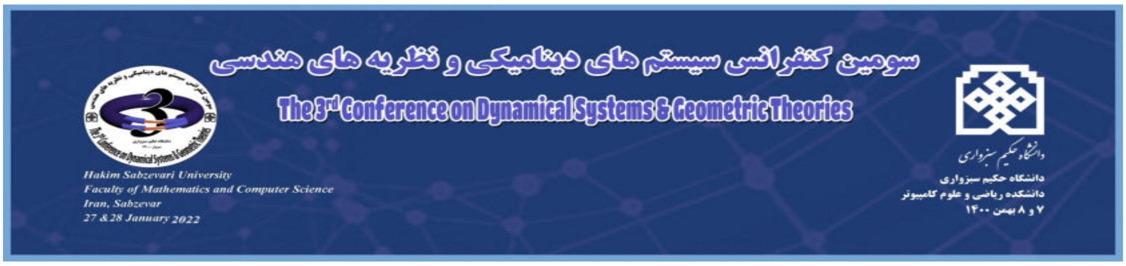

مدل های تصادفی برای تعداد زیرواحدهای باز کانال های یونی پتاسیم و سدیم در غشای سلول‌های نورونی

فاطمه کلمیشی[۱]، علیرضا قدسی[۲،*] ، تکتم حجار[۳] و علی برزنونی[۳]

[۱] دانشکده ریاضی و علوم کامپیوتر، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران

[۲] دانشکده علوم پایه، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران

چکیده. کانال‌های یونی پتاسیم و سدیم در غشای سلول های نورونی دارای تعدادی زیر واحد می باشند که هر کدام به طور مستقل باز و بسته می شوند. زمانی که تمام این زیر واحدها باز باشند، انتقال یون ها امکان پذیر می باشد. تعداد زیر واحد های باز این کانال ها را می توان به عنوان حالت های یک زنجیر مارکف زمان پیوسته با حالت های گسسته در نظر گرفت. هدف از این مقاله معرفی مدل های زنجیر مارکف و مدل‌های معادلات دیفرانسیل تصادفی برای تعداد زیر واحد های باز کانال های یونی پتاسیم و سدیم می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: کانال‌های یونی، غشای سلول‌های نورونی، مدل های تصادفی، مدل زنجیر مارکف، مدل معادلات دیفرانسل تصادفی.

طبقه‌بندی موضوعی [۲۰۲۰]: 62P10, 60H10, 60J28 .

---

۱. مقدمه

کانال‌های یونی، پروتئین های بین غشایی می‌باشند که پتانسیل الکتریکی دو سمت غشای سلول را با عبور دادن یون‌ها به صورت انتخابی، بوجود آورده و کنترل می‌نمایند [۱] و معمولاً نسبت به بعضی یون‌ها مثل کلسیم، پتاسیم، سدیم و کلر بسیار گزینشی رفتار می‌کنند. کانال های یونی بر اساس نوع محرک، به سه دسته، کانال های یونی دریچه دار وابسته به ولتاژ، کانال های یونی دریچه دار وابسته به لیگاند و کانال های یونی حساس به تغییر شکل مکانیکی تقسیم می شوند. آن دسته از کانال‌های سدیم و پتاسیم که در دسته‌ی کانال‌های ولتاژی هستند، دارای چهار زیرواحد می‌باشند. پیشرفت در تکنیک‌های ثبت تک کانال نشان داد که کانال‌های یونی منفرد می توانند به روشی که ظاهرا تصادفی به نظر می‌رسد بین حالت‌های باز و بسته تغییر حالت دهند. این می‌تواند یک منبع داخلی نویز، معروف به نویز کانال تولید کند که سبب نوسان در هدایت‌های یونی می‌شود [۴].

بنابر این می توان فرض کرد که فعالیت کانال‌های یونی با انتقال تصادفی حالت های کانال‌ها انجام می‌شود، که این منجر به مدل‌های تصادفی دینامیک نورونی می‌شود. پرکاربردترین مدل برای نویز کانال، مدل زنجیر مارکوف [1] (MC) است. مدل‌های MC فرض می‌کنند که حالت یک کانال یونی توسط یک زنجیر مارکوف زمان پیوسته–حالت گسسته توصیف می‌شود که در آن هر حالت زنجیر نشان‌دهنده حالتی خاص از کانال یونی است. خاصیت مارکوفی مستلزم این است که انتقال کانال از یک حالت به حالت دیگر تنها به وضعیت فعلی آن بستگی داشته باشد، بنابراین نرخ‌های انتقال تنها با حالت کانال و پتانسیل ولتاژ غشا تعیین می‌شود. در نتیجه، همه کانال‌ها به دلیل وابستگی به پتانسیل غشا با هم مرتبط می‌شوند [۶].

*سخنران. آدرس ایمیل: ar.ghodsi@hsu.ac.ir

[1] Markov Chain

مدل‌های MC ابزار ارزشمندی برای بررسی تأثیر نویز کانال بر دینامیک نورونی هستند، اما شبیه‌سازی این مدل‌ها از نظر محاسباتی بسیار گران و تجزیه و تحلیل ریاضی آن‌ها دشوار است. در نتیجه، علاقه زیادی به تدوین معادلات دیفرانسیل تصادفی (SDE) [۲] برای نویز کانال وجود دارد. تحقیق در این زمینه توسط فاکس و لو [۳] آغاز شد [۳].
سینتیک یک زیرواحد منفرد، نقطه شروع همه مدل‌های در نظر گرفته شده است. سینتیک یک زیرواحد منفرد توسط یک فرآیند دو حالته به صورت

$$\mathrm{Closed} \underset{\beta_\mathrm{n}}{\overset{\alpha_\mathrm{n}}{\rightleftarrows}} \mathrm{Open} \tag{۱}$$

توصیف می‌شود، که در آن نرخ‌های انتقال وابسته به ولتاژ [۵] برابرند با

$$\alpha_n(V) = \frac{۰/۰۱(۱۰ - V)}{\exp[(۱۰ - \mathrm{V})/۱۰] - ۱}, \beta_n(V) = ۰/۱۲۵ \exp(-\mathrm{V}/۸۰) \tag{۲}$$

برای سادگی، اغلب وابستگی به V حذف و به صورت α_n و β_n نوشته می‌شوند. طرح سینتیک در (۱) می‌تواند برای تعریف زنجیر مارکوف رفتار یک زیرواحد منفرد که به طور تصادفی بین دو حالت باز و بسته تغییر وضعیت می‌دهد، مورد استفاده قرار گیرد. فرض کنید:

$$\mathbf{p} = \begin{bmatrix} ۱ - p_{\mathrm{sub}} \\ p_{\mathrm{sub}} \end{bmatrix}, \ A = \begin{bmatrix} -\alpha_n & \beta_n \\ \alpha_n & -\beta_n \end{bmatrix}$$

که p_{sub} احتمال باز بودن زیر واحد در زمان t می‌باشد و A ماتریس مقادیر بی نهایت کوچک می‌باشد که درایه های آن به صورت زیر به دست می‌آیند:

$$A_{ij} = P((j-۱) \to (i-۱)), A_{ii} = -\sum_{j \neq} A_{ji} \tag{۳}$$

و $P(i \to j)$ به معنی احتمال تغییر حالت کانال در زمانی کوتاه، از حالت i به حالت j می‌باشد که به زمان تغییر حالت بستگی ندارد. برای فرآیند مارکوف زمان ـ پیوسته رابطه زیر را داریم:

$$\frac{d\mathbf{p}}{dt} = A\mathbf{p}, \tag{۴}$$

از رابطه بالا دو معادله که قرینه هم می باشند به دست می آید. بنابر این حل معادله (۳) معادل حل معادله زیر است:

$$\frac{dp_{\mathrm{sub}}}{dt} = \alpha_\mathrm{n}(۱ - p_{\mathrm{sub}}) - \beta_\mathrm{n} p_{\mathrm{sub}} \tag{۵}$$

هدف این مقاله معرفی مدل های تصادفی برای کانال های یونی پتاسیم و سدیم می باشد که مدل های مربوط به پتاسیم در بخش ۲ و مدل‌های مرتبط با سدیم در بخش ۳ ارائه خواهند شد.

۲. مدل‌های تصادفی برای کانال های یونی پتاسیم

کانال های پتاسیم (K^+) دارای چهار زیر واحد مستقل می باشند. این زیر واحدها را می توان مشابه (نشان داده شده با نماد n)، یا غیر یکسان (نشان داده شده با نماد n_i) در نظر گرفت.

[2] Stochastic Differential Equation
[3] Fox and Lu

۱.۲. مدل زنجیر مارکوف. در این جا فرض بر این است که کانال K^+ از چهار زیرواحد آماری یکسان و مستقل تشکیل شده است، لذا سینتیک این کانال می‌تواند به عنوان یک زنجیر مارکوف پنج حالته مدل شود، که در آن هر حالت تعداد زیرواحدهای باز (۰، ۱، ۲، ۳، یا ۴) را در یک لحظه معین در زمان مشخص می‌کند:

$$۰ \underset{\beta_{\mathrm{n}}}{\overset{۴\alpha_{\mathrm{n}}}{\rightleftarrows}} ۱ \underset{۲\beta_{\mathrm{n}}}{\overset{۳\alpha_{\mathrm{n}}}{\rightleftarrows}} ۲ \underset{۳\beta_{\mathrm{n}}}{\overset{۲\alpha_{\mathrm{n}}}{\rightleftarrows}} ۳ \underset{۴\beta_{\mathrm{n}}}{\overset{\alpha_{\mathrm{n}}}{\rightleftarrows}} ۴. \tag{۶}$$

کانال در حالت باز یا هدایت گفته می‌شود اگر هر چهار زیرواحد به طور همزمان باز باشند. فرض کنید $\mathbf{p}$ یک بردار ستونی باشد که در آن عنصر i ام احتمال باز بودن i زیرواحد در زمان t باشد، آن گاه توزیع احتمال حالت های زنجیر مارکوف بر حسب زمان در معادله (۳) صدق می‌کند. که در آن درایه های ماتریس $A_{۵\times۵}$ با استفاده از رابطه (۳) تعیین می‌شوند.

۲.۲. مدل معادلات دیفرانسیل تصادفی. فرض کنید x_i نسبت کانال‌های K^+ باشد که در زمان t دارای i زیرواحد باز هستند. از آن‌جا که با یک جمعیت محدود سروکار داریم، نسبت کانال‌ها یعنی x_i، دیگر احتمال بودن در وضعیت i نیست. فاکس و لو نشان دادند که مدل SDE برای کانال K^+ به صورت زیر است:

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = A\mathbf{x} + S\xi, \tag{۷}$$

که $\mathbf{x}$ برداری از x_i ها است، درایه‌های ماتریس A با استفاده از رابطه (۳) تعیین می شود، ξ برداری از پنج فرآیند تصادفی محض گاوسی مستقل با میانگین صفر و واریانس واحد است و S ماتریسی است که در رابطه $SS' = D$ صدق می کند که در آن درایه های ماتریس انتشار D به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$D_{ij} = -\frac{۱}{N}(A_{ij}x_{j-۱} + A_{ji}x_{i-۱}), D_{ii} = -\frac{۱}{N}\sum_{j\neq} D_{ji} \tag{۸}$$

در این رابطه N تعداد کانال‌های پتاسیم است.

۳.۲. مدل های معادلات دیفرانسیلی مبتنی بر زیرواحد. تفاوت این مدل‌ها با مدل های قبل در این است که رویکرد زیرواحد برای نسبت زیر واحدهای باز (n) در زمان t در صورتی که زیر واحدها یکسان در نظر گرفته شوند، منجر به مدل SDE به صورت زیر می‌شود:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(۱-n) - \beta_n n + \sigma_n(V)\xi(t).$$

که در آن عبارت تصادفی $\xi(t)$ یک فرآیند تصادفی محض گاوسی با میانگین صفر و واریانس واحد است و $\sigma_n(V)$ به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$\sigma_n^۲(V) = \frac{\alpha_n(۱-n) + \beta_n n}{N}$$

در صورتی که زیر واحدها یکسان در نظر گرفته نشوند، و n_i نشان دهنده نسبت زیر واحدهای باز زیر واحدها i ام باشد، مدل به صورت زیر است:

$$\frac{dn_i}{dt} = \alpha_n(۱-n_i) - \beta_n n_i + \sigma_n(V)\xi(t),\ i = ۱,۲,۳,۴$$

۳. مدل های تصادفی برای کانال های یونی سدیم

۱.۳. مدل زنجیر مارکوف. کانال‌های Na^+ دارای چهار زیر واحد مستقل شامل سه زیر واحد از نوع m و یک زیر واحد از نوع h می باشند که باید همه در حالت باز باشند تا کانال در حالت هدایت قرار داشته باشد [۲]. زنجیر مارکوف کانال K^+، در معادله (۴) نشان داده شده است. زنجیر مارکوف کانال Na^+ که شامل سه زیرواحد m و یک زیرواحد h است با

یک زنجیر مارکوف هشت حالته به صورت زیر توصیف می‌شود:

$$\begin{array}{ccccccc}
۰,۰ & \underset{\beta_{\rm m}}{\overset{۳\alpha_{\rm m}}{\rightleftarrows}} & ۱,۰ & \underset{۲\beta_{\rm m}}{\overset{۲\alpha_{\rm m}}{\rightleftarrows}} & ۲,۰ & \underset{۳\beta_{\rm m}}{\overset{\alpha_{\rm m}}{\rightleftarrows}} & ۳,۰ \\
\alpha_{\rm h}\downarrow\uparrow\beta_h & & \alpha_{\rm h}\downarrow\uparrow\beta_h & & \alpha_{\rm h}\downarrow\uparrow\beta_h & & \alpha_{\rm h}\downarrow\uparrow\beta_h \\
۰,۱ & \underset{\beta_{\rm m}}{\overset{۳\alpha_{\rm m}}{\rightleftarrows}} & ۱,۱ & \underset{۲\beta_{\rm m}}{\overset{۲\alpha_{\rm m}}{\rightleftarrows}} & ۲,۱ & \underset{۳\beta_{\rm m}}{\overset{\alpha_{\rm m}}{\rightleftarrows}} & ۳,۱
\end{array}$$

این کانال در حالت هدایت قرار دارد وقتی که هر سه زیرواحد m و زیرواحد h باز باشند. نرخ انتقال وابسته به ولتاژ برای زیرواحدهای m و h به صورت زیر هستند [۴]:

$$\alpha_{\rm m}(V) = ۰/۱\frac{۲۵ - V}{\exp(\frac{۲۵-V}{۱۰}) - ۱},$$
$$\beta_{\rm m}(V) = ۴\exp(-\frac{V}{۱۸}),$$
$$\alpha_{\rm h}(V) = ۰/۰۷\exp(-\frac{V}{۲۰}),$$
$$\beta_{\rm h}(V) = \frac{۱}{\exp(\frac{۳۰-V}{۱۰}) + ۱}.$$

با فرض این که زیر واحدهای نوع m کانال Na^+ یکسان و مستقل باشند، مدل زنجیر مارکف حالات این کانال یونی به صورت رابطه (۴) است که **p** برداری ستونی با اعضای به ترتیب $p_{۰۰}$ ، $p_{۱۰}$ ، $p_{۲۰}$ ، $p_{۳۰}$ ، $p_{۰۱}$ ، $p_{۱۱}$ ، $p_{۲۱}$ و $p_{۳۱}$ است که p_{ij} ($i = ۰,۱,۲,۳$ و $j = ۰,۱$)، احتمال باز بودن i زیرواحد از نوع m و j زیرواحد از نوع h می‌باشد.

۲.۳. مدل معادلات دیفرانسیل تصادفی. فرض کنید اعضای بردار ستونی **x** با x_{ij} ($i = ۰,۱,۲,۳$ و $j = ۰,۱$)، نسبت کانال‌های Na^+ با i زیرواحد باز m و j زیر واحد باز h نشان داده شود. مدل SDE کانال‌های Na^+ مشابه معادله های (۷) و (۸) نوشته می شود.

۱.۲.۳. مدل های معادلات دیفرانسیلی مبتنی بر زیرواحد. مدل SDE مبتنی بر زیر واحدهای یکسان نوع m برای کانال‌های Na^+ به صورت

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_{\rm m}(۱ - m) - \beta_{\rm m}m + \sigma_{\rm m}(V)\xi_{\rm m}(t),$$
$$\frac{dh}{dt} = \alpha_{\rm h}(۱ - h) - \beta_{\rm h}h + \sigma_{\rm h}(V)\xi_{\rm h}(t),$$

و در صورتی که زیر واحد های نوع m یکسان نباشند، معادلات به صورت زیر است:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_{\rm m}(۱ - m_i) - \beta_{\rm m}m_i + \sigma_{\rm m}(V)\xi_{\rm m}(t),\ i = ۱,۲,۳$$
$$\frac{dh}{dt} = \alpha_{\rm h}(۱ - h) - \beta_{\rm h}h + \sigma_{\rm h}(V)\xi_{\rm h}(t),$$

مراجع

۱. سحر اميري، امير شيخي و حميد راشدی، مقايسه ي ساختمان كانال پتاسيمي كمپلكس Fab-KcsA در دو محيط با غلظت پايين يون پتاسيم و يون تيتانيم با استفاده ازشبيه سازي ديناميك مولكولي، فصلنامه دانش ميكروب شناسي، شماره ۳، (۱۳۸۸).

2. P. Dayan and L.F. Abbott, Theoretical neuroscience: computational and mathematical modeling of neural systems. Computational Neuroscience Series, vol. 15 (4) (2001) 563-577.

3. R.F. Fox, "Stochastic versions of the Hodgkin-Huxley equations", Biophysical journal, vol.72(5) (1997) 2068–2074.

4. B. Hillel, E. J. Dickson, M. Kruse, O. Vivas, BC. Suh, "Phosphoinositides regulate ion channels", Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids,vol. 1851(6) (2015) 844–856.

5. A. Hodgkin and A.F. Huxley, ”A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve”, The Journal of physiology, vol.117(4) (1952) 500–-544.
6. C. Laing and G. Lord, Stochastic methods in neuroscience. Oxford University Press (2010).