

Применение генетических алгоритмов для поиска оптимального набора параметров моделей электрической активности кардиомиоцитов.

Д.Н. Смирнов¹, Р.А. Сюняев¹

¹Московский физико-технический институт (государственный университет)

Миокард существенно неоднороден: например, клетки эпикарда и эндокарда желудочков, клетки из центра и периферии синоатриального узла экспрессируют различное количество мембранных ионных каналов и, как следствие, характеризуются потенциалом действия (ПД) различной формы [1]. Непосредственному экспериментальному измерению *in vivo* доступен только трансмембранный потенциал и кальциевые переходы. Это создает сложности для вычислительной электрофизиологии сердца: как правило, для моделирования распространения возбуждения используется модель, параметры которой были получены различными авторами, в различных условиях и на различных животных. В работах последних лет обсуждается применение генетических алгоритмов для оптимизации параметров моделей электрофизиологии сердца [2,3]. Настоящая работа посвящена исследованию применимости генетических алгоритмов для оптимизации параметров модели синоатриального узла.

В качестве базовой модели для разработанного нами ГА мы использовали разработанную в нашей группе модель синоатриального узла (СУ) кролика [4].

Процесс оптимизации состоял из следующих шагов:

1. Выбор варьируемых параметров. В данной работе мы варьировали следующие максимальные удельные проводимости ионных токов: g_{na} , g_{to} , g_{sus} , g_{kr} , g_{ks} , g_{fna} , g_{fk} , g_{fna} , g_{bca} , g_{bk} , g_{cal} , g_{cat} , а также токи натрий-кальциевого обменника (I_{pss}), натрий-калиевого и кальциевого насосов ($I_{кнаса}$, $I_{сармак}$).

2. Генерация первого поколения, содержащего заданное число «организмов» со случайным набором параметров в диапазоне 0.5 — 2.0 от оптимального значения.

3. Вычисление функции приспособленности как среднеквадратичное отклонение потенциала действия (ПД) от базовой модели:

$$SSD = \sum_{t=t_0}^{t_{max}} [V_1(t) - V_2(t)]^2 \quad (1)$$

Часть организмов с наименьшим значением функции приспособленности попадает в родительский пул, остальные отбрасываются.

4. Кроссинговер (с фиксированной вероятностью родительские организмы попарно обмениваются параметрами). В нашей работе мы использовали Simulated Binary Crossover (SBX), где параметры обеих родительских особей модифицируются в процессе кроссинговера.

Для генерации потомков используется следующий алгоритм. Создаются 2 потомка: $H_k = (h_{k1}, \dots, h_{kj}, \dots, h_{kn})$, $k = 1, 2$, где

$$h_{1j} = 0.5 \left[(1 - \beta_k) c_{1j} + (1 + \beta_k) c_{2j} \right] \quad (2)$$

β_k - случайная величина, распределенная с плотностью вероятности $P(\beta_k)$:

$$P(\beta) = \begin{cases} 0.5(n+1)\beta^n & ,\beta \leq 1 \\ 0.5(n+1)\beta^{-(n+2)} & ,\beta > 1 \end{cases}, \text{ где} \quad (3)$$

n - степень SBX кроссинговера.

5. Мутация (модификация параметров организмов из родительского пула).

$$X_p = X_c + \delta_q (X_{upp} - X_{low}) \quad (4)$$

X_p - значение параметра потомка, X_c - значение параметра родителя, X_{upp} и X_{low} - границы диапазона значений, которые может принимать варьируемый параметр, δ_q - случайная величина, которая распределена от δ_1 до δ_2 и характеризуется плотностью вероятности $P(\delta_q)$:

$$P(\delta_q) = 0.5 \left[\frac{(\eta_m + 1)(\delta_q + 1)^{\eta_m}}{1 - (1 - \delta_1)^{\eta_m + 1}} \right], \text{ если } \delta_q \leq 0 \quad (5)$$

$$P(\delta_q) = 0.5 \left[\frac{(\eta_m + 1)(-\delta_q + 1)^{\eta_m}}{1 - (1 - \delta_2)^{\eta_m + 1}} \right], \text{ если } \delta_q > 0 \quad (6)$$

$\eta_m = 20$ - степень полиномиальной мутации.

6. Применение алгоритма к новому поколению.

Мы использовали следующие параметры ГА: численность начальной популяции — 80 организмов, вероятность кроссинговера — 0.9, вероятность мутации для каждого гена — 0.2.

На рис. 1 изображен ПД клеток синоатриального узла в зависимости от времени. Сплошная линия соответствуют ПД контрольного организма, пунктирная линия - ПД лучшего организма первого поколения (рис.1Б) и лучшего организма последнего поколения (рис.1Б). Если в первом поколении максимальное отклонение ПД лучшего организма от базовой модели составляло 4.76 мВ, то к восьмидесятому поколению оно составляло уже 1.96 мВ. Также к последнему поколению существенно уменьшились ошибка (SSD) для лучшего организма и средняя ошибка по поколению - в 19 и 30 раз соответственно (рис.2).

Так как оптимизационная задача имеет неединственное решение, то для определения подмножества параметров, значение которых можно получить при помощи ГА, нами было рассчитано несколько реализаций. Значительный разброс наблюдается только у высокоамплитудных токов, проводимость которых велика во время фазы деполяризации клетки: g_{to} , g_{cal} , g_{cat} .

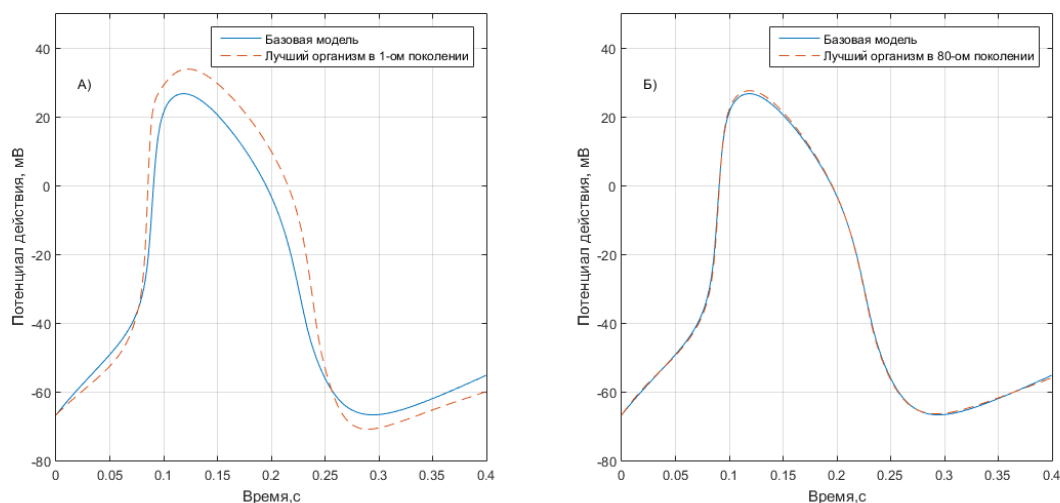


Рис.1 . Зависимость ПД от времени

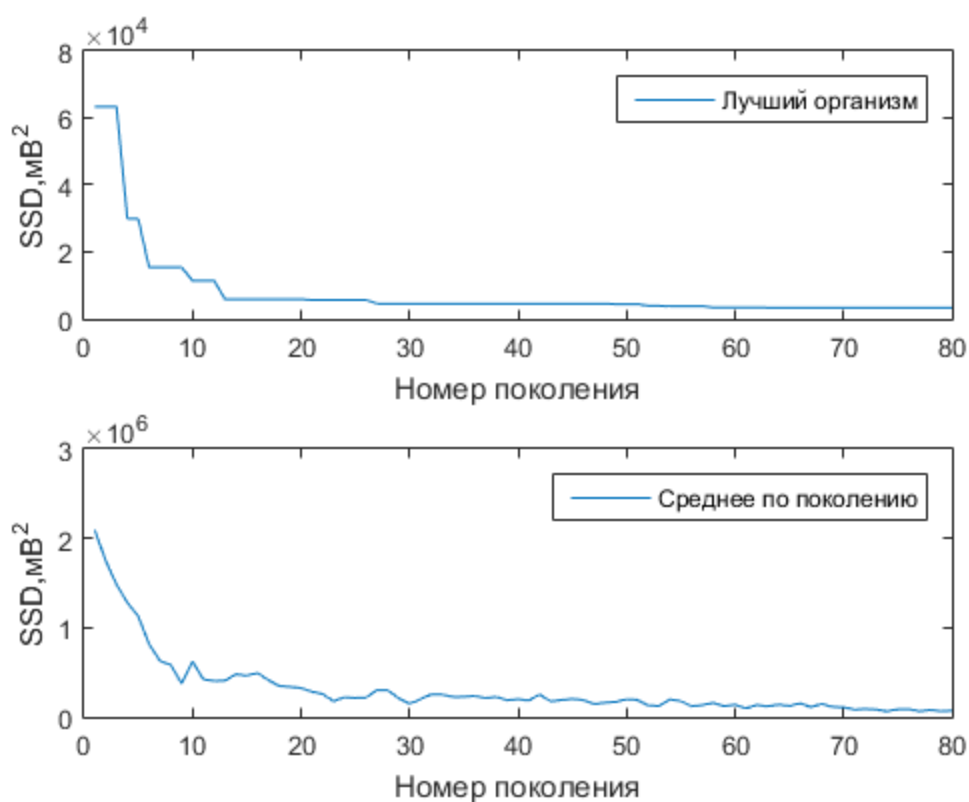


Рис.2. Зависимость значения функции приспособленности от номера поколения

Литература

1. Gaborit N, Le Bouter S, Szuts V, Varro A, Escande D, Nattel S & Demolombe S (2007). Regional and tissue specific transcript signatures of ion channel genes in the non-diseased human heart. *J Physiol* 582, 675–693
2. Dokos S & Lovell NH (2004). Parameter estimation in cardiac ionic models. *Prog Biophys Mol Biol* 85, 407–431;
3. Groenendaal W, Ortega FA, Kherlopian AR, Zygmunt AC, Krogh-Madsen T & Christini DJ (2015). Cell-specific cardiac electrophysiology models. *PLoS Comput Biol* 11, e1004242.
4. Алиев Р.Р. Концептуальные и детальные модели электрической активности миокарда. LAP, 2012, 234.