$$X = \begin{cases} 0 & \text{cerrado} \\ 1 & \text{abierto} \end{cases} \qquad X: \quad 0 \underset{k'}{\overset{k}{\rightleftarrows}} 1$$

$P_0(t)\,dt$ = prob de que esté en el estado 0 (cerrado) durante un tiempo entre t y $t+dt$

$$P_0(t) = k\, e^{-kt} \qquad \langle t_{\text{cerrado}} \rangle = \frac{1}{k}$$

$$t \to 0$$

0 fuera

$F_0(t)$ = prob de que permanezca en 0 un tiempo $\leq$ a t

$$= \int_0^t P_0(t')\,dt'$$

$$F_0(t+dt) = F_0(t) + K\,dt\,(1 - F_0(t))$$

prob de que no se haya ido del estado 0 en un tiempo $\leq t$

$$\rightarrow \frac{dF_0}{dt} = \frac{F_0(t+dt) - F_0}{dt} = K - KF_0$$

$$\frac{dF_0}{dt} + KF_0 = K \qquad F_0 = Ae^{\lambda t} + \text{const}$$

$$A\lambda e^{\lambda t} + KAe^{\lambda t} = 0 \rightarrow \lambda = -K \qquad \Rightarrow \text{const} = 1$$

$$F_0 = A e^{-\kappa t} + 1$$

$$F_0(0) = 0 \Rightarrow A = -1$$

$$\Rightarrow F_0 = 1 - e^{-\kappa t} = \int_0^t f_0(t')\,dt'$$

$$\frac{dF_0}{dt} = \kappa e^{-\kappa t} = f_0(t)$$

Tiene $f_0(t)\,dt$ = prob de que pase 1 tiempo entre t y $t + dt$ para que X pase de ser $X = 0$ a ser $X = 1$

A veces tenemos canales con más estados

$$X = \begin{cases} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_N \end{cases} \qquad P(X = x_i, t) = P_i(t)$$

$$\begin{tikzcd} x_1 \arrow[r, shift left, "k_{12}"] \arrow[d, shift right, "k_{14}"'] & x_2 \arrow[l, shift left, "k_{21}"] \\ x_4 \arrow[u, shift right, "k_{41}"'] & \end{tikzcd}$$

$$\dot{P}_1 = -k_{12} P_1 - k_{14} P_1 + k_{21} P_2 + k_{41} P_4$$

$$\dot{P}_i = \sum_{j \neq i} K_{ji} P_j - \sum_{j \neq i} K_{ij} P_i$$

constantes

$$K_{ii} = 0$$

$$\frac{dP_1}{dt} = \dot{P}_1 = -\sum k_{1j} P_1 + \sum k_{j1} P_j$$

$$\vdots$$

$$\frac{dP_N}{dt} = \dot{P}_N = -\sum k_{Nj} P_N + \sum k_{jN} P_j$$

$$\sum_{i=1}^{N} P_i = 1 \quad ; \quad P_i \to \text{contribution de } e^{-\lambda_i t}$$

$$\underbrace{1 \to 2 \to 3 \to 1 \to 4 \to N}_{t_{1N}}$$

¿Cómo calcular la dens de prob de estos tiempos de transición?

$1 \longrightarrow N$; $P(t_{1N})$

Se resuelven las ecuaciones para las P_i haciendo $K_{Nj} = 0 \quad \forall j$ → (prob $\tilde{P}_i$)

$\tilde{P}_1(t=0) = 1$

$\tilde{P}_N(t)$ = prob de haber hecho transición de 1 a N en 1 tiempo $\leq t$

$$\frac{d\tilde{P}_N}{dt} = P(t_{1N})$$

Registros

Supongamos canal con 2 estados cuando x_1, x_2 y 'amb' , x_3

Hidden Markov model

A veces esta complejidad de que los canales pueden estar en varios estados se simplifica suponiendo que los canales tienen subunidades, y cada una de las cuales puede estar en 2 estados

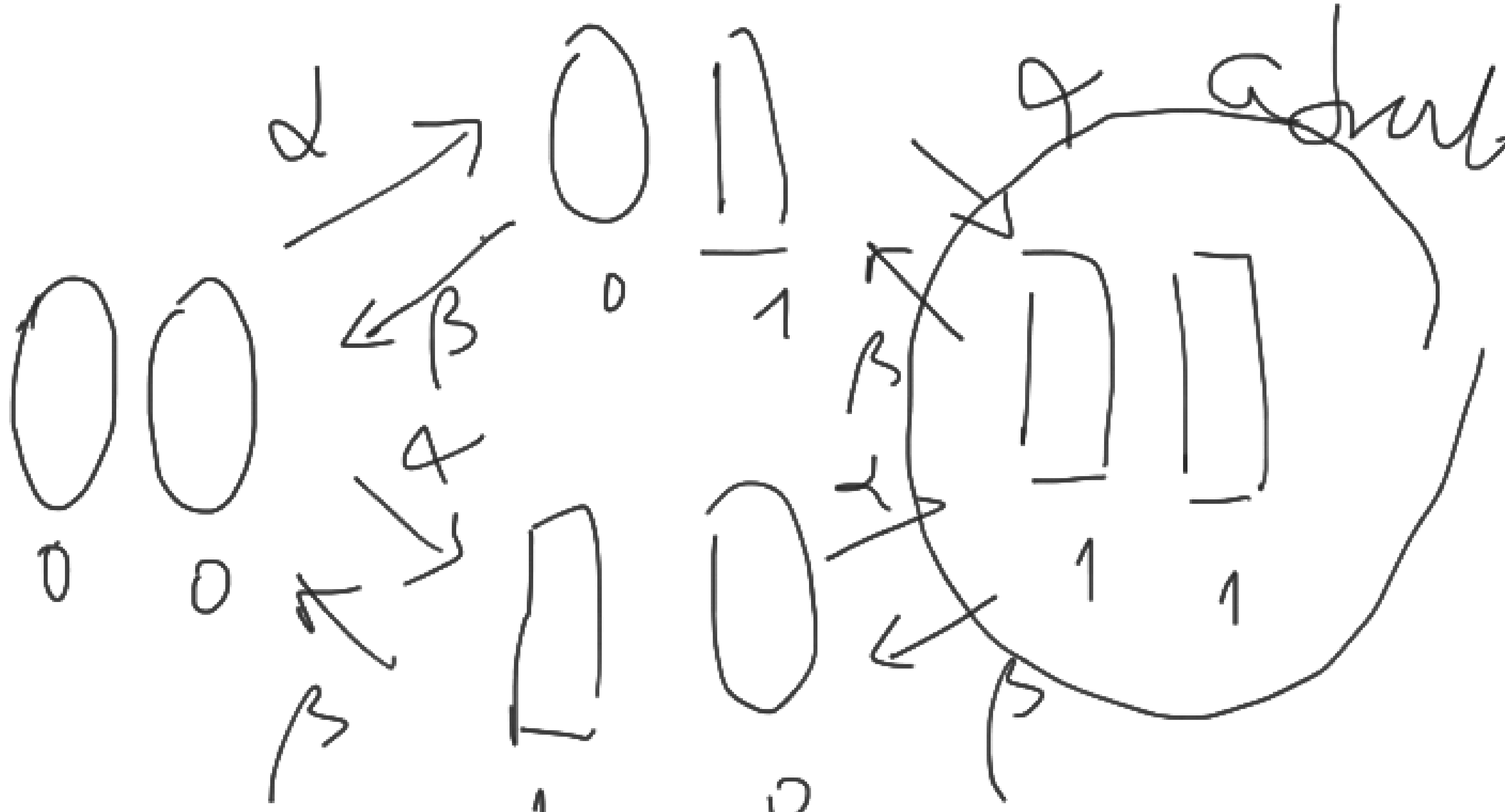
Supongamos 1 canal con 2 subunidades idénticas, indep entre sí

c/subunidad

$$\underset{X=0}{0} \underset{\beta}{\overset{\alpha}{\rightleftarrows}} \underset{X=1}{1}$$

$P(X=1,t)=n$

$\Rightarrow P(X=0,t)=1-n$



$$S_0 \underset{\beta}{\overset{2\alpha}{\rightleftharpoons}} S_1 \underset{2\beta}{\overset{\alpha}{\rightleftharpoons}} S_2$$

$P(\text{canal en } S_i) = x_i$

$$\underset{(1-n)}{0} \underset{\beta}{\overset{\alpha}{\rightleftharpoons}} \underset{n}{\mathrm{I}}$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha(1-n) - \beta n$$

$$\frac{dx_0}{dt} = -2\alpha x_0 + \beta x_1$$

$$\frac{dx_2}{dt} = \alpha x_1 - 2\beta x_2$$

$$\frac{dx_1}{dt} = 2\alpha x_0 + 2\beta x_2 - (\alpha+\beta)x_1$$

$x_2(t)$ = prob de canal abierto al tiempo t

Si quiero resolver x_2, hago $x_1 = 1 - (x_2 + x_0)$ y me quedan 2 ecuaciones acopladas para x_2 y x_0.

Pero en lugar de eso puedo pensar

Prob de caer en S_2 = prob subunidad izq en 1 · prob subunidad derecha en 1

$$= n \cdot n$$

Análog. prob de caer en $S_0 = (1-n)(1-n)$

Prob de caer en $S_1 = 2(1-n)n$

$x_2 = n^2$ = prob de canal en S_2

$$\frac{dx_2}{dt} = 2n \frac{dn}{dt} = 2n\left(\alpha(1-n) - \beta n\right)$$

$$= 2\alpha n(1-n) - 2\beta n^2$$

Prob de canal en $S_1 = x_1$

Prob de canal en $S_2 = x_2$

$$= \alpha x_1 - 2\beta x_2$$

Modelos con subunidades son los que se usaron para los canales de Na^+ y K^+ en el modelo de Hodgkin-Huxley.

Canal de Na^+: 2 tipos de subunidades
- tipo m
- tipo h

3 subunidades tipo m y una subunidad tipo h

$$0_m \underset{\beta_m}{\overset{\alpha_m}{\rightleftharpoons}} 1_m \quad ; \quad 0_h \underset{\beta_h}{\overset{\alpha_h}{\rightleftharpoons}} 1_h$$

Canal está abierto cuando 3 ms en 1 y la h en 1

$$0_m \underset{\beta_m}{\overset{\alpha_m}{\rightleftarrows}} 1_m \qquad\qquad 0_h \underset{\beta_h}{\overset{\alpha_h}{\rightleftarrows}} 1_h$$

$$\begin{array}{cccc} \downarrow & \downarrow & \downarrow & \downarrow \\ \text{prob} = 1-m & \text{prob} = m & \text{prob} = 1-h & \text{prob} = h \end{array}$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m (1-m) - \beta_m m \quad ; \quad \frac{dh}{dt} = \alpha_h (1-h) - \beta_h h$$

Prob canal en estado abierto $= m^3 \cdot h$

Una vez que el canal está en el estado abierto

$\rightarrow$ fluyen iones $\quad I_{Na} = \underbrace{g_{Na}}_{\text{número de canales}} m^3 h (V - V_{Na})$

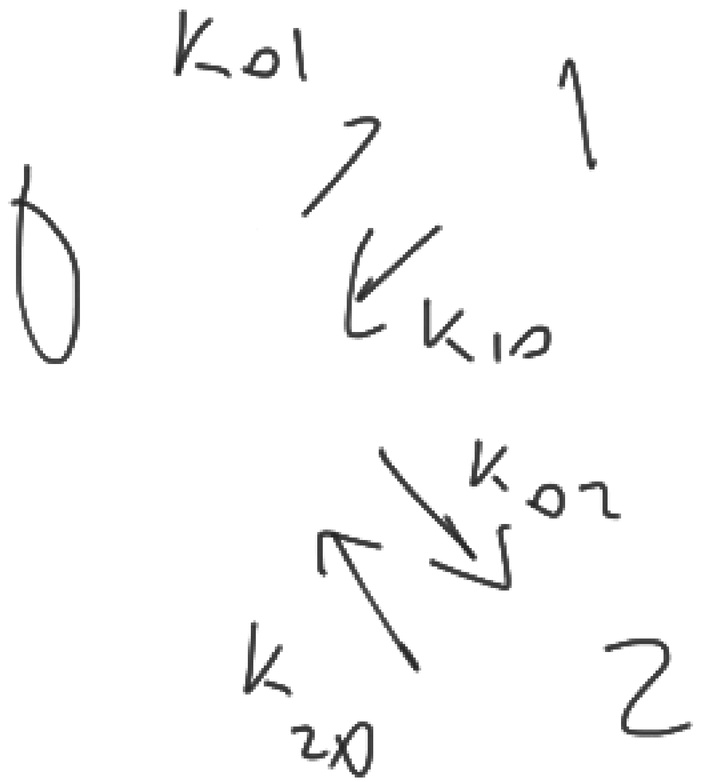
$$0 \underset{\beta}{\overset{\alpha}{\rightleftarrows}} 1$$

Prob de transición pueden ser constantes

Algunos canales cambian de conformación (con más frecuencia) dependiendo del potencial de membrana $\Rightarrow$ $\alpha = \alpha(V)$; $\beta(V)$

otros canales cambian de conformación al pegar 1 ligando

$$0 \underset{k'}{\overset{k[S]}{\rightleftarrows}} 1 \qquad \underset{\text{canal cerrado}}{0} + \underset{\text{agonista}}{S} \underset{k'}{\overset{k}{\rightleftarrows}} \underset{\text{canal activo}}{1}$$



$$0 \underset{k_{10}}{\overset{k_{01}}{\rightleftharpoons}} 1 \to f_1(t) = k_{10} e^{-k_{10} t}$$

idem de prob de permanecer en 1 un tiempo t

$$f_0(t) = (k_{02}+k_{01})\, e^{-(k_{02}+k_{01})t}$$

$$0 \quad ; \quad t_0 \quad ; \quad 1$$

$$\frac{k_{01}}{k_{01}+k_{02}}$$: con esta prob paso a 1

$$0 \underset{k_{off}}{\overset{k_{on}}{\rightleftarrows}} 1$$

$f_0(t)\,dt$ = prob de permanecer 1 tiempo t en 0 y hacer la transición en t+dt

$$= k_{on} \underbrace{e^{-k_{on} t}}_{\simeq 1 \text{ para } k_{on} t \ll 1} dt$$

$$k_{01} \, e^{-k_{01} t} \quad \rightarrow \quad k_{01}(t) \, e^{-\int_0^t k_{01}(t') \, dt'}$$

$$(1 - k_{01}(0) \, dt) \cdot (1 - k_{01}(dt) \, dt) \dots (1 - k_{01}(t) \, dt)$$

$$k_{01}(0) \, dt + k_{01}(dt) \, dt + \dots + k_{01}(t) \, dt$$

$$\rightarrow \int_0^t k_{01}(t') \, dt'$$

$$0 \underset{k_{10}}{\overset{k_{01}}{\rightleftarrows}} 1$$

$k_{01}\,dt$ = prob de ir de 0 a 1 en 1 dt chico

Tiro 1 número al azar distribuido uniformemente entre 0 y 1

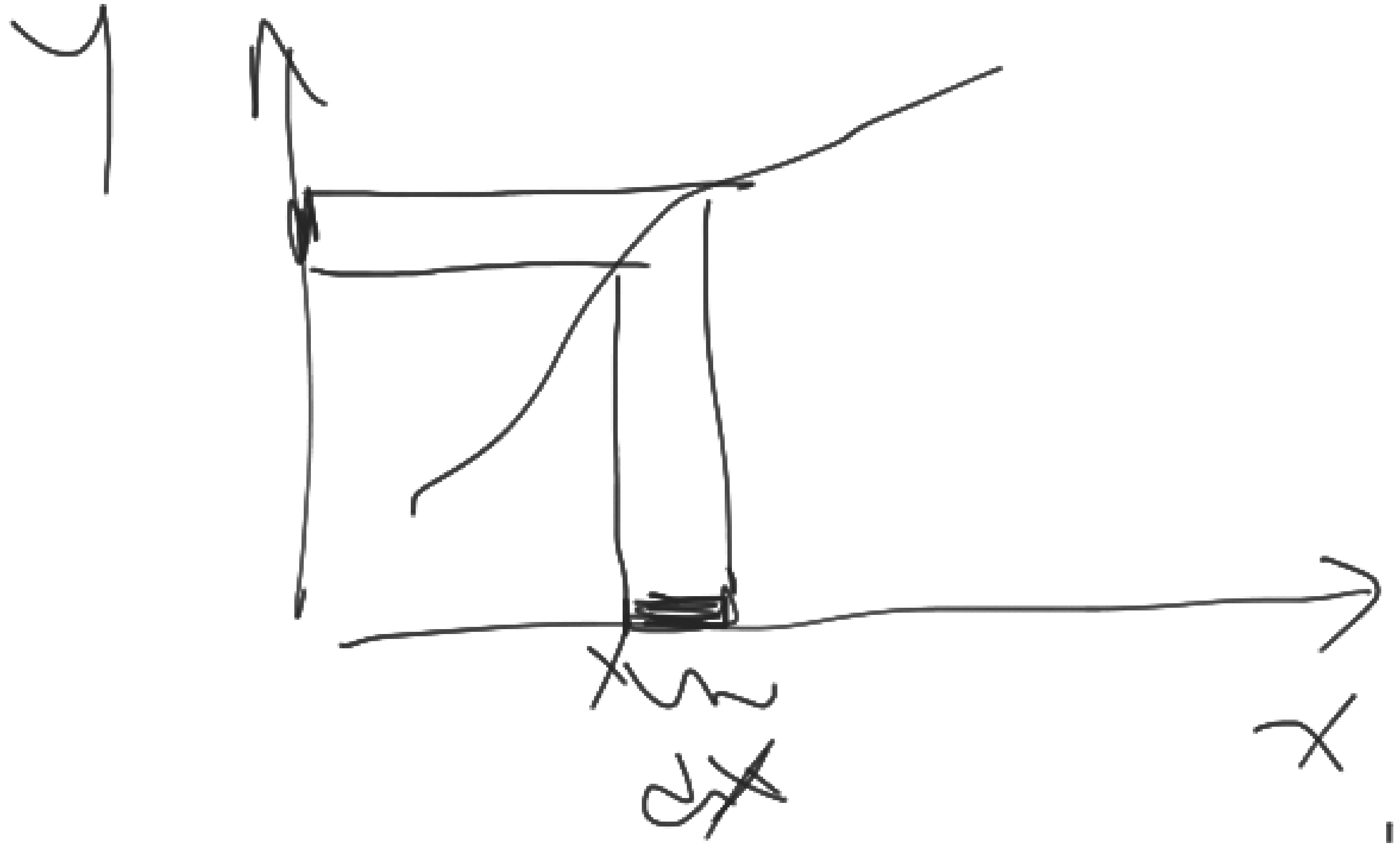
Si r

→ hago la transición

y si no, no la hago

Si genera $y : P_y(y) = k\, e^{-ky}$

$P_y(y)\,dy$ = prob di gen. mi variabile aleatoria ell'intre y e $y+dy$



$y = f(x)$:

$$P_x(x) = \begin{cases} 1 & \text{se } x \in [0,1) \\ 0 & \text{altrove} \end{cases}$$

tengo 1 prob $P_x(x)\,dx = P_y(y)\,dy$

$$P_Y(y) = k e^{-ky}$$

$$k e^{-ky}\, dy = \begin{cases} dx & \text{si } 0 \leq x \leq 1 \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases}$$

$$\Rightarrow \quad k e^{-ky} = \frac{dx}{dy} \quad \Rightarrow \quad x = -e^{-ky} + \text{const}$$

$0 \leq y$ $\qquad$ $0 \leq x \leq 1$ $\qquad$ $\text{const} = 1$

$x \to$ distr uniforme $\qquad$ $x = 1 - e^{-ky}$

$e^{-ky} = 1 - x \qquad -ky = \ln(1-x)$