant effect on the tonic firing rate of Purkinje cells. Simulations also showed that dendritic BK channels have more effect on firing behavior of Purkinje cells compared with somatic BK channels.

**Keywords:** Purkinje cell, Calcium-activated potassium channel, Spike potential

<sup>1</sup> MSc Student, Department of Biomedical Engineering, School of Engineering, University of Isfahan, Isfahan, Iran.

<sup>2</sup> Assistant Professor, Department of Biomedical Engineering, School of Engineering, University of Isfahan, Isfahan, Iran.

<sup>3</sup> Professor, Neuroscience Research Center AND Department of Physiology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

**Corresponding Author:** Mehdi Edrisi PhD, Email: edrisi@eng.ui.ac.ir