

Modelización de Sistemas Biológicos

Práctica de MCell



POLITÉCNICA

Objetivo de la Práctica

- Realizar una simulación simplificada de la liberación de un neurotransmisor y la interacción con elementos receptores en una sinapsis química:
 - Geometría simplificada.
 - Un único neurotransmisor (Glutamato).
 - Un único tipo de receptor (AMPA).
 - Partes opcionales:
 - Incluir transportadores en las membranas del espacio extracelular.
 - Simular otros receptores de glutamato.
 - Simular otros neurotransmisores.
 - Mostrar información sobre:
 - Concentraciones en el medio.
 - Número de receptores abiertos.

Práctica de MCell

Partes Básica

Descripción de la Simulación

OPEN ACCESS Freely available online



A Machine Learning Method for the Prediction of Receptor Activation in the Simulation of Synapses

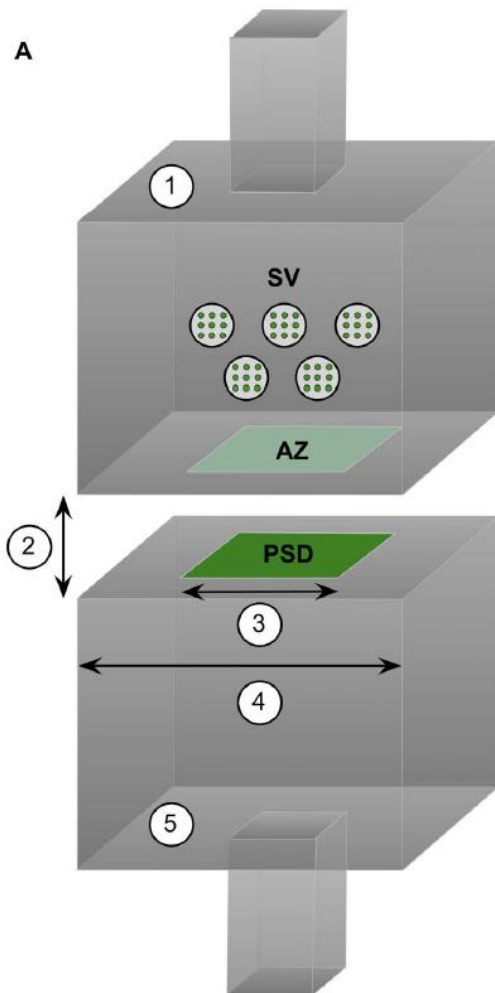
Jesus Montes¹, Elena Gomez¹, Angel Merchán-Pérez^{1,2}, Javier DeFelipe^{2,3}, Jose-Maria Peña^{1*}

1 Departamento de Arquitectura y Tecnología de Sistemas Informáticos, Facultad de Informática, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, Spain, **2** Laboratorio Cajal de Circuitos Corticales, Centro de Tecnología Biomédica, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, Spain, **3** Instituto Cajal, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid, Spain

Descripción del tipo de simulación:

- Descripción de elementos.
- Explicación del escenario de simulación.
- Ver primer punto de “*Materials and Methods*” (*Model synapses and Monte Carlo simulations*)

Geometría Simplificada



Descripción de la geometría:

1. Elemento presináptico.
2. Hendidura sináptica.
3. Longitud de la sinapsis.
4. Longitud total del área de aposición.
5. Elemento postsináptico.

A diferencia del modelo del artículo, en esta práctica asumiremos que el espacio extracelular es un cubo hueco dentro del cual se colocará la sinapsis.

Modelo Geométrico en Blender

- Se proporciona un modelo geométrico de partida:
 - Elemento presináptico
 - Elemento postsináptico
 - Espacio extracelular

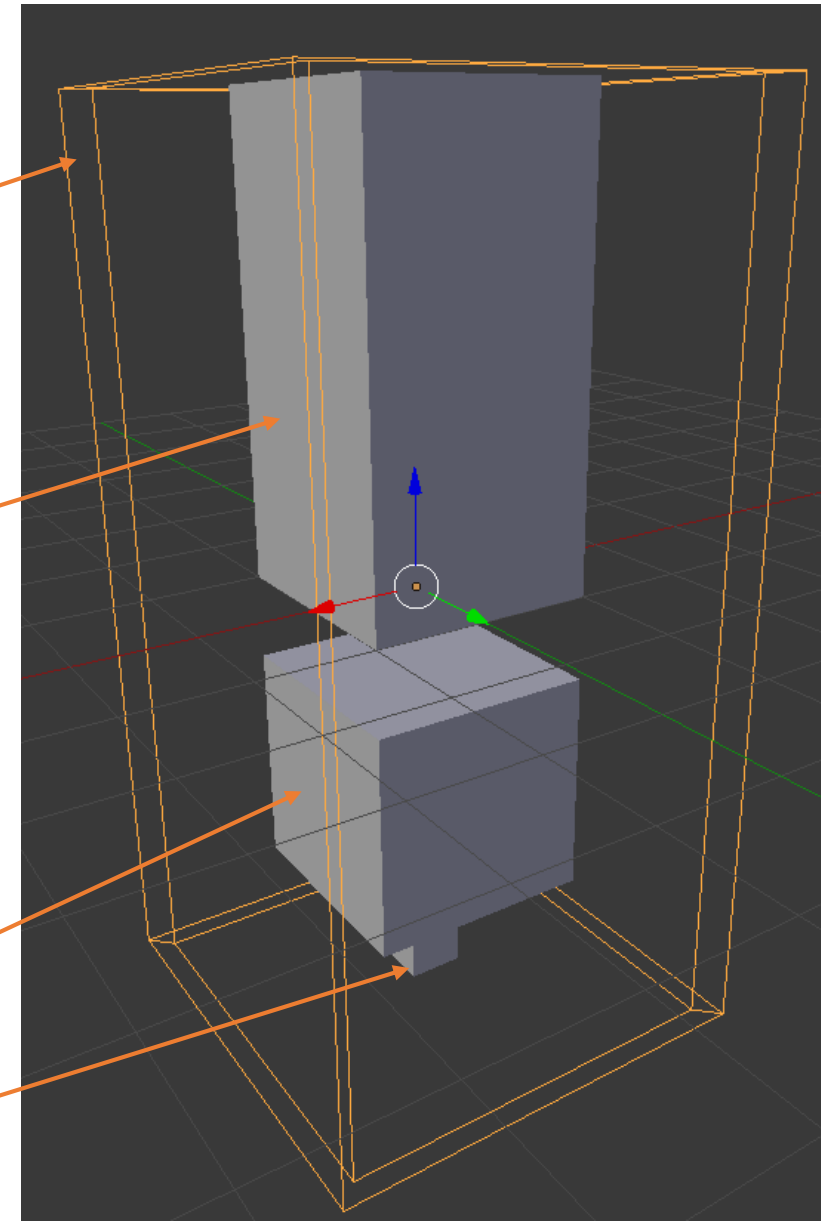
NOTA: Las dimensiones de los elementos y las distancias entre ellos no están ajustadas a los parámetros de la práctica.

Espacio extracelular
<*Extracellular*>

Elemento presináptico
<*Presynaptic*>

Elemento postsináptico
<*Postsynaptic*>

Cuello de la espina
<*Neck*>



Cinética Molecular de Glutamato

Biophysical Journal Volume 83 November 2002 2333–2348

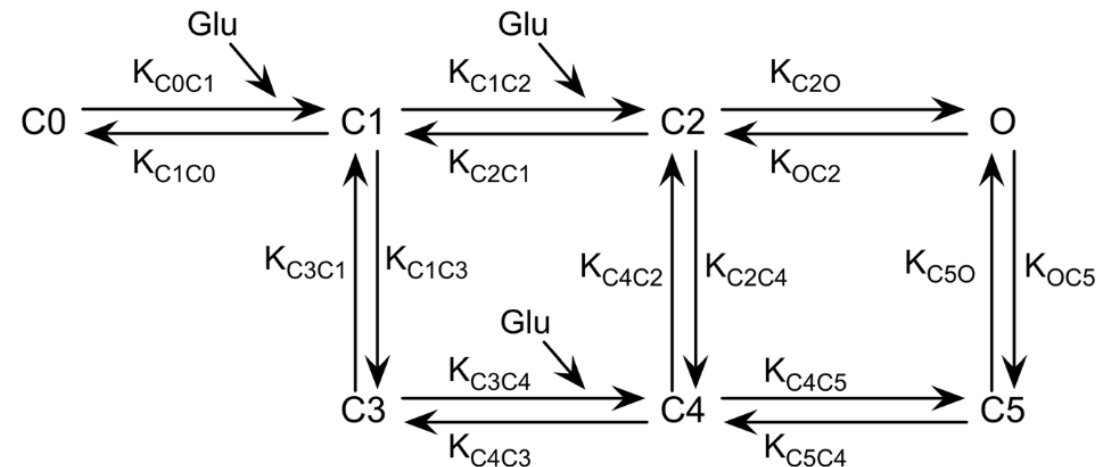
2333

A Monte Carlo Model Reveals Independent Signaling at Central Glutamatergic Synapses

Kevin M. Franks,^{*†} Thomas M. Bartol, Jr.,^{*} and Terrence J. Sejnowski^{*†}

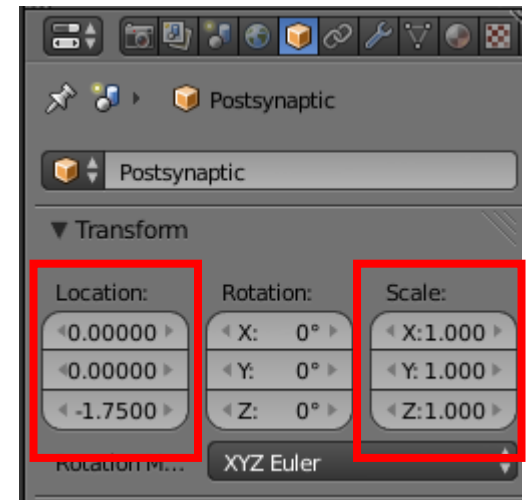
^{*}Howard Hughes Medical Institute, Computational Neurobiology Laboratory, The Salk Institute for Biological Studies, La Jolla, California 92037; and [†]Division of Biology, University of California, San Diego, La Jolla, California 92093 USA

- Modelo cinético del receptor AMPA :
 - Ver Figura 3.a)
 - Sección de “*Materials and Methods*”.
 - Tabla 2: Constantes del modelo (también en el artículo anterior).



Aspectos a Considerar

- El modelo geométrico se tiene que modificar:
 - Tamaños y posiciones de los elementos (para cumplir con las restricciones y escalas del problema).
 - Creación de nuevos elementos:
 - Zona de liberación de las vesícula.
 - Densidad postsináptica (donde colocar los receptores).
 - Volúmenes para conteo (cálculo de concentraciones).
- Definición de los tipos de moléculas:
 - Consejo: Usad un tipo de molécula por estado del receptor (más la molécula de glutamato).
- Definición de las reacciones:
 - Modelo cinético incluidas constantes de reacción.



Se recomienda usar los campos de la propiedad *Transform* para ajustar (al grano fino los tamaños y posiciones de los elementos).

Práctica de MCell

Resultados

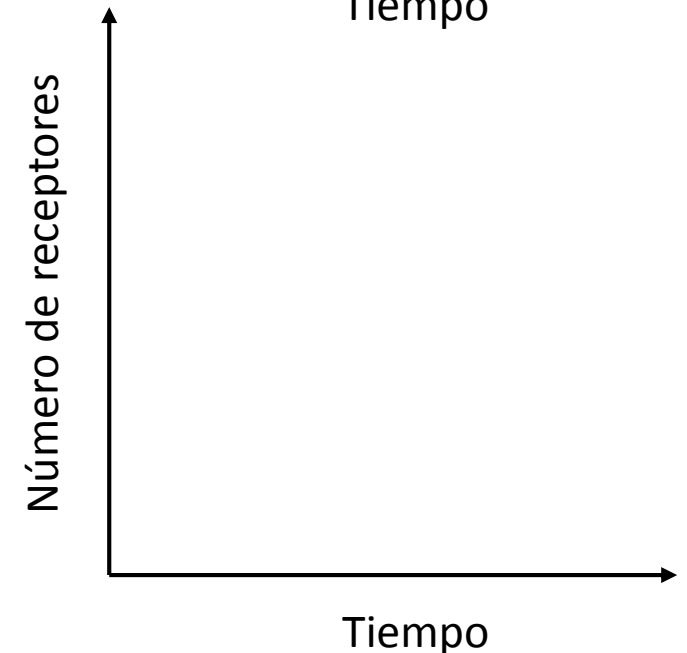
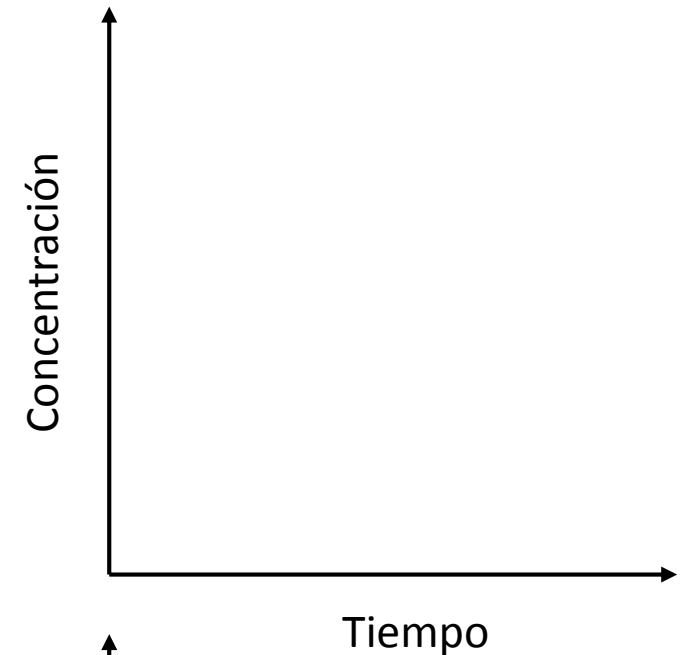
Parámetros

- Simular con las siguientes configuraciones:
 - Tiempo de simulación de 5 ms con una resolución temporal de $1\mu\text{s}$.
 - Concentración de AMPA:
 - 2000 moléculas por μm^2 .
 - 3000 moléculas por μm^2 .
 - Longitud del lado de la sinapsis: 450 nm.
 - Ancho de la hendidura sináptica: 20 nm.
 - Porcentaje de espacio extra alrededor de la sinapsis en la cabeza de la espina: 50%
 - Coeficiente de difusión del glutamato: $40 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$.
 - Tamaño de la vesícula (liberadas todas en $t=0$):
 - 3000 moléculas.
 - 5000 moléculas.

Resultados

Resultados promediados de 20 ejecuciones.

- Breve descripción del trabajo (max. 2 páginas de texto).
- Gráficas de concentración a lo largo del tiempo:
 - Medidas en el volumen de:
 - La hendidura sináptica.
 - Todo el volumen simulado.
 - Medidas en mol/cm^3
- Gráficas de número de receptores abiertos:
 - Medidas en:
 - Número de receptores en estado abierto.
 - Porcentaje de receptores abiertos sobre el total.
 - Determinar el pico de la gráfica (en tiempo y valor).



Práctica de MCell

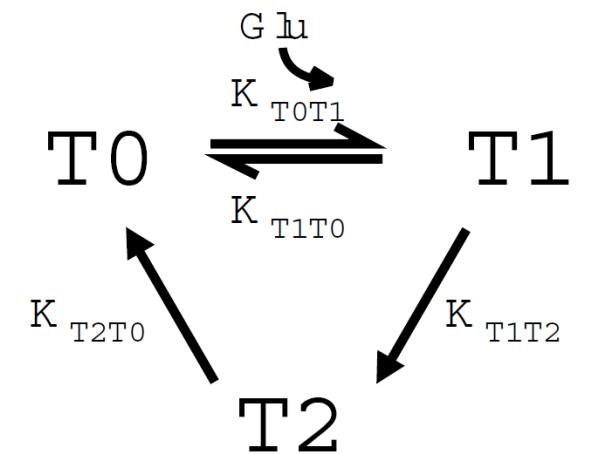
Partes Opcionales

Partes Opcionales

- Incluir en la simulación transportadores: Mecanismos de captura de de glutamato libre en el medio.
 - Estas
- Simular del receptor NMDA: Es un receptor de glutamato pero con una cinética diferente
 - Ver (Frank et al., 2003) también.
- Simular sinapsis gabaérgicas: En las que el neurotransmisor es un inhibidor GABA.
 - Ver (Jones & Westbrook, 1995).

Transportadores

- Espacio extracelular:
 - Volumen de difusión entre las células.
 - El 20% del volumen del tejido se corresponde a espacio no ocupado por la célula (Nicholson & Syková, 96).
 - Aunque biológicamente se corresponden con estructuras con tamaños de 38-66nm (Thorne & Nicholson, 06; Rusakov et al., 11), se idealizará como un volume cerrado dentro del cualla sinapsis.
- Transportadores:
 - Distribuido en todas las membranas de neuronas y glia fuera de la densidad sináptica.
 - Recaptan el glutamato del entorno y los reabsorben dentro de la célula.



Ver referencias (Montes et al., 2013) y (Franks et al., 2002).

Parámetros

Concentración de transportadores: 5000 moléculas por μm^2 .

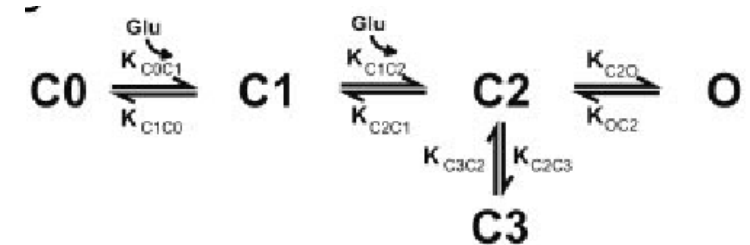
Modelo de NMDA

- Simular un modelo de receptor diferente:
 - Receptor de glutamato también.
 - Modelo cinético diferente.
- Simular tres escenarios:
 - Sólo AMPA (en la parte anterior).
 - Sólo NMDA.
 - AMPA + NMDA a la vez.

Parámetros

Concentración de NMDA:

- 1000 moléculas por μm^2 .
- 2000 moléculas por μm^2 .
- 3000 moléculas por μm^2 .



Ver referencia (Franks et al., 2002).

Receptores de GABA

Neuron, Vol. 15, 181–191, July, 1995, Copyright © 1995 by Cell Press

Desensitized States Prolong GABA_A Channel Responses to Brief Agonist Pulses

Mathew V. Jones and Gary L. Westbrook

Vollum Institute

and Department of Neurology

Oregon Health Sciences University

Portland, Oregon 97201

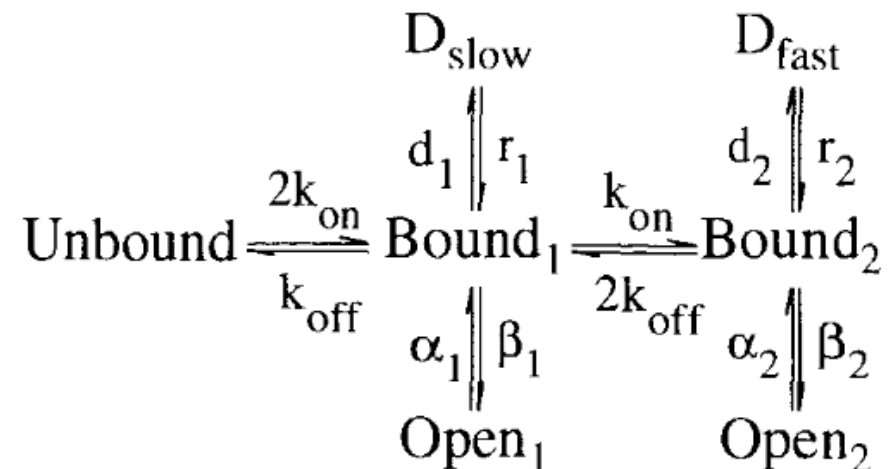
Parámetros

Vesículas GABA: 5000 moléculas.

Concentración de GABA_A 1000 moléculas por μm².

- Utilización de otro neurotransmisor:

- Moléculas de GABA.
- Receptor GABA_A.



Bibliografía

- Montes, J., Gomez, E., Merchán-Pérez, A., DeFelipe, J., & Peña, J. M. (2013). A Machine Learning Method for the Prediction of Receptor Activation in the Simulation of Synapses. *PloS one*, 8(7), e68888.
- 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.
- Jones, M. V., & Westbrook, G. L. (1995). Desensitized states prolong GABA_A channel responses to brief agonist pulses. *Neuron*, 15(1), 181-191.

Modelización de Sistemas Biológicos

Práctica de MCell



POLITÉCNICA