

## Simulación de Corrientes Postsinápticas de Receptores de Glutamato.

Christian Miguel Gutiérrez Galindo<sup>1</sup>, Virginia González Vélez<sup>2</sup>, Amparo Gil<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Estudiante de Maestría en Ing. de Procesos, Universidad Autónoma Metropolitana Azcapotzalco, 02200 México DF.

<sup>2</sup> Depto. Ciencias Básicas, Universidad Autónoma Metropolitana Azcapotzalco, 02200 México DF.

<sup>3</sup> Depto. MACC, Universidad de Cantabria, 39005 Santander, España.

**Resumen**— Se presentan varias simulaciones de la corriente postsináptica obtenidas con un modelo de estados propuesto para un receptor de glutamato. La activación de los receptores se basa en un algoritmo estocástico que calcula la probabilidad de apertura en función del número de moléculas de glutamato presentes en el tiempo. Se observa que la respuesta postsináptica es controlada por la cinética de secreción de glutamato.

**Palabras clave**— Receptor de glutamato, simulación estocástica, corrientes postsinápticas.

### I. INTRODUCCIÓN

El funcionamiento del sistema nervioso depende de la eficiencia de la transmisión de los estímulos, la cual implica convertir una señal química en una eléctrica que viaje a través de las neuronas y sus conexiones sinápticas. De manera breve, los procesos fundamentales involucrados en la transmisión sináptica son: Un potencial de acción, originado en respuesta a un estímulo, despolariza la neurona presináptica, lo que provoca la secreción de un neurotransmisor; éste se enlaza a los receptores, para finalmente generar una respuesta en la neurona postsináptica. Por tanto, desde un punto de vista fisiológico, la transmisión sináptica puede dividirse en dos procesos: el presináptico, que determina la cinética de secreción del neurotransmisor, y el postsináptico, que rige la interacción entre el neurotransmisor liberado y el receptor localizado en la membrana postsináptica [1].

En el sistema nervioso central existe más de un tipo de neurotransmisor, para el cual hay más de un tipo de receptor. De entre ellos, el glutamato es el neurotransmisor excitador mayoritario y está implicado en procesos fisiológicos normales tales como el aprendizaje, la memoria y el desarrollo, pero también en procesos neurodegenerativos como la epilepsia o la enfermedad de Alzheimer. Esta sustancia ejerce la función de transmitir la señal nerviosa por interacción con diferentes tipos de receptores; de entre ellos, los mejor estudiados son los receptores tipo canales iónicos, llamados AMPA y NMDA, que se encuentran en la mayor parte de las sinapsis glutamatérgicas [2].

La respuesta postsináptica ha sido estudiada tanto con técnicas únicamente experimentales como con aquellas que incluyen experimentación y modelado. En estos trabajos, las corrientes postsinápticas son registradas bajo diferentes

condiciones de estimulación, de manera que se estudia la respuesta de los receptores de glutamato. Todo esto con el objetivo de explicar la dinámica de respuesta en función del número de receptores y de su activación, lo que a su vez depende de la cinética de secreción y de la difusión de las moléculas de glutamato [3].

Se han propuesto algunos modelos cinéticos para los receptores AMPA en [4,5] los cuales describen el funcionamiento del canal receptor como un modelo de estados tipo cadena de Markov [6]. Estos modelos han permitido describir la activación del canal a partir de las transiciones entre estados, de manera que es posible estimar la corriente originada por su apertura. El presente trabajo utiliza el modelo propuesto en [5] para estudiar las corrientes postsinápticas que se presentan en respuesta a diferentes cinéticas de secreción de glutamato.

### II. METODOLOGÍA

Las simulaciones presentadas en este trabajo se basan en el modelo de receptor de glutamato tipo AMPA el cual se muestra en la Figura 1. Este modelo considera que el receptor puede transitar entre cuatro estados, antes de poder transitar a su estado de activación. En la Tabla I. se enlistan los valores de las constantes de transición entre estados, de las cuales tres ( $k_1$ ,  $k_2$  y  $k_3$ ) dependen del número de moléculas de glutamato presentes en cada tiempo. El estado activo, es el que está asociado a la corriente postsináptica.

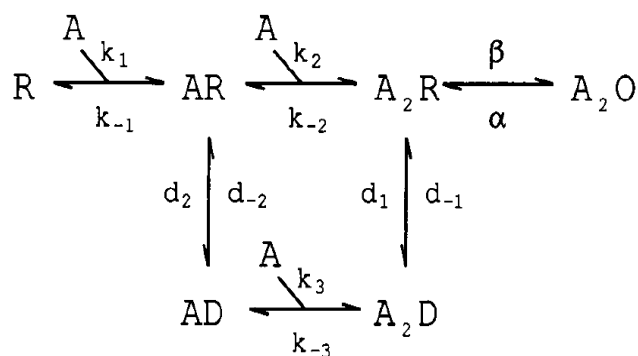


Fig. 1. Modelo de receptor de glutamato.

Se estudiaron tres dinámicas de glutamato asociadas a tres tipos de estimulación de la terminal nerviosa, según se explica a continuación. También se estudió la respuesta a diferente número de moléculas de glutamato. En todos los

casos se asumió que el neurotransmisor difundía libremente hacia los receptores, suponiendo 160 receptores distribuidos homogéneamente en un cilindro de radio de 0.1 micras y una altura de 10 nm. Las dinámicas de glutamato siguientes se basan en las observaciones experimentales reportadas en [7]:

1. Dinámica tipo AP: Representa la respuesta a un estímulo de muy corta duración y gran amplitud, tipo Potencial de Acción (AP, por sus siglas en inglés).
2. Dinámica tipo Focal: Representa la respuesta a una despolarización de la terminal nerviosa. En este trabajo se considera una despolarización de mayor duración que la de un AP.
3. Dinámica tipo Dispersa: Representa la respuesta a un estímulo no localizado de la terminal nerviosa.

El algoritmo para llevar a cabo las simulaciones fue desarrollado en Matlab y ejecutado en Windows 7. La implementación está basada en el algoritmo de Gillespie [8].

Constantes de transición	
$k_1$	$1.8 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
$k_{-1}$	$4.0 \cdot 10^3 \text{ s}^{-1}$
$k_2$	$1.4 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
$k_{-2}$	$5.0 \cdot 10^3 \text{ s}^{-1}$
$k_3$	$1.4 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
$k_{-3}$	$5.0 \cdot 10^3 \text{ s}^{-1}$
$d_1$	$100 \text{ s}^{-1}$
$d_{-1}$	$1.2 \text{ s}^{-1}$
$d_2$	$500 \text{ s}^{-1}$
$d_{-2}$	$6 \text{ s}^{-1}$
$\beta$	$1.9 \cdot 10^4 \text{ s}^{-1}$
$\alpha$	$10^4 \text{ s}^{-1}$

Tabla. I. Constantes de transición entre estados

### III. RESULTADOS

En la Figura 2. se muestran las simulaciones de corrientes postsinápticas ( $I_{post}$ ) obtenidas para las tres dinámicas descritas en la Metodología, considerando 10,000 moléculas de glutamato en todos los casos. Se observa que la respuesta a un estímulo tipo AP es una corriente rápida asociada a una respuesta tipo “todo o nada”, como se ha reportado para sinapsis glutamatérgicas del sistema nervioso central [1]. Así mismo, se observa que conforme el estímulo se dispersa, la respuesta tiene la misma amplitud, pero la dinámica de la corriente postsináptica es

completamente distinta. Esto daría lugar a una respuesta en una escala de tiempo mayor.

En la Figura 3. se muestran las corrientes ( $I_{post}$ ) obtenidas cuando se presenta un pulso de glutamato constante durante 40 ms con diferente número de moléculas de glutamato. Como se observa, a medida que el pulso crece en amplitud, el número de receptores abiertos también lo hace, generando una mayor corriente, pero este crecimiento es claramente no lineal. Esta figura coincide con los registros experimentales reportados en [5]. Cabe señalar que para obtenerlos fue necesario incrementar la constante de transición  $d_1$ , lo que significaría que el modelo subestima la desensibilización de los receptores cuando la cantidad de glutamato permanece constante durante decenas de milisegundos.

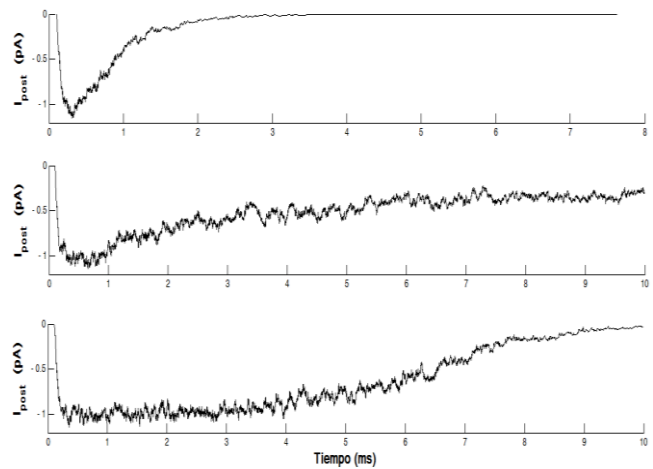


Fig. 2. Corrientes sinápticas (normalizadas) en respuesta a tres dinámicas de glutamato.

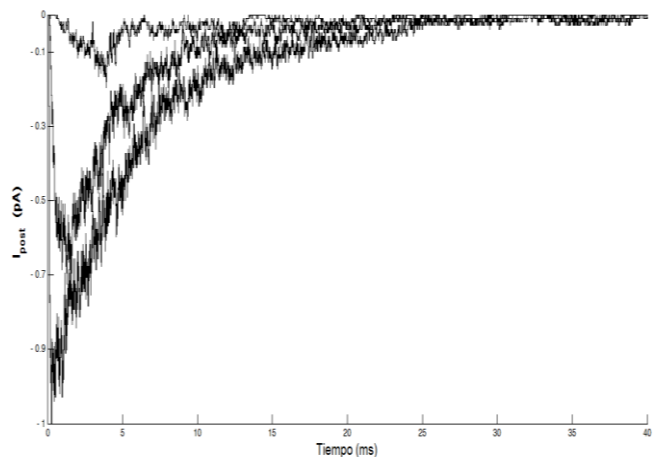


Fig. 3. Corrientes postsinápticas (normalizadas) en respuesta a tres pulsos de glutamato (100, 1000 y 10000 mol), con duración de 40 ms.

#### IV. DISCUSIÓN

Los receptores postsinápticos se comportan como canales iónicos, ya que generan una corriente eléctrica en respuesta a la presencia de glutamato en la zona de la membrana postsináptica. La activación de estos canales depende fuertemente del número de moléculas de glutamato presentes en el tiempo, aunque también está influida por las constantes de transición entre estados. Como se ha reproducido en nuestras simulaciones, esta activación ocurre en menos de un milisegundo, mientras que la desactivación ocurre más lentamente.

El comportamiento de la corriente postsináptica es congruente con los estudios reportados para la sinapsis glutamatérgica, en los cuales se ha concluido que la respuesta de los receptores sigue la cinética de secreción del neurotransmisor [7]. Por otro lado, la corriente postsináptica crece en proporción a la cantidad de moléculas de glutamato, como se muestra en la Figura 3, para una misma dinámica. Sin embargo, es notorio que cuando el número de moléculas es pequeño ( $N=100$ ), no sólo el número de receptores abiertos es menor (~10% de la  $I_{post}$  con  $N=10000$ ) sino que la activación es mucho más lenta (~5 ms). Esto hace pensar que en régimen de pocas partículas, los receptores son más susceptibles de entrar en estado inactivo, o desensibilizado, tal como se ha observado experimentalmente para estimulaciones débiles [7].

La simulación estocástica de los modelos de estados, como el utilizado en este trabajo, permite tomar en cuenta la influencia de la probabilidad de apertura de los receptores en la corriente postsináptica, al tiempo que permite estimar adecuadamente la corriente generada en presencia de pocas moléculas de glutamato. El algoritmo estocástico utilizado permitió estimar las transiciones entre estados hasta alcanzar el estado activo, en función del número de moléculas de glutamato presentes en el tiempo, obteniéndose que la cantidad de partículas, así como la cinética de secreción determinan la respuesta postsináptica en una escala temporal corta, tal como se ha reportado para los receptores AMPA de glutamato [2].

#### V. CONCLUSIÓN

En las sinapsis del sistema nervioso central, la transmisión de información entre neuronas es un proceso extremadamente rápido, cuya latencia abarca unos cuantos milisegundos desde la aparición del estímulo, por lo que es de gran interés dilucidar cómo se logra este proceso tan eficiente en las diferentes etapas. En este trabajo, hemos estudiado la respuesta postsináptica en función de la dinámica del glutamato, concluyendo que esta dinámica determina la respuesta a escalas temporales cortas.

#### RECONOCIMIENTOS

El autor Christian Miguel Gutiérrez Galindo agradece al CONACYT por el apoyo de la beca que le ha brindado a lo largo del programa del posgrado, ya que sin este apoyo no hubiera sido posible llevar a cabo esta investigación.

#### BIBLIOGRAFÍA

- [1] B. Katz, "Mechanisms of synaptic transmission", *Modern Physics*. vol. 31, pp. 524-531, April 1959.
- [2] K. Holm, "Computational Modeling of IP3 Receptor Function and Intracellular Mechanisms in Synaptic Plasticity", PhD. Tampere University of Technology, Finlandia, 2004.
- [3] K. M. Franks, T. M. Bartol and T. J. Sejnowski "A Monte Carlo model reveals independent signaling at central glutamatergic synapses", *Biophysical Journal*. vol. 83, pp. 2333-2348, 2002.
- [4] P. Jonas, G. Major, B. Sakmann, "Quantal components of unitary EPSCs at the mossy fibre synapse on CA3 pyramidal cells of rat hippocampus", *The Journal of Physiology*. vol. 472, pp. 615-663, December 1993.
- [5] M. Heckmann, J. Bufler, C. Franke, J. Dudel "Kinetics of homomeric GluR6 glutamate receptor channels", *Biophysical Journal*. vol. 71, pp. 1743-1750, October 1996.
- [6] R. Avila-Pozos, V. González-Vélez, J.R. Godínez-Fernández, "Modelado de canales iónicos como procesos de Markov", *Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica*. vol. XXVII, pp. 106-116, Diciembre 2006.
- [7] C. Pawlu, A. DiAntonio, M. Heckmann "Postfusional control of quantal current shape" *Neuron*. vol. 42, pp. 607-618, May 2004.
- [8] D. T. Gillespie "Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions" *The Journal of Physical Chemistry*. vol. 81, pp. 2340-2361, December 1977.