

SIMULACIÓN DE UNA SINAPSIS CON MCELL – CELLBLENDER

1. OBJETOS CREADOS.

- **“Presináptico”**: cubo de $1 \times 1 \times 2 \mu m^3$ que representa el axón.
- **“Sináptico”**: volumen de $0.45 \times 0.45 \times 0.02 \mu m^3$ que representa la hendidura sináptica, es el espacio que queda entre el axón y la PSD de la dendrita. Definimos este espacio para poder realizar el conteo de glutamato en él.
- **“Postsináptico”**: cubo de $1 \times 1 \times 1 \mu m^3$ que representa la cabeza de la dendrita.
- **“PSD”**: zona de alta densidad sináptica. Es un plano de $0,45 \times 0,45 \mu m^2$ sobre la cabeza dendrítica donde se localizan los receptores AMPA.
- **“Post_cuello”**: volumen de $0.25 \times 0.25 \times 1 \mu m^3$ que representa el cuello de la dendrita.

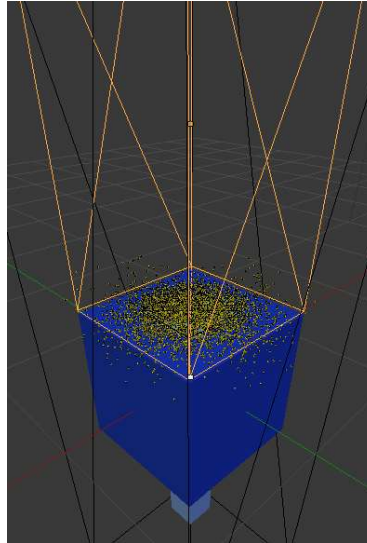


Figura 1: foto de la representación de los elementos sinápticos y el glutamato (en amarillo). La hendidura sináptica, el elemento presináptico y el recinto exterior están en modo wireframe.

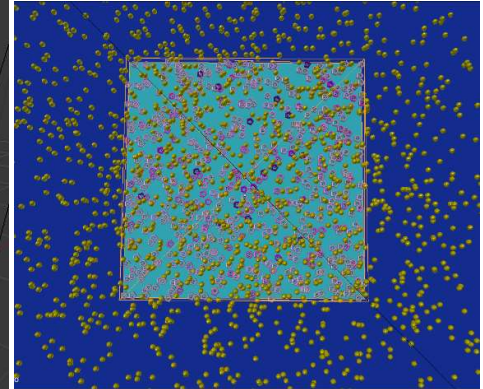


Figura 2: foto ampliada de la superficie de la cabeza dendrítica, donde se localizan los receptores AMPA (con forma de hexágono).

2. MOLÉCULAS CREADAS.

- 7 moléculas diferentes, una para cada conformación del receptor AMPA (**C0, C1, C2, C3, C4, C5 y O**).
- **Glu**: Molécula de glutamato

3. REACCIONES.

Las reacciones entre moléculas son las siguientes (el glutamato no se consume en ninguna de ellas):

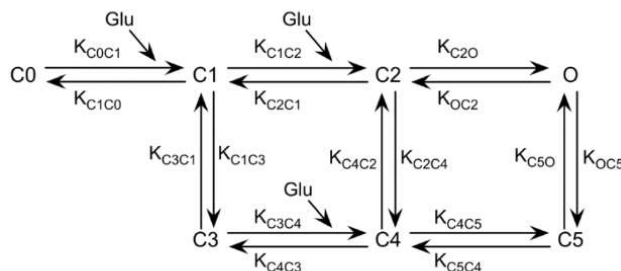


Figura 3: reacciones definidas en nuestro modelo. Foto tomada de Franks et al., 2002.

Las constantes catalíticas (con unidades:

$\frac{1}{M \times s}$ cuando participa el glu y $\frac{1}{s}$ cuando no) son:

- ✓ KC0C1 = 4.59E6 = 4590000.0
- ✓ KC1C2 = 2.84E6 = 2840000.0
- ✓ KC2C1 = 3.26E3 = 3260.0
- ✓ KC2O = 4.24E3 = 4240.0
- ✓ KOC2 = 900 = 900.0
- ✓ KC1C3 = 2.89E3 = 2890.0
- ✓ KC3C1 = 39.2 = 39.2
- ✓ KC3C4 = 1.27E6 = 1270000.0
- ✓ KC4C3 = 45.7 = 45.7
- ✓ KC2C4 = 172 = 172.0
- ✓ KC4C2 = 0.727 = 0.727
- ✓ KC4C5 = 16.8 = 16.8
- ✓ KC5C4 = 190.4 = 190.4
- ✓ KOC5 = 17.7 = 17.7

Figura 4: constantes catalíticas definidas como parámetros del modelo.

5. OTROS PARÁMETROS DEL SISTEMA:

-“**GluDif**”: representa la velocidad de difusión del glutamato en el espacio y toma el valor de $33e-7 \frac{cm^2}{s}$.

-“**NGlu**”: representa el número de moléculas de glutamato creadas (y liberadas en el mismo punto). Toma el valor de **5000**.

-“**N_AMPA**”: representa el número de receptores AMPA creados (todos con conformación C0 al principio de la simulación). En nuestro caso, estamos interesados en observar la simulación para dos concentraciones diferentes de receptores AMPA en la PSD: **2000 receptores/ μm^2 de PSD** y **3000 receptores/ μm^2 de PSD**. Como la PSD tiene una superficie de $0.2025 \mu m^2$, para simular la primera concentración ejecutaremos el modelo con un valor del parámetro N_AMPA de **405** (ya que $0.2025 \times 2000 = 405$) y para simular la segunda, le daremos el valor **608** (ya que $0.2025 \times 3000 = 607.5$)

6. CLASES DE SUPERFICIES DE LOS OBJETOS.

“**Presinaptico**”, “**Postsinaptico**” y “**Post_cuello**” son reflectivos, de forma que el glutamato rebota al chocar contra ellos. “**Sinaptico**” es transparente para que el glutamato pueda difundir a través de él. “**Recinto**” es absortivo de forma que el glutamato desaparece al chocar contra él.

7. GRÁFICAS.

Se muestran los resultados de la ejecución del archivo con N_AMPA = 2000 y N_AMPA = 3000.

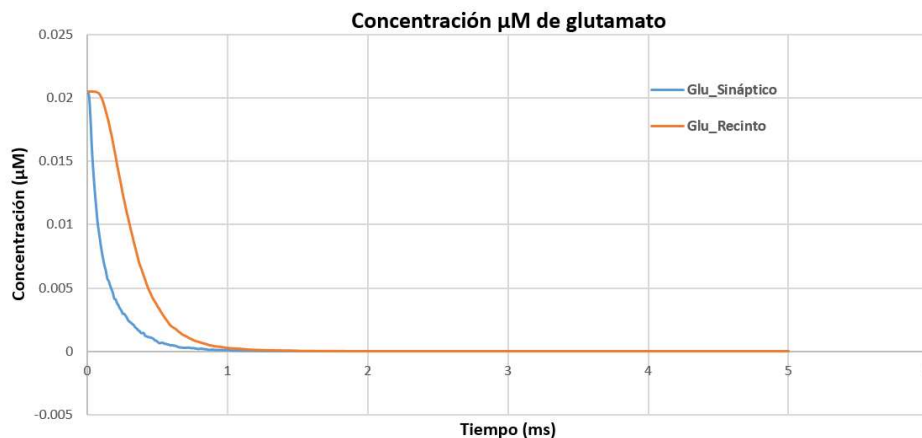


Figura 5: Variación de la concentración μM de glutamato en la hendidura sináptica (en azul) y en el objeto Recinto (naranja) a lo largo del tiempo de simulación de 5ms.

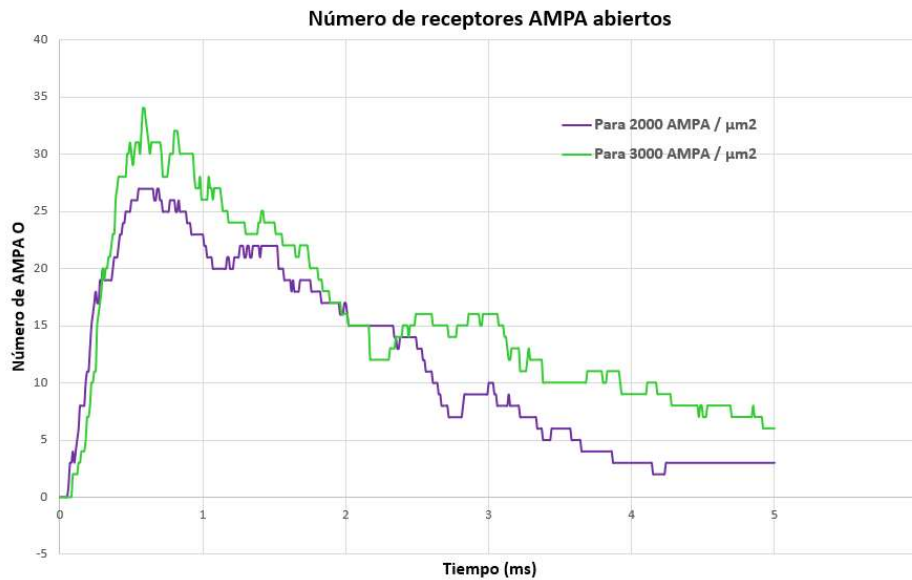


Figura 6: Variación del número absoluto de receptores AMPA en conformación O (abiertos) para la ejecución del modelo con 2000 AMPA/ μm^2 (morado) y para la ejecución con 3000 AMPA/ μm^2 .

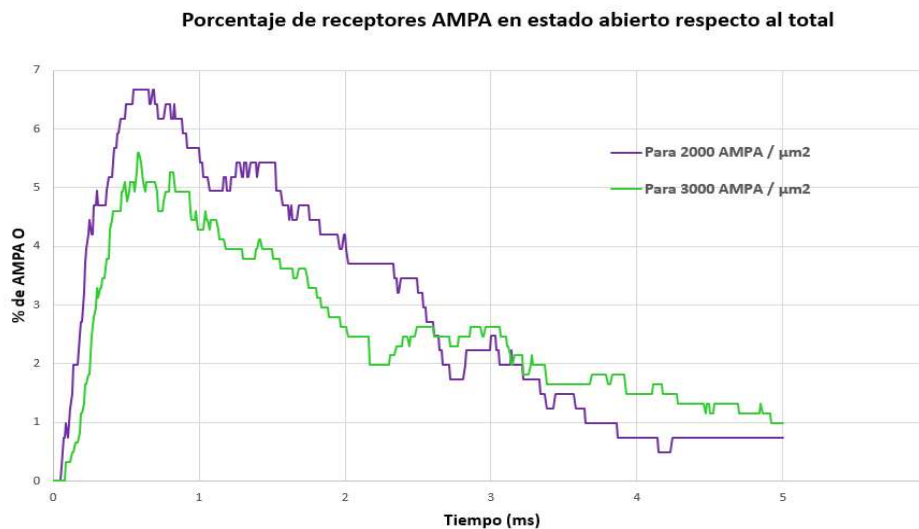


Figura 7: variación del porcentaje de receptores AMPA en conformación O respecto al total de receptores AMPA, para la ejecución con 2000 (morado) y 3000 (verde) AMPA/ μm^2 de PSD.

-Valores en los máximos de cada gráfica:

Gráfica	Tiempo (ms)	Valor AMPA O absoluto	Valor AMPA O relativo
Para 2000 AMPA / μm^2	0.55-0.65 y 0.68-0.69	27	6.6667%
Para 3000 AMPA / μm^2	0.58-0.59	34	5.5921%

Tabla 1: valores del tiempo (ms), número de AMPA en conformación O y porcentaje de AMPA en conformación O en los máximos de las 4 gráficas que se representan en la figura 6 y 7.

8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

Figura 5: esta gráfica no ha sido repetida para las dos ejecuciones con diferentes valores de N_AMPA porque el número de moléculas de Glu no se ve influido por dicho parámetro (ya que el Glu no se consume en las reacciones). Se observa que, lógicamente, el número de moléculas de **Glu** **desciende más rápido en la hendidura** que el recinto exterior. Pasado un milisegundo son muy pocas las moléculas que quedan en el recinto exterior y menos aún las que quedan en la hendidura. **En casi 3,5ms de simulación encontramos 0 moléculas de glutamato.**

Figura 6 y 7: en estas gráficas se pueden observar **picos de subidas y bajadas continuamente**, ya que un receptor O puede dejar y volver a estar en dicha conformación repetidas veces, por como están definidas las reacciones. Sin

embargo, si observando la tendencia general, para ambas ejecuciones las **máximas cantidades** de receptor abierto se alcanzan **poco después de medio milisegundo** de simulación y a partir de ahí empiezan a descender. Esto es debido a que, como se puede comprobar en la figura 3, las tres reacciones que implican la participación del glutamato favorecen indirectamente la obtención de AMPA O como producto en reacciones posteriores. Como el glutamato difunde hacia fuera de la hendidura, los receptores a lo largo del tiempo dejan de interaccionar con el y el cambio hacia la conformación O deja de verse favorecido.

Diferencia entre ambas gráficas: para cada ejecución con distinto valor de N_AMPA la curva absoluta (en la figura 6) y la relativa (en la figura 7) tienen exactamente la **misma forma**, como era de esperar (ya que cada valor de la misma curva **morada** o **verde** en la figura 6 se multiplica por el factor $\frac{100}{\text{número total receptores (405 ó 608)}}$ para obtener las curvas de la figura 7).

Sin embargo, **para 2000 AMPA / μm^2** , a pesar de que el número absoluto de AMPA O sea menor, este supone un porcentaje mayor sobre el total de receptores que **para 3000 AMPA / μm^2** (debido a que incrementar N_AMPA incrementa todos los tipos de receptores, no solo los de la conformación abierta).

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Kevin M. Franks, Thomas M. Bartol, Jr, and Terrence J. Sejnowski. 2002. Franks, K. M., Bartol, T. M., & Sejnowski, T. J. (2002). A Monte Carlo model reveals independent signaling at central glutamatergic synapses. Biophysical journal, 83(5), 2333-2348.