Física Biológica

Membrana. Canales iónicos.

1. *Retomando las probabilidades:* Suponga una variable aleatoria que depende del tiempo, $X(t)$, y que puede tomar dos valores, $x = 0$ y $x = 1$. Esta variable evoluciona en el tiempo de un modo probabilístico. Esto constituye un proceso estocástico. Podemos definir la probabilidad conjunta $P(x_1, t_1; x_2, t_2; ...)$ y la probabilidad condicional $P(x_1, t_1; x_2, t_2; ...|y_1, \tau_1; y_2, \tau_2; ...)$. *i)* Decir qué significa cada una de estas cantidades. *ii)* Decir qué significa la aproximación de Markov en términos de la probabilidad condicional. *iii)* Suponga que la probabilidad de transición por unidad de tiempo desde el estado con $x = 0$ al estado con $x = 1$ es $1/2s$ y desde el estado con $x = 1$ al estado con $x = 0$ es $2/s$ (s =segundo). Escriba las ecuaciones de evolución para la probabilidad de que la variable tome el valor $x = 0$ ($p_0(t)$) y para la probabilidad de que tome el valor $x = 1$ ($p_1(t)$). ¿Pueden estas probabilidades ser mayores que uno? ¿Por qué la probabilidad de transición por unidad de tiempo puede ser mayor que 1? ¿Cómo se vinculan p_0 y p_1 entre sí en cada instante? *iv)* Re-analice el problema del camino al azar que dio lugar a la ecuación de difusión usando probabilidades.

2. Considere un canal que puede estar en un estado cerrado, C, y en uno abierto, O, de acuerdo al esquema:

$$C \underset{k_{off}}{\overset{k_{on}}{\rightleftharpoons}} O.$$

i) Definiendo la variable estocástica, X, tal que $X = 0$ si el canal está en C y $X = 1$ si está en O, realice simulaciones estocásticas de N canales simultáneos y encuentre la secuencia de valores que va tomando X para cada uno de ellos. *ii)* Usando la simulación anterior, calcule el número de canales con $X = 0$ y con $X = 1$ como función del tiempo. ¿Cómo se relacionan estos números con las probabilidades, $p_0(t)$ y $p_1(t)$, descriptas en el problema anterior? *iii)* Calcule el tiempo que cada canal permanece, en promedio, en el estado abierto y compare con las cantidades calculadas anteriormente. *iv* Calcule, a partir de la simulación, la distribución de tiempos de espera que separa dos transiciones de estado sucesivas y compare con el resultado teórico. *v* Repita las simulaciones cambiando el número de canales, el tiempo total de la simulación y las probabildades de transición por unidad de tiempo. *vi* Un código posible para realizar estas simulaciones se encuentra en: `https://colab.research.google.com/drive/1IDvlshI1DrWVCNS_5jOAtj19OalH7gB7?usp=sharing`. Modifíquelo para simular un canal que puede estar en 3 estados de acuerdo al esquema:

$$C_1 \underset{k_1'}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} C_2 \underset{k_2'}{\overset{k_2}{\rightleftharpoons}} O,$$

y, dado un cierto número total de canales, N, calcule el número de ellos que está en cada estado como función del tiempo y el tiempo que cada canal permanece, en promedio, en el estado, O, durante la duración de la simulación. *vi* Modifique el código para poder simular secuencias de estados si el esquema ahora es de la forma:

$$C_1 \underset{k_1'}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} C_2 \underset{k_2'}{\overset{k_2}{\rightleftharpoons}} O \underset{k_3'}{\overset{k_3}{\rightleftharpoons}} C_1,$$

3. Considere un canal que puede estar en cuatro estados posibles C_1, C_2, A e I, y que puede cambiar de estado de acuerdo al siguiente esquema:

$$C_1 \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} C_2 \underset{k_{-2}}{\overset{k_2}{\rightleftharpoons}} A \underset{k_{-3}}{\overset{k_3}{\rightleftharpoons}} I.$$

El canal sólo permite el paso de iones cuando está en el estado A (estado abierto). Escriba las ecuaciones de evolución para la probabilidad de que el canal esté en un dado estado. Suponga que tiene N_c canales en una membrana y que la corriente que circula por un canal abierto es i. Escriba la corriente total a través de la membrana en un instante arbitrario. ¿Cuánto vale en el caso estacionario (hacia el que tiende la solución para $t \to \infty$)?

4. Suponga una membrana con N_c canales idénticos, cada uno de los cuales puede estar abierto con probabilidad p_o (independientemente de qué le pasa a los otros canales). Calcule la probabilidad de que haya exactamente m canales abiertos en un dado instante. Si la conductancia de cada canal es γ, calcule el valor medio de la conductancia de la membrana, $\langle G \rangle$, y su varianza, $\langle G^2 \rangle - \langle G \rangle^2$.

5. Suponga que tiene una membrana con N_c canales idénticos, cada uno de los cuales puede estar en dos estados. Suponga que cada canal pasa de un estado a otro cuando una partícula de carga q pasa de una posición con coordenada x_1 a otra con coordenada x_2, donde x se mide a lo largo del canal (es decir, en una dirección transversal a la membrana). Llamando ϵ_1 a la energía de la configuración con la partícula en x_1 y ϵ_2 con la partícula en x_2, use la distribución de Boltzmann para determinar el cociente entre el número de canales en una y otra configuración en el equilibrio. Suponga que somete a la membrana a una diferencia de potencial V, diga cómo se modifica este cociente. Suponga que el estado 2 corresponde al canal abierto y el 1 al cerrado, diga qué puede suceder con la corriente a través de la membrana cuando varía V. Este es un modelo muy simplificado de un canal que se abre por voltaje.

6. Suponga un modelo (de barrera) para el flujo de iones a través de un canal iónico de acuerdo al cual el ion se liga al canal antes de salir, el canal tiene dos sitios (1 y 2) donde el ion puede ligarse y sólo puede haber un único ion ligado al canal en cada instante. El ion que llega desde el interior de la célula sólo puede ligarse al sitio 1, desde este sitio, puede ligarse al sitio 2 y desde el sitio 2 puede pasar al exterior. A su vez pueden ocurrir todos los procesos inversos (ir de afuera a 2, de 2 a 1, etc). ¿En cuántos "estados" distintos puede encontrarse el conjunto *canal más ion*? Defina una probabilidad p_i para cada uno de estos estados (la suma de las mismas debe ser igual a 1). Definiendo probabilidades de transición entre estados por unidad de tiempo y suponiendo que las concentraciones del ion en el interior y el exterior son c_i y c_e, escriba las ecuaciones de evolución para las p_i que corresponden a estados del canal con un ion ligado. Considere la solución en el estado estacionario, en donde el flujo de iones que entra al canal en cada instante es igual al que sale. Determine el flujo neto de iones como función de las concentraciones y de las probabilidades de transición. Si en lugar de tener un canal, tiene N_c, ¿cómo escribiría las ecuaciones de evolución para la fracción de canales que, en un dado instante, están en un dado estado?