

Modelización de sistemas biológicos por computadora

Guía de Trabajos Prácticos N° 7

Modelización estocástica: de compuertas de canales iónicos

Referencias

1. Introducción

En una primera aproximación simplificada de los canales iónicos del modelo de Hoking y Huxley, se puede decir que los mismos están compuestos por cuatro compuertas, cada una con dos estados: estado abierto y estado cerrado. Dichos estados ocurren de manera estocástica, presumiblemente debido a fluctuaciones derivadas del ruido térmico (Sakmann and Neher, 1995). Esta característica se puede modelizar en forma simplificada para un sólo canal iónico suponiendo que la energía libre asociada a los estados abierto o cerrado depende del potencial de membrana y que las transiciones se deben a fluctuaciones térmicas (Weiss, 1996). Estas suposiciones pueden extenderse a fin de modelizar un conjunto de canales.

En este tipo de modelos, las transiciones de estados en los canales iónicos se comportan como procesos de Markov. Esto implica que los canales no tienen memoria, es decir, la probabilidad de que se produzca un cambio en el estado del canal depende sólo del estado actual del mismo y no de los eventos pasados. En este caso, la probabilidad de cambiar de estado tampoco depende del tiempo que el canal ha estado en un estado particular.

2. Métodos para simular canales iónicos sin memoria

Simulación estadística

La manera más simple de modelar una población de canales iónicos es calcular la probabilidad de que, pasado un lapso de tiempo corto, cada compuerta haya pasado de un estado a otro durante dicho intervalo. Por ejemplo, se puede considerar un conjunto de N compuertas, donde cada una pueda describirse mediante el siguiente modelo de estados:

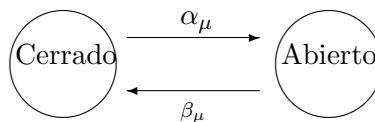


Figura 1: Modelo de estados para una compuerta de un canal iónico.

donde α_μ y β_μ son las probabilidades de transición entre estados para la compuerta μ , cuyas unidades son 1/ms.

Partiendo de una distribución No_μ de compuertas abiertas del tipo μ y $Nc_\mu = N_\mu - No_\mu$ compuertas cerradas, el método de simulación estadística, también denominado de fuerza bruta, calcula N_μ números independientes pseudo-aleatorios, uniformemente distribuidos en el rango $[0, 1)$. Para cada una de las No_μ compuertas abiertas, el algoritmo cambiará el estado a cerrado cuando el número aleatorio correspondiente a cada uno de ellos cumpla con $r < \alpha_\mu dt$, donde dt es el intervalo de tiempo de la simulación. De forma similar, para cada uno de los Nc_μ canales cerrados el estado cambiará a abierto cuando $r < \beta_\mu dt$. Para este problema, el valor de dt debe ser lo suficientemente pequeño para que la probabilidad de transición sea $\ll 1$.

Este método puede asociarse a las ecuaciones de membrana de Hodgkin-Huxley a fin de resolver el sistema considerando conductancias estocásticas. La desventaja que presenta el mismo es que se vuelve computacionalmente lento cuando el número de canales iónicos a ser simulados es grande, ya que requiere evaluar un número pseudo-aleatorio por cada intervalo de tiempo para cada canal (Mino et al. 2002).

Método de Gillespie

En el método desarrollado por Gillespie (1977) se calcula el momento en el cual ocurre una transición en alguna de las compuertas de cualquiera de los canales iónicos. Para ello se supone que la población de canales iónicos sigue una distribución de probabilidades del tipo exponencial, ya que los mismos pueden ser considerados como independientes, sin memoria e idénticamente distribuidos.

$$f(t) = \lambda_\mu e^{-\lambda_\mu t}$$

donde $\lambda_\mu = Nc_\mu\alpha_\mu + No_\mu\beta_\mu$ es la tasa efectiva constante que determina la ocurrencia de la próxima transición, ya sea apertura o cierre de una compuerta.

Este tipo de distribución, la cual se muestra en la Fig. 2, describe el intervalo de tiempo entre eventos en procesos del tipo Poisson, esto es, procesos en los cuales ocurren eventos de forma independiente a una tasa promedio constante. Otros tipos de procesos que bajo ciertas consideraciones tienen variables exponencialmente distribuidas son: las llamadas entrantes en una oficina de recepción de consultas, el tiempo de decaimiento de una partícula radioactiva, el tiempo de vida útil de una lámpara incandescente, etc. Las variables con distribución de tipo exponencial también pueden utilizarse para modelizar situaciones donde ciertos eventos ocurren con una probabilidad constante por unidad de longitud, como es el caso de la distancia entre mutaciones en una cadena de ADN.

Una manera de generar variaciones exponenciales se basa en el muestreo de transformación inversa. Bajo este concepto, a partir un evento aleatorio r , extraído de una distribución uniforme en el intervalo $(0, 1)$, se pueden generar procesos exponenciales a través de la inversa de la función de distribución acumulada de la variable aleatoria (Fig. 3). Para ello se utiliza la función cuantil de la distribución exponencial.

$$F^{-1}(p) = \frac{-\ln(1-p)}{\lambda}$$

Además, como r es uniforme en $(0, 1)$, entonces también lo es $1 - r$. Por lo tanto, se pueden generar variaciones exponenciales a partir de:

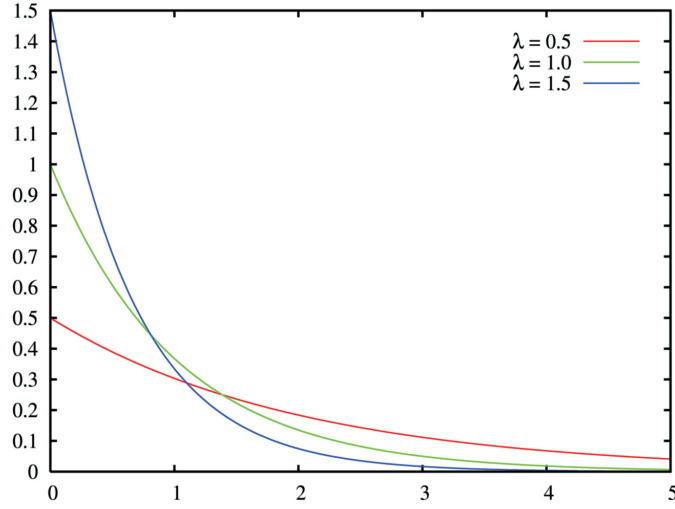


Figura 2: Ejemplo de funciones de densidad de probabilidades exponenciales para distintos valores de λ .

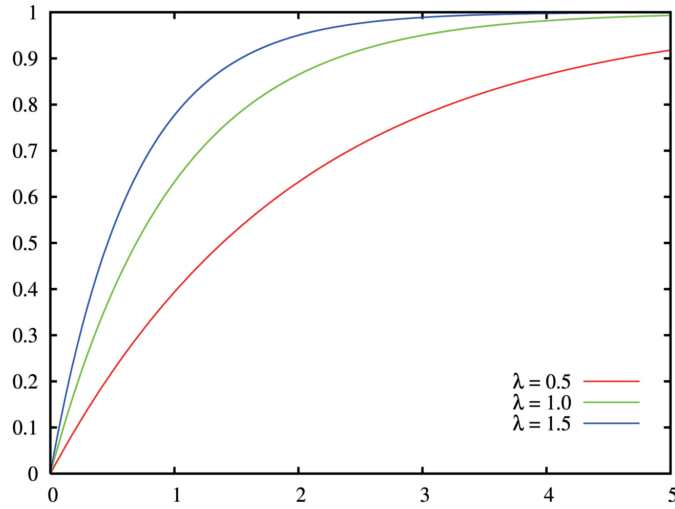


Figura 3: Ejemplo de funciones de densidad acumulada para distintos valores de λ .

$$F^{-1}(r) = \frac{-\ln(r)}{\lambda}$$

Existen otros métodos para generar variaciones exponenciales (Knuth, 1998; Devroye, 1986), por ejemplo, el algoritmo de ziggurat.

El primer paso en el algoritmo de Gillespie es seleccionar el tiempo de la próxima transición de estado a partir de la distribución $f(t)$. Para ello, se obtiene primero un número pseudo-aleatorio r_1 a partir de una distribución uniforme $[0, 1)$ y se determina el tiempo a partir de la ecuación:

$$dt = \frac{-\ln(r_1)}{\lambda}$$

Una vez que se ha obtenido el intervalo de tiempo dt , se determina cuál ha sido el tipo de reacción ocurrida, una apertura o un cierre de un canal. Para esto, se elige otro número pseudo-aleatorio r_2 del intervalo $[0, 1)$. Si $\lambda_\mu r_2 < N_c \alpha_\mu$, entonces ha ocurrido

una apertura. Caso contrario, si $\lambda_\mu r_2 < N_o \beta_\mu$ ha ocurrido un cierre. Así, $N_c \alpha_\mu / \lambda_\mu$ representa la probabilidad de apertura de un canal iónico, mientras que $N_o \beta_\mu / \lambda_\mu$ es la probabilidad de que un canal se cierre, esto está condicionado al hecho de que un cambio ha ocurrido.

3. Simulación

Ahora nos proponemos resolver el modelo propuesto por Hodgking y Huxley, desarrollado en el trabajo práctico de modelización por analogías, pero suponiendo en este caso que uno de los canales se puede modelizar como un conjunto de canales iónicos estocásticos. Para ello, simularemos la conductancia del sodio considerando que la misma queda determinada por el comportamiento de una población de canales.

La ecuación planteada en el modelo HH de la guía de modelización por analogías es:

$$I_m = C_m \frac{dV}{dt} + g_{Kest}(V - E_K) + g_{Na}(V - E_{Na}) + g_L(V - E_L)$$

En este caso, se reemplaza g_K por g_{Kest} a fin de hacer notar que ahora este canal es del tipo estocástico. El resto de las ecuaciones que gobiernan la dinámica de este sistema son:

$$\begin{aligned} g_{Na} &= \bar{g}_{Na} m^3 h \\ \dot{m} &= \alpha_m (1 - m) - \beta_m m \\ \dot{h} &= \alpha_h (1 - h) - \beta_h h \\ \alpha_m &= \frac{(V+45)/10}{1 - e^{-(V+45)/10}} \\ \beta_m &= 4e^{-(V+70)/18} \\ \alpha_h &= 0,07e^{-(V+70)/20} \\ \beta_h &= \frac{1}{1 + e^{-(V+40)/10}} \\ g_L &= \bar{g}_L \end{aligned}$$

Las constantes son:

$$\begin{aligned} C_m &= 1 \frac{\mu\text{Ams}}{\text{cm}^2} \\ \bar{g}_{Na} &= 120 \frac{\text{mS}}{\text{cm}^2} \\ \bar{g}_L &= 0,3 \frac{\text{mS}}{\text{cm}^2} \\ E_{Na} &= 45\text{mV} \\ E_K &= -82\text{mV} \\ E_L &= -59\text{mV} \end{aligned}$$

En el caso de la conductancia del canal de potasio, ya no consideramos un comportamiento determinístico para modelizar el comportamiento de dichos canales. Ahora consideramos que la conductancia queda determinada por el comportamiento de un conjunto de canales iónicos estocásticos. De esta manera, g_{Kest} será mayor o menor de acuerdo a si hay más o menos canales abiertos en determinado momento. Puede considerarse, sin embargo, que la conductancia estocástica sigue una dinámica similar a la conductancia determinística: $g_{Kest} = \bar{g}_K N_o K / N_K$, donde $N_o K / N_K$ representa ahora la tasa de canales abiertos, y se mantiene la misma constante $\bar{g}_K = 36 \frac{\text{mS}}{\text{cm}^2}$.

De manera similar al caso determinístico, α_n y β_n determinan las probabilidades de activación o inactivación de las subunidades y dependen del potencial transmembrana presente en cada instante en el axón. Para la obtención de las mismas, pueden conside-

rarse las mismas fórmulas aplicadas para el modelo HH desarrollado anteriormente:

$$\begin{aligned}\alpha_n &= \frac{(V+60)/100}{1-e^{-(V+60)/10}} \\ \beta_n &= 0,125e^{-(V+70)/80}\end{aligned}$$

Para el desarrollo de la presente guía se proponen las siguientes actividades:

1. Modificar el código de Matlab, implementado durante el desarrollo de la guía “Modelización por analogías”, a fin de implementar el modelo HH simulando la conductancia de potasio a través de un conjunto de canales iónicos estocásticos, utilizando el método de simulación estadística.
2. Obtener la evolución de V , g_{Na} y g_{Kest} cuando se aplica un pulso de potencial $dV = 15$ mV a los 5 mseg de simulación. De manera similar al caso anterior, $V = -70$ mV para la neurona en estado estable.
3. Modelar la conductancia de potasio utilizando $N = 10, 100$ y 1000 canales iónicos y comparar.
4. Obtener la evolución de V , g_{Na} y g_{Kest} aplicando pulsos de corriente I_m con distintas amplitudes y duración.
5. Modificar nuevamente el código implementado para modelizar la conductancia de potasio utilizando el método de Gillespie.
6. Graficar V , g_{Na} y g_{Kest} para diferentes cantidades de canales iónicos, $N = 10, 100$ y 1000 .
7. Comparar las curvas graficadas en el punto anterior con las obtenidas mediante el modelo determinístico y el modelo implementado con el algoritmo de simulación estadística.
8. Repetir los puntos anteriores implementando también en forma estadística los canales de sodio.

Actividades complementarias

Implementar el modelo HH simulando ambas conductancias, sodio y potasio, a través de un conjunto de canales iónicos estocásticos. Utilice los dos métodos presentados.

Referencias

- [1] Huxley AL and Hodgkin AF. *Measurement of Current-Voltage Relations in the Membrane of the Giant Axon of Loligo*. Journal of Physiology 1: 424-448, 1952(a).
- [2] Huxley AL and Hodgkin AF. *Currents Carried by Sodium and Potassium Ions Through the Membrane of the Giant Axon of Loligo*. Journal of Physiology 1:449-472, 1952 (b).
- [3] Huxley AL and Hodgkin AF. *The Components of Membrane Conductance in the Giant Axon of Loligo*. Journal of Physiology 1: 473-496, 1952 (c).
- [4] Huxley AL and Hodgkin AF. *The Dual Effect of Membrane Potential on Sodium Conductance in the Giant Axon of Loligo*. Journal of Physiology 1: 497-506, 1952 (d).
- [5] Huxley AL and Hodgkin AF. *A Quantitative Description of Membrane Current and Its Application to Conduction and Excitation in Nerve*. Journal of Physiology 1: 500-544, 1952 (e).

- [6] Devroye, L. Non-Uniform Random Variate Generation, capítulo IX, sec. 2. New York: Springer-Verlag. 1986.
- [7] Gillespie, D.T. Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions. *J. Phys. Chem.* vol. 81, pp. 2340-2361. 1977.
- [8] Hodgkin, A.L. y Huxley, A.F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.*, vol. 117, pp. 500-544. 1952.
- [9] Kijima, H. y Kijima, S. Theoretical approach to ion channel dynamics. En *Proc. of the Annual Int. Conf. of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, vol.4, pp. 1752-1753. 1988.
- [10] Kispersky, T. y White, J.A. Stochastic models of ion channel gating. *Scholarpedia*, vol. 3, N° 1, 1327, 2008.
- [11] Knuth, D.E. The Art of Computer Programming, vol. 2: Seminumerical Algorithms. Boston: Addison-Wesley, 3ra. ed.. 1998.
- [12] Krishnamurthy, V y Luk, K.Y. Semi-Markov Models for Brownian Dynamics Permeation in Biological Ion Channels. *IEEE Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*. En prensa.
- [13] Mino, H., Rubinstein, J.T., White, J.A. Comparison of algorithms for the simulation of action potentials with stochastic sodium channels. *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 30, pp. 578-587. 2002.
- [14] Sakmann, B. y Neher, E. Single-channel recording. New York: Plenum Press, 2nd Edition. 1995.
- [15] Fall, C.P. Computational Cell Biology, Capítulo 11, Modeling the Stochastic Gating of Ion Channels de Smith, G.D. New York: Springer-Verlag. 2002.
- [16] Weiss, T.F. Cellular biophysics. Cambridge, Mass.: MIT Press. 1996.