

PRÁCTICA MCell-CellBlender: SIMULACIÓN DE UNA SINAPSIS NEURONAL

INTRODUCCIÓN

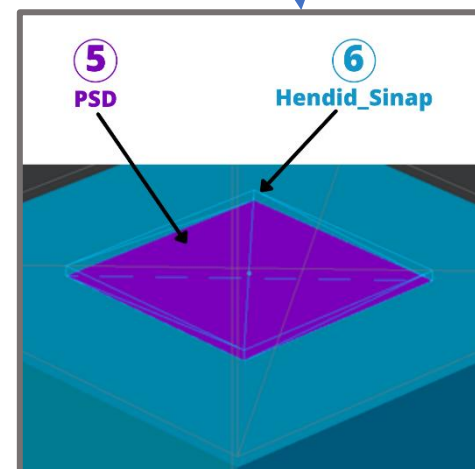
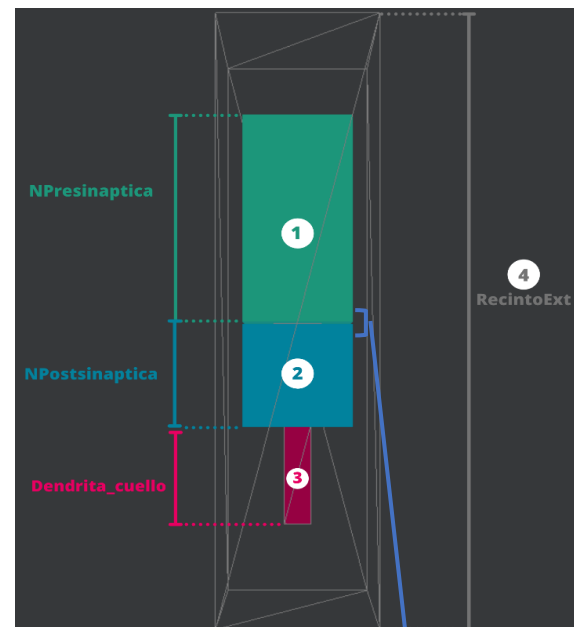
Este trabajo simula la sinapsis química de la liberación desde la cara inferior de la neurona presináptica de un neurotransmisor, el glutamato, y su interacción con un receptor específico, el receptor AMPA situado en la densidad postsináptica.

Algunas características de la simulación son:

- Tiempo: 5 ms.
- Step time de 10^{-5} segundos (500 conteos).
- Toma de datos:
 - o Número de moléculas de Glu en la hendidura sináptica y en el recinto exterior.
 - o Número de receptores abiertos (conformación O).
- Semilla aleatoria: solo he usado 1 semilla debido a que 20 requerían una gran capacidad computacional.

ELEMENTOS DEL MODELO

1. **Neurona presináptica (NPRESINAPTICA):** es el axón y desde este simularemos la liberación de una vesícula sináptica con el Glu. Consiste en un prisma rectangular de $1 \times 1 \times 2 \mu m^3$.
2. **Neurona postsináptica (NPOSTSINAPTICA):** se trata de la cabeza de una espina dendrítica. Consiste en un cubo de $1 \times 1 \times 1 \mu m^3$.
3. **Cuello de la dendrita (DENDRITA_CUELLO):** Consiste en un prisma rectangular de $0.45 \times 0.45 \times 0.02 \mu m^3$ que representa el cuello de la espina dendrítica. Va unido a la cabeza de la espina (NPostsinaptica), sin embargo, debido a especificaciones de CellBlender debemos situarla a 0.1nm, pues no se pueden tocar los objetos. Esta mínima distancia no afecta a la simulación.
4. **Recinto exterior (RECINTOEXT):** representación de las membranas de las células del entorno, rodean a todos los objetos y posee ciertas características que explicaremos posteriormente que impiden que las moléculas salgan y se dispersen por el mundo.
5. **Densidad postsináptica (PSD):** esta región pertenece a la membrana superior de la cabeza de la espina dendrítica (NPostsinaptica) y contiene a los receptores AMPA. Se trata de un plano de $0.45 \times 0.45 \mu m^2$ que se encuentra situado a 0.1nm por encima de la espina, para que no se encuentren en contacto.
6. **Hendidura sináptica (HENDID_SINAP):** este espacio de $0.45 \times 0.45 \times 0.02 \mu m^3$ se encuentra situado entre el axón (NPRESINAPTICA) y la densidad postsináptica (PSD).



SUPERFICIES

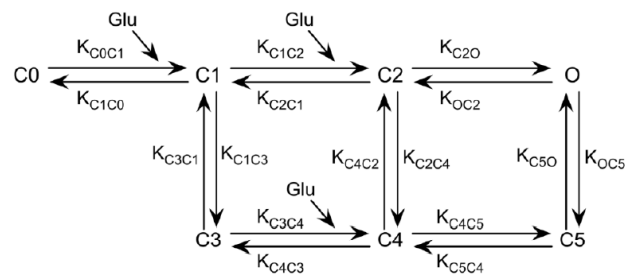
Hemos creado 3 tipos de superficies asignadas a diferentes objetos:

- Transparente: asociada a la *Hend_Sinap* para que la molécula lo atravesase sin consecuencias.
- Absortiva: asociada al recinto exterior (*RecintoExt*) para evitar una difusión eterna de las moléculas o que se expandan por el mundo.
- Reflectiva: asociada a *NPresinaptico*, *NPostsinaptico* y *Dendrita_cuello* para que las moléculas reboten.

MOLECULAS DEL SISTEMA

Neurotransmisor = glutamato monosódico (Glu): se liberarán 5000 moléculas (NGlu) en la zona activa situada en el axón (*NPresinaptica*), posee un coeficiente de difusión (GluDif) de $33 \cdot 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$ y no se consume cuando interacciona con el receptor en las conformaciones C0, C1 o C3.

Receptores AMPA: usamos solo un tipo de receptor, pero tendrá 7 estados diferentes, por lo que crearemos 7 moléculas: C0, C1, C2, C3, C4, C5, O. Siendo C0 el estado inicial y O el receptor abierto.



Las diferentes conformaciones del receptor formaran parte de un conjunto de reacciones que vemos en la imagen. Las constantes catalíticas han sido definidas según Franks et al., 2002.

Según los requisitos del ejercicio, debemos usar dos concentraciones de receptores diferentes (*NAmpa*): 2000 y 3000 moléculas por μm^2 de PSD.

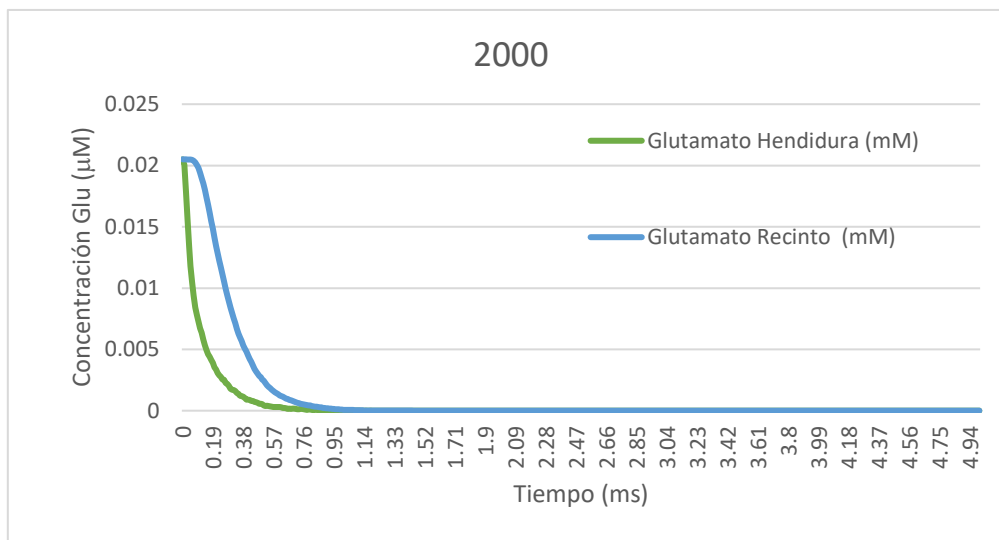
Calculamos la superficie de PSD = $0.45 \times 0.45 = 0.2025 \mu\text{m}^2$.

Calculamos el valor de *NAmpa* en para los dos supuestos:

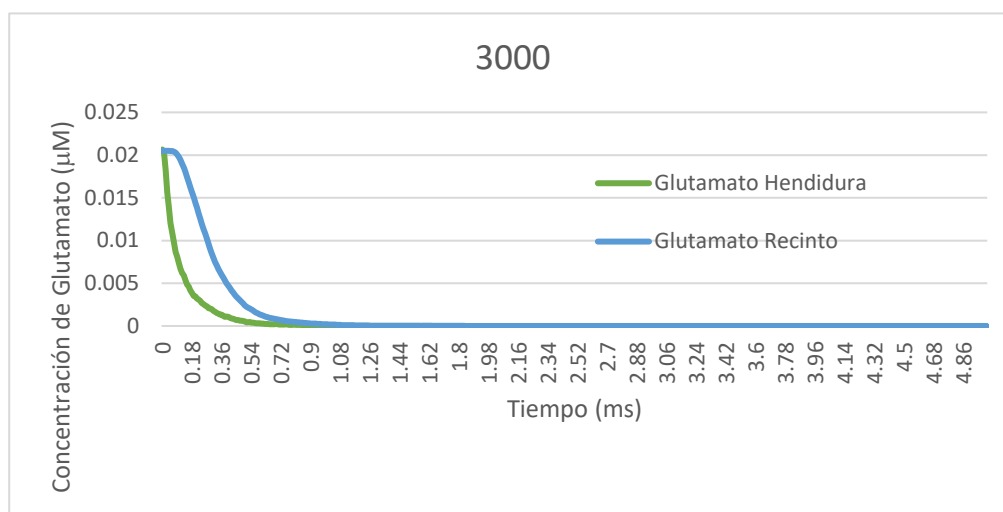
- 2000 moléculas por $\mu\text{m}^2 \rightarrow \text{NAmpa} = 2000 \times 0.2025 = 405$
- 3000 moléculas por $\mu\text{m}^2 \rightarrow \text{NAmpa} = 3000 \times 0.2025 = 607.5 = 608$

RESULTADOS

1- GRÁFICAS DE CONCENTRACIÓN DE GLUTAMATO A LO LARGO DEL TIEMPO



RESULTADO 1: Concentraciones de Glu en la hendidura sináptica y en el recinto con una concentración de receptores de 2000 moléculas por μm^2 .



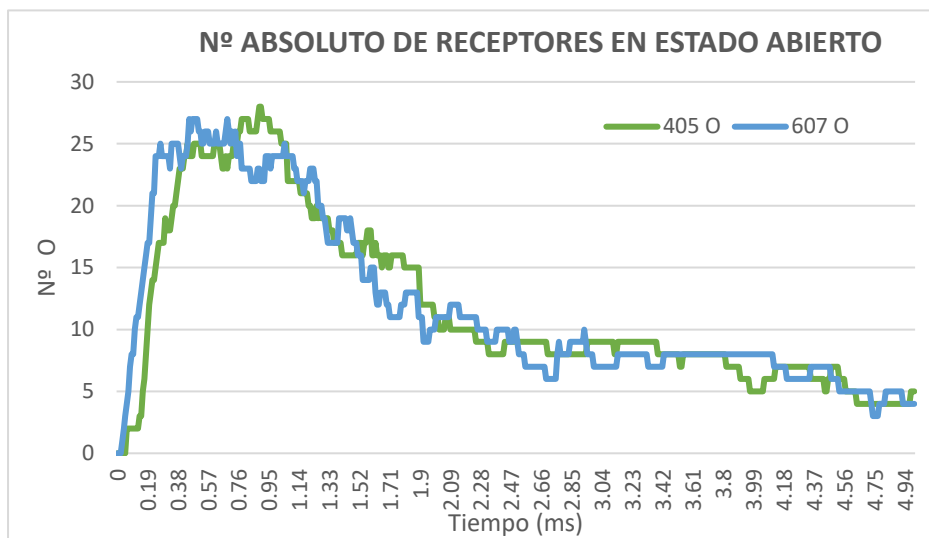
RESULTADO 2: Concentraciones de Glu en la hendidura sináptica y en el recinto con una concentración de receptores de 3000 moléculas por μm^2 .

Estas dos gráficas de concentración de glutamato son prácticamente idénticas debido a que la concentración de receptores (2000 o 3000 moléculas por μm^2) no afecta a la concentración del neurotransmisor.

Lo más interesante es la diferencia entre las en las concentraciones en la hendidura sináptica y el recinto. El número de moléculas desciende muy rápido en ambas localizaciones, sin embargo, en la hendidura observamos una pendiente mas pronunciada, es decir el glutamato disminuye a mayor velocidad que en el recinto ya que el neurotransmisor difunde hacia el exterior, desapareciendo primero de la hendidura hacia el recinto.

Es interesante ver que el glutamato ha desaparecido al milisegundo ya que para tiempo=1,11 ms el valor del glutamato es prácticamente 0.

2- GRÁFICAS DE NÚMERO DE RECEPTORES AMPA ABIERTOS



RESULTADO 1: Número absoluto de receptores O

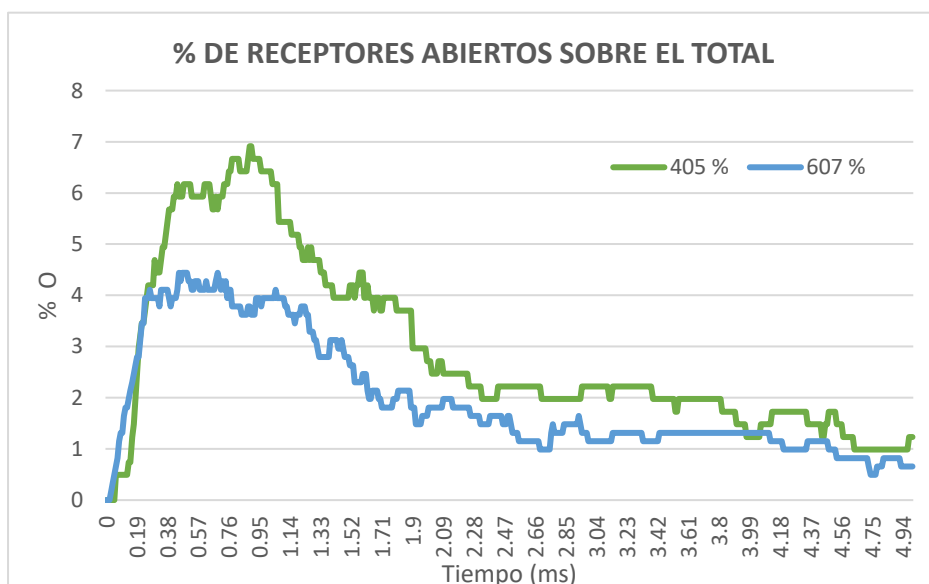
Máximos receptores abiertos:

2000 moléculas por μm^2

- Número de receptores abiertos: 28
- Tiempo (ms): 0.89-0.9

3000 moléculas por μm^2

- Número de receptores abiertos: 27
- Tiempo (ms): 0.45, 0.47-0.5, 0.69



RESULTADO 2: Porcentaje de receptores O sobre el total

Máximo porcentaje de receptores abiertos:

2000 moléculas por μm^2

- % de receptores abiertos: 6.91%
- Tiempo (ms): 0.89-0.9

3000 moléculas por μm^2

- % de receptores abiertos: 4.44%
- Tiempo (ms): 0.45, 0.47-0.5, 0.69

Estas dos gráficas son más interesantes, observamos subidas y bajadas constantes, es decir el receptor O se encuentra abierto en repetidas ocasiones ya que podemos llegar a dicha conformación mediante distintas reacciones.

Tanto en el supuesto de $N_{\text{Ampa}}=405$ como en el de $N_{\text{Ampa}}=607$ vemos que ambas llegan a altas cantidades de receptor abierto en el milisegundo 0.30 aproximadamente y alcanzan ambas su máximo antes del primer milisegundo. A partir de este comienzan a disminuir los receptores abiertos puesto que el cambio hacia esta conformación deja de darse puesto que el neurotransmisor va difundiendo hacia el recinto exterior y los receptores tendrán menor contacto con este.