

Homeostasis

Flores Lozornio Gustavo Jafet; Guerrero Ibarra Luis Antonio
Jafet_floreslozornio@ciencias.unam.mx; luisantonio13@ciencias.unam.mx
Universidad Nacional Autónoma de Mexico

1 de octubre de 2020

1. Introducción

Las neuronas del sistema nervioso, al igual que las de los otros sistemas del organismo, se encuentran sumergidas en un compartimiento o medio, el medio interno. Este compartimiento se caracteriza por presentar propiedades fundamentales para el funcionamiento normal de las células, las que varían en rangos muy estrechos, a pesar de las múltiples perturbaciones que constantemente actúan sobre ellas. La temperatura, el pH, la osmolaridad, la concentración de algunos metabolitos, se mantienen en valores casi constantes. Ello se explica porque esos parámetros se encuentran en equilibrio de régimen estacionario (steady state), es decir, están sujetos a un sistema de control en el que lo que cambian, ganan o pierden, es rápidamente compensado de modo que sus niveles oscilan alrededor de valores que parecen constantes. La mantención de esa constancia en niveles de valores fisiológicos de esos parámetros es la homeostasis.

La homeostasis es una propiedad de los organismos que consiste en su capacidad de mantener una condición interna estable compensando los cambios en su entorno mediante el intercambio regulado de materia y energía con el exterior (metabolismo). Se trata de una forma de equilibrio dinámico que se hace posible gracias a una red de sistemas de control realimentados que constituyen los mecanismos de autorregulación de los seres vivos. Ejemplos de homeostasis son la regulación de la temperatura y el balance entre acidez y alcalinidad (pH).

Motivación:

- Una propiedad esencial del sistema nervioso es su capacidad de autoorganizarse durante el desarrollo y mantener la función en la madurez a pesar de las perturbaciones constantes de la actividad y del medio bioquímico del que dependen todos los procesos celulares.
- El sistema nervioso es heterogéneo, con muchos tipos de células distintas que tienen combinaciones

específicas de canales iónicos que les otorgan sus propiedades eléctricas únicas

- los sistemas nerviosos no siempre se comportan homeostáticamente; Las mutaciones en los genes del canal iónico son la base de muchas enfermedades, y los animales genéticamente inactivados a menudo tienen fenotipos medibles.

2. Marco Teórico

Los canales iónicos son moléculas proteicas que contienen poros acuosos que permiten el flujo de iones a través de las membranas celulares, y su expresión depende del nivel de ARNm del canal en la célula. Una forma simple de capturar esto lleva a un modelo canónico de regulación :

$$\dot{m} = \alpha_m - \beta_m m \quad (1)$$

$$\dot{g} = \alpha_g m - \beta_g g \quad (2)$$

Aquí, m es la concentración de ARNm para la proteína de canal g , y α_x y β_x son tasas de síntesis y degradación. ($x = m, g$)

Además, los cambios transcripcionales en los genes del canal iónico se producen en respuesta a las perturbaciones de la actividad (Kim et al., 2010) y pueden ser la base de la regulación homeostática de la actividad de la red. Por lo tanto, suponemos que la producción de ARNm depende de alguna enzima sensible al Ca^{2+} , o complejo enzimático, T , cuya tasa de producción depende del Ca^{2+} y cuya tasa de degradación está saturada

$$\dot{T} = \alpha_T([Ca^{2+}]) - \beta_T \quad (3)$$

$$\dot{m} = \alpha_m T - \beta_m m \quad (4)$$

La suposición de que la tasa de degradación de T está saturada significa que el equilibrio del sistema se produce en un valor único de $[Ca^{2+}]$. Por lo tanto, el promedio $[Ca^{2+}]$ se mantendrá en un valor objetivo específico, Ca_{tgt} , dado

resolviendo el estado estacionario, $\langle \dot{T} \rangle = 0$. La tasa de síntesis, α_T , depende de $[Ca^{2+}]$. Si esta tasa se determina por una reacción única que involucra la unión de Ca^{2+} , entonces típicamente tendrá una dependencia monotónica en forma de una ecuación de Hill.

Es decir, asumimos una aproximación lineal, $\alpha_T([Ca^{2+}]) = \alpha_T[Ca^{2+}]$.

En este caso, el objetivo $[Ca^{2+}]$ es simplemente la relación de dos constantes de velocidad:

$$Ca_{tgt} = \frac{\beta_T}{\alpha_T}$$

$$T = \int (\alpha_T[Ca^{2+}] - \beta_T) dt = \alpha_T \int ([Ca^{2+}] - Ca_{tgt}) dt \quad (5)$$

Esta señal integrada de $[Ca^{2+}]$ error se alimenta al término de síntesis del ARNm del canal $\alpha_T T$. De manera similar, m controla directamente la tasa de expresión de g mediante el término $\alpha_g m$. Finalmente, g controla el potencial de membrana y la dinámica de $[Ca^{2+}]$. El esquema en las ecuaciones 2, 3 y 4, por lo tanto, constituye un ciclo de retroalimentación que mantiene el promedio $[Ca^{2+}]$ al modificar continuamente las tasas de expresión de los canales en la membrana.

Se utilizó un modelo de regulación de conductancia dependiente de la actividad utilizando $[Ca^{2+}]$ intracelular como señal de control de retroalimentación, este modelo es tomado del artículo (Liu, Z., Golowasch, J., Marder, E., and Abbott, L.F. (1998). A model neuron with activity-dependent conductances regulated by multiple calcium sensors. J. Neurosci. 18, 2309–2320.).

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dT} = & \frac{1}{C} (I - (\bar{g}_N m_{Na}^3 h_{Na}^1 (V - ENa) + \bar{g}_{CaT} m_{CaT}^3 h_{CaT}^1 \\ & (V - ECa) + \bar{g}_{CaS} m_{CaS}^3 h_{CaS}^1 (V - ECa) + \bar{g}_A m_A^3 h_A^1 (V - Ek) \\ & + \bar{g}_{KCa} m_{KCa}^4 (V - Ek) + \bar{g}_{Kd} m_{Kd}^4 (V - Ek) + \bar{g}_H m_H^1 (V - EH) \\ & + \bar{g}_L (V - EL))) \end{aligned}$$

$$\tau_{m_i} \frac{dm_i}{dt} = m_{\infty_i} - m_i$$

$$\tau_{h_i} \frac{dh_i}{dt} = h_{\infty_i} - h_i$$

$$(20mseg) \frac{d[Ca^{2+}]}{dt} = -0,94(I_{Ca}) - [Ca^{2+}] + 0,05$$

3. Metodo

El código se hizo siguiendo la teoría detallada en la sección previa, para resolver las ecuaciones diferenciales se utilizó el método de Euler. El método de Euler es un procedimiento de integración numérica para resolver ecuaciones

diferenciales ordinarias a partir de un valor inicial dado. Este método es uno de primer orden, lo que significa que el error local es proporcional al cuadrado del tamaño del paso y el error global es proporcional al tamaño del paso. Con estas ideas en mente, se crearon dos modelos de neuronas cada una con actividad diferente donde, una de ellas produce tonic spiking mientras que la otra produce bursting spiking. Para lograr esto se ajustaron como parámetros constantes los potenciales de nerst es decir $ENa = 50$, $ECa = 100$, $Ek = -80$, $EL = -5$ y la capacitancia de la membrana es ajustada a $C = 1$.

Por cómo está elaborado el método de Euler es necesario incluir valores iniciales donde en nuestra construcción se crean dos listas, una donde se encuentran los valores límites del sistema, $I, \tau_{gg}, \tau_{mm}, gNa_{tgt}, gCaT_{tgt}, gCaS_{tgt}, gA_{tgt}, gKCa_{tgt}, gK_{tgt}, gH_{tgt}$, y otra donde se encuentran los valores iniciales $V, Ca, gNa, gCaT, gCaS, gA, gKCa, gK, gH$.

Lo que se busca lograr con este modelo es caracterizar el comportamiento homeostático de la neurona por tanto se inhibe alguna de las conductancias, que para fines de este proyecto solo se silenciaron las conductancias del $gCaS, gCaT$ y gH y ver la evolución temporal de la actividad bajo estas perturbaciones. Es necesario mencionar que únicamente se ejemplifica la evolución temporal de las neuronas cuando la actividad ya está en bursting o en tonic para fines del proyecto.

4. Resultados:

En las tablas 1,2 se muestran los valores iniciales para una neurona con actividad en bursting, en la figura 1 se muestra la actividad de la neurona para un tiempo de 40,000 a 50,000 ms donde logramos ver la evolución temporal de los spikes en bursting junto con la evolución temporal del calcio intracelular de la neurona.

En la figura 2 se muestra la evolución temporal de las conductancias hasta llegar al valor límite para cada una impuestas.

V	Ca	gNa	gCaT	gCaS	gA	gKCa	gKd	gH
-20	5	0	0	0	0	0	0	0

Cuadro 1: lista r"de parametros iniciales para neurona en bursting.

I	τ_{gg}	τ_{mm}	gNa_{tgt}	$gCaT_{tgt}$	$gCaS_{tgt}$
0	2×10^2	1×10^5	700	4	5.25
gA_{tgt}	$gKCa_{tgt}$	gKd_{tgt}	gH_{tgt}	Ca_{tgt}	gL
10	25	90	0.01	50	0.01

Cuadro 2: lista "p" de parametros iniciales para neurona en bursting.

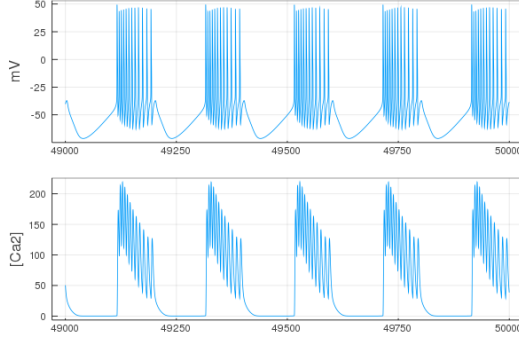


Figura 1: evolución temporal de la neurona en bursting.

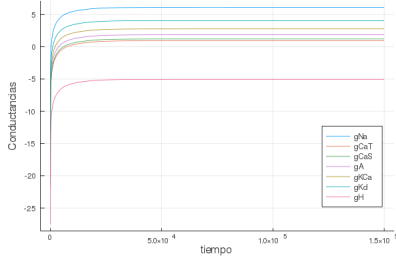


Figura 2: Conductancias en base logarítmica para la neurona en bursting.

Una vez con la neurona establecida, se hicieron las perturbaciones pertinentes inhibiendo una conductancia a la vez en cierto tiempo de su evolución temporal, es decir, el modelo evoluciona de manera estable hasta un cierto tiempo T, donde en este tiempo T se inhibe la conductancia hasta terminar el ciclo temporal de la neurona.

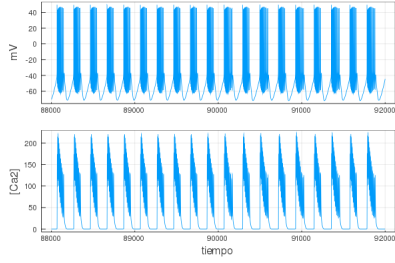
En la figura 3 inciso (a) mostramos la evolución temporal de la neurona cuando al tiempo $T = 900,000$ ms se inhibe la conductancia g_H , en el inciso (b) podemos apreciar con más detalle lo que sucede antes y después de la inhibición. Notamos que para este caso la neurona no sufre un cambio significativo ni en la forma, ni en la frecuencia en su actividad. Apreciando con un poco más de detenimiento la figura (b) se logra notar una leve alternancia en el grosor de los spikes individuales. Tomando la evolución temporal completa después de la perturbación, fig 4 (a) es notable que no existe alteración significativa en la actividad. en la fig 4 (b) podemos apreciar de mejor manera esto pues es la misma actividad que se tiene cuando la perturbación es

hecha. Por tanto, el sistema es compensatorio para este caso.

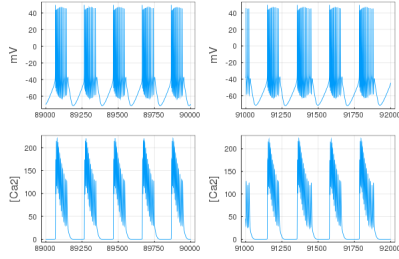
En la figura 5 inciso (a) demostramos la evolución temporal de la neurona cuando se inhibe la conductancia g_{CaT} y de igual manera en inciso (b) se hace un acercamiento a la gráfica antes y después de la inhibición. Se logra apreciar el cambio de la forma y la frecuencia de la actividad tanto en el potencial como en el calcio intracelular, pues de estar la neurona en actividad tipo bursting pasa a ser tonic y con mayor frecuencia, así mismo el calcio intracelular reduce su valor de manera drástica. Tomando la evolución temporal completa después de la perturbación, fig 6 (a) se observa como el calcio intracelular busca compensarse a través del tiempo mientras que el potencial a tiempos muy largos después de la perturbación es constante a como era tiempo después de esta, esto se logra apreciar de manera detallada en la fig 6 (b). De manera que, aunque el sistema trata de compensar no logra regresar al estado que se tiene antes de la perturbación, es decir el sistema es patológico.

En la figura 7 inciso (a) demostramos la evolución temporal de la neurona cuando se inhibe la conductancia g_{CaS} y de igual manera en inciso (b) se hace un acercamiento a la gráfica antes y después de la inhibición. En este caso apreciamos un cambio en la forma y la frecuencia tanto en el potencial como en el calcio intracelular, pero notando en el inciso (b) la neurona sigue en bursting pero con grosor reducido y aumentando su frecuencia. Tomando la evolución temporal completa después de la perturbación, fig 8 (a) se logra observar como el calcio intracelular busca compensarse a través del tiempo y el potencial es constante. Esto se logra apreciar con más detalle en la fig 8 (b). Por tanto, el sistema logra compensar reproduciendo el comportamiento que se tenía antes de la perturbación, aunque no lo hace de manera completa la neurona regresa a una actividad tipo bursting.

Otra manera de ver la compensación del sistema lo podemos ver con las gráficas de la evolución temporal de las conductancias de las figuras: 9, 10, 11 donde después de la perturbación logramos ver como las otras conductancias compensan la inhibición de alguna conductancia. Para cuando la conductancia g_H es inhibida las conductancias evolucionan de manera muy similar a cuando esta conductancia actúa. Muy diferente para cuando las conductancias g_{CaT} y g_{CaS} se inhiben pues en estas si logramos ver un aumento de intensidad en las conductancias restantes.

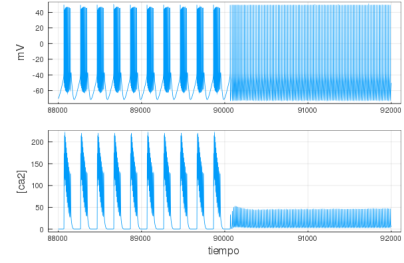


(a)

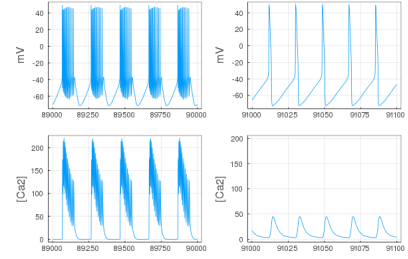


(b)

Figura 3: Neurona en bursting con g_H inhibida.

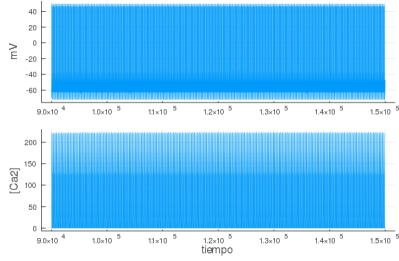


(a)

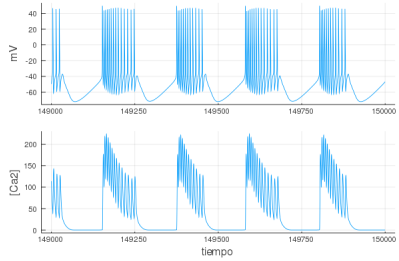


(b)

Figura 5: Neurona en bursting con g_{CaT} inhibida.

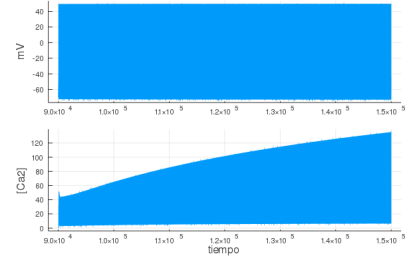


(a)

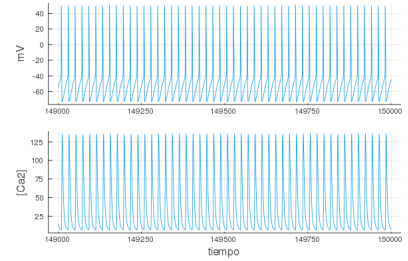


(b)

Figura 4: (a) evolución temporal de la neurona en bursting sin g_H después de la perturbación. (b) ampliación al tiempo final de la neurona.

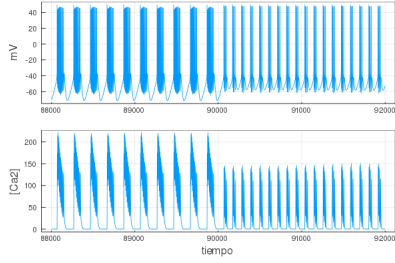


(a)

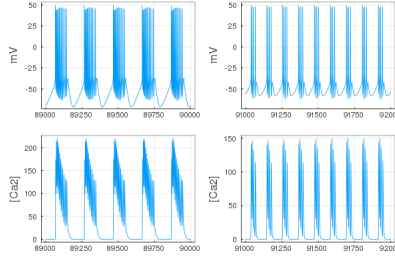


(b)

Figura 6: (a) evolución temporal de la neurona en bursting sin g_{CaT} después de la perturbación. (b) ampliación al tiempo final de la neurona.

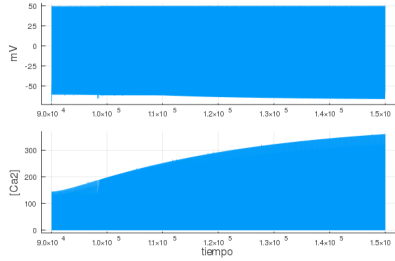


(a)

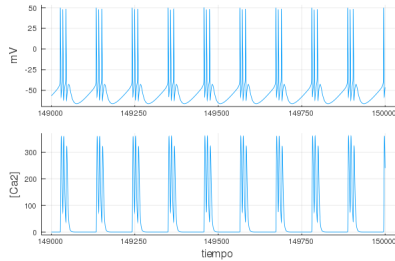


(b)

Figura 7: Neurona en bursting con g_{CaS} inhibida.



(a)



(b)

Figura 8: (a) evolución temporal de la neurona en bursting sin g_{CaS} después de la perturbación. (b) ampliación al tiempo final de la neurona.

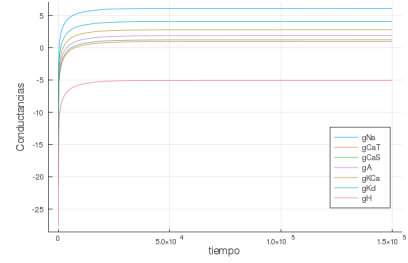


Figura 9: Conductancias en base logarítmica con g_H inhibida.

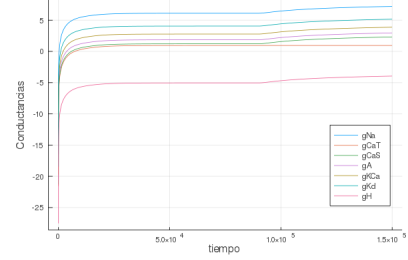


Figura 10: Conductancias en base logarítmica con g_{CaT} inhibida.

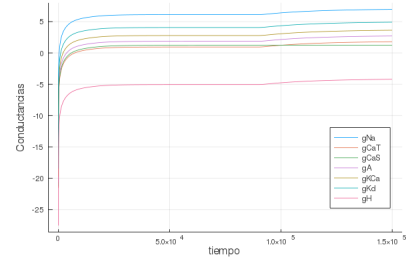


Figura 11: Conductancias en base logarítmica con g_{CaS} inhibida.

Presentamos la siguiente neurona donde su actividad presenta tonic spiking, de igual manera se presentan los parámetros de entrada en las tablas 3 y 4, en la figura 12 obtenemos la gráfica de la evolución temporal de los spikes en tonic junto con la evolución temporal del calcio intracelular de la neurona. En la figura 13 tenemos la evolución temporal de las conductancias hasta llegar a su valor límite.

De manera similar haremos el análisis para esta neurona cuando se le agregan perturbaciones, las conductancias perturbadas son las mismas para la neurona anterior. Tenemos entonces el mismo esquema donde la figura está dividida en dos secciones, (a) y (b) donde la primera es la evolución temporal de 880,000 a 920,000 ms y en la siguiente muestra ampliadas antes de la perturbación y después de la perturbación.

V	Ca	gNa	gCaT	gCaS	gA	gKCa	gKd	gH
-20	5	0	0	0	0	0	0	0

Cuadro 3: lista "r" de parametros iniciales para neurona en tonic.

I	τ_{gg}	τ_{mm}	gNa_{tgt}	$gCaT_{tgt}$	$gCaS_{tgt}$
0	2×10^2	1×10^5	700	4	5.25
gA_{tgt}	$gKCa_{tgt}$	gKd_{tgt}	gH_{tgt}	Ca_{tgt}	gL
130	25	90	0.01	50	0.01

Cuadro 4: lista "p" de parametros iniciales para neurona en tonic

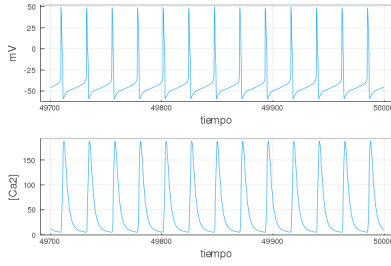


Figura 12: Evolucion temporal de la neurona en tonic.

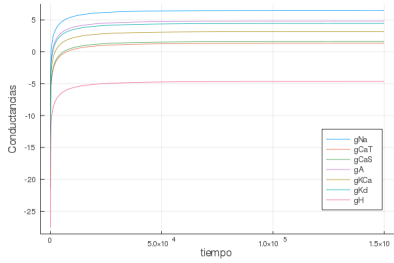


Figura 13: Conductancias en base logaritmica para la neurona en tonic.

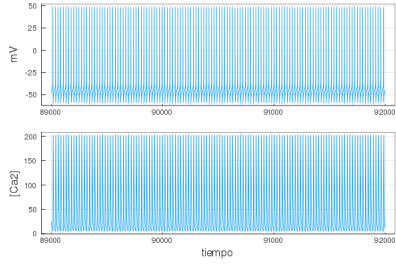
En la figura 14 notamos en su evolución temporal que no existen cambios ni la forma ni en la frecuencia de la actividad. De manera más global logramos apreciar esta evolución temporal en la fig 15 (a), el sistema es constante en el potencial y el calcio intracelular en toda su evolución después de la perturbación, por tanto el sistema es compensatorio a la perturbación.

En la figura 16 si existen cambios en la forma de la actividad y el cambio intracelular, logramos ver que en el potencial después de la perturbación existe una disminución de la frecuencia y un aumento en la intensidad de los spikes. Así mismo en el calcio intracelular la frecuencia disminuye, pero su intensidad también se ve disminuida. Apreciando su evolución temporal completa de la neurona ,fig 17 (a) De manera similar a la neurona anterior cuando se inhibían estas conductancias, el calcio intracelular

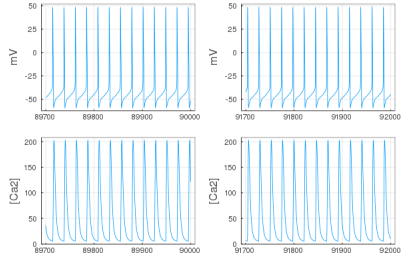
busca compensar a tiempos muy largos después de la perturbación , mientras que el potencial conserva su forma que tenía después de la perturbación, fig 17 (b) .Por tanto el sistema logra regresar a la actividad de manera similar a la que tenía antes de la perturbación, es decir el sistema es compensatorio a la perturbación.

Por último, para la figura 18 después de la perturbación disminuye la frecuencia tanto en el potencial como en el calcio intracelular para este caso. En cuanto a las intensidades estas aumentan un mínimo. es de destacar que en el potencial la forma de los spikes se ve un poco alterada al iniciar cada spike y en el calcio intracelular tenemos picos más prominentes. Apreciando su evolución temporal completa de la neurona después de la perturbación, fig 19 (a) . Se apreciamos un fenómeno nuevo para nuestro modelo pues para tiempos muy grandes después de la perturbación el sistema se silencia completamente , tanto en su potencial como en el calcio intracelular, la neurona busca la compensación en el calcio intracelular pero no lo logra y desaparece completamente la actividad en esta, esto lo logramos apreciar en la figura 19 (b) donde tenemos el intervalo exacto en donde la neurona deja de producir respuesta alguna. El sistema logra regresar a la actividad que tenía antes de la perturbación tiempo después de la perturbación, pero para tiempos muy largos la neurona es silenciada completamente, por tanto, el sistema es patológico.

De manera similar para obtener una mejor imagen de la compensación en el sistema se presentan las gráficas de la evolución temporal de las conductancias para esta neurona dada las figuras: 20, 21,22 .Con esto logramos ver las compensaciones de las conductancias cuando alguna es inhibida. Cuando la conductancia de g_h es inhibida los valores no cambian en comparación cuando la conductancia actúa, cosa contraria a cuando se inhibe las conductancias g_{CaT} y g_{CaS} ya que es apreciable la compensación de las otras conductancias para el sistema.

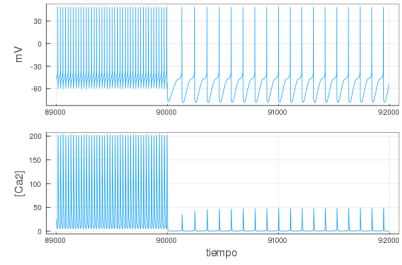


(a)

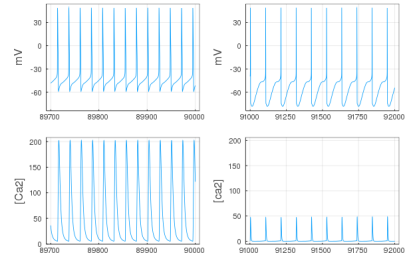


(b)

Figura 14: Neurona en tonic con g_H inhibida.

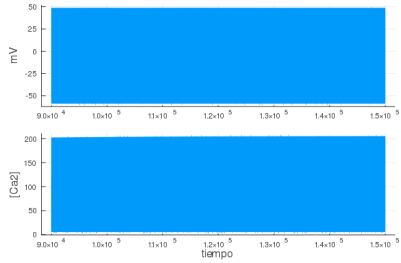


(a)

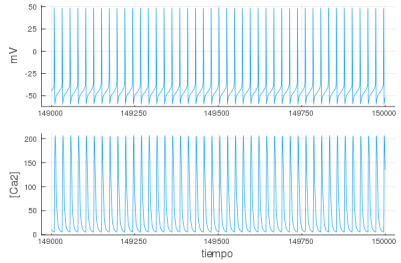


(b)

Figura 16: Neurona en tonic con g_{CaT} inhibida.

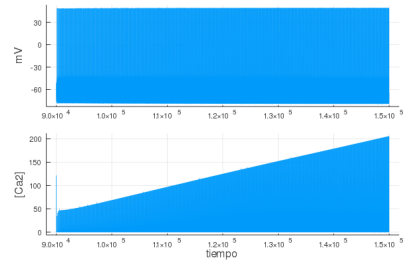


(a)

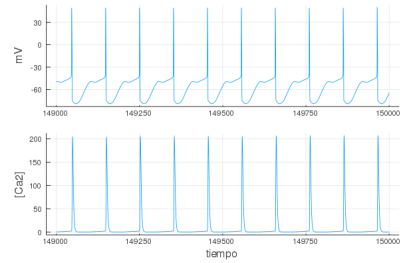


(b)

Figura 15: (a) evolución temporal de la neurona en tonic sin g_H después de la perturbación. (b) ampliación al tiempo final de la neurona



(a)



(b)

Figura 17: (a) evolución temporal de la neurona en tonic sin g_{CaT} después de la perturbación. (b) ampliación al tiempo final de la neurona.

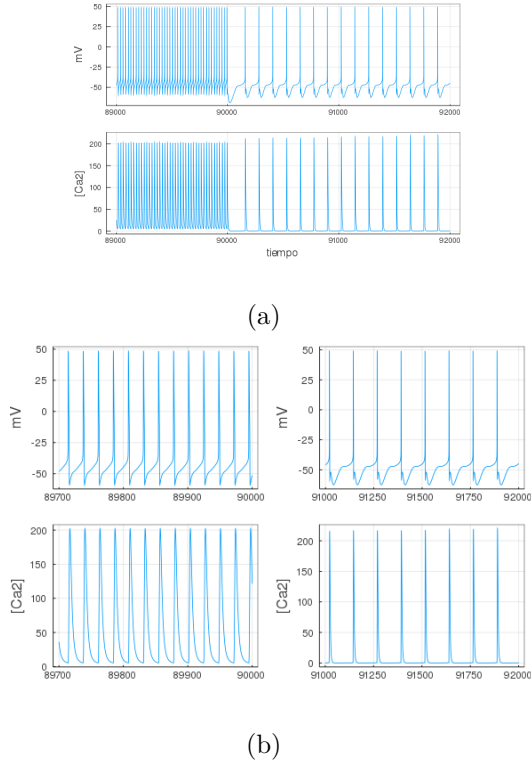


Figura 18: Neurona en tonic con g_{CaS} inhibida.

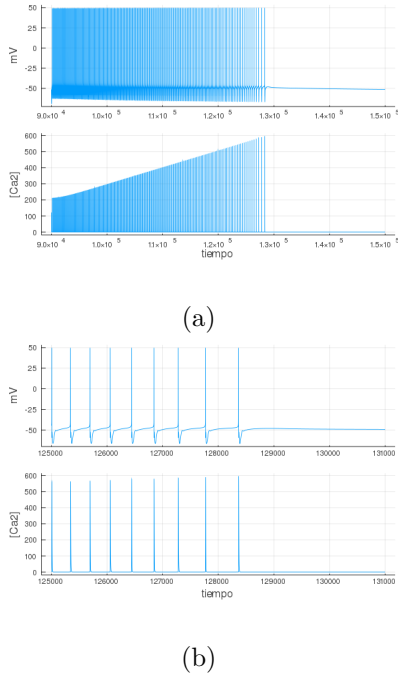


Figura 19: (a) evolución temporal de la neurona en tonic sin g_{CaS} después de la perturbación.(b) ampliacion al tiempo final de la neurona.

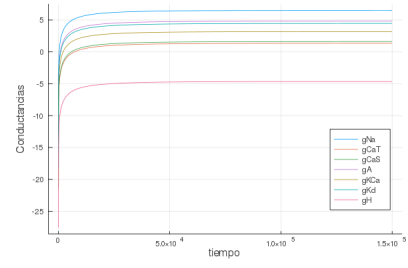


Figura 20: Conductancias en base logarítmica con g_H inhibida.

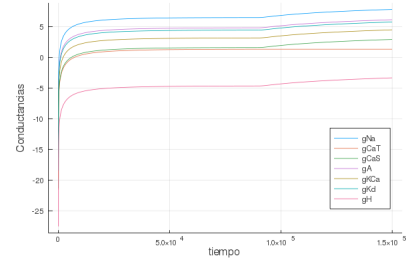


Figura 21: Conductancias en base logarítmica con g_{CaT} inhibida.

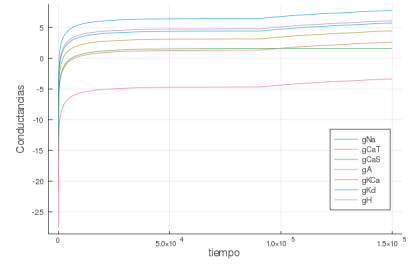


Figura 22: Conductancias en base logarítmica con g_{CaS} inhibida.

5. Conclusion

Las neuronas como cualquier otra célula están formadas por proteínas y moléculas que suelen cambiar o desaparecer a través del tiempo, es por esto que las neuronas deben de mantener o generar ciertas propiedades específicas, ya que si no lo hiciera el sistema nervioso sería incapaz de realizar acciones como aprender, memorizar, procesar información sensorial o alguna otra función. En los canales iónicos recae toda la actividad eléctrica del cerebro y pequeños cambios en las conductancias pueden ocasionar cambios catastróficos en la excitabilidad, mientras que otros pueden pasar desapercibidos.

El modelo presentado usa el $[Ca^{2+}]$ para generar y mantener propiedades eléctricas usando canales iónicos diferenciales, sin embargo el modelo falla al tratar de preservar

propiedades neuronales si la relación entre las propiedades electrofisiológicas y $[Ca^2]$ cambian drásticamente.

Si notamos en las gráficas expuestas aun cuando $[Ca^2]$ es compensado la actividad no siempre lo es , en unas el resultado es patológico , estos resultados varían cuando los parámetros de entrada son diferentes , es decir depende de las combinaciones de las conductancias . Lo cual sería interesante analizar qué combinaciones y en qué rangos se producen las actividades no patológicas y patogénicas. Resumiendo , la eliminación de conductancias puede tener un efecto sutil o un efecto agudo , esta desconexión entre el comportamiento nominalmente homeostático en un comportamiento variable y no homeostático nos ilustra dos posibles situaciones , cuidar la definición que se usa de homeostasis o asumir que el modelo no asemeja de manera muy certera el comportamiento homeostático de la neurona.

Referencias

- [1] O’Leary, T., Williams, A. H., Franci, A., Marder, E. (2014). Cell types, network homeostasis, and pathological compensation from a biologically plausible ion channel expression model. *Neuron*, 82(4), 809-821.
- [2] Liu, Z., Golowasch, J., Marder, E., Abbott, L. F. (1998). A model neuron with activity-dependent conductances regulated by multiple calcium sensors. *Journal of Neuroscience*, 18(7), 2309-2320.
- [3] Department of Biochemistry and Molecular Biophysics Thomas Jessell, Siegelbaum, S., Hudspeth, A. J. (2000). *Principles of neural science* (Vol. 4, pp. 1227-1246). E. R. Kandel, J. H. Schwartz, T. M. Jessell (Eds.). New York: McGraw-hill.