



Corso Luigi Einaudi, 55 - Torino

Appunti universitari

Tesi di laurea

Cartoleria e cancelleria

Stampa file e fotocopie

Print on demand

Rilegature

NUMERO: 1669A -

ANNO: 2015

A P P U N T I

STUDENTE: Russo

MATERIA: Modelli di Sistemi Fisiologici. Prof. Mesin

Il presente lavoro nasce dall'impegno dell'autore ed è distribuito in accordo con il Centro Appunti.

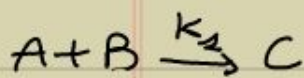
Tutti i diritti sono riservati. È vietata qualsiasi riproduzione, copia totale o parziale, dei contenuti inseriti nel presente volume, ivi inclusa la memorizzazione, rielaborazione, diffusione o distribuzione dei contenuti stessi mediante qualunque supporto magnetico o cartaceo, piattaforma tecnologica o rete telematica, senza previa autorizzazione scritta dell'autore.

**ATTENZIONE: QUESTI APPUNTI SONO FATTI DA STUDENTIE NON SONO STATI VISIONATI DAL DOCENTE.
IL NOME DEL PROFESSORE, SERVE SOLO PER IDENTIFICARE IL CORSO.**

Cinetica chimica

REAZIONI CINETICHE

Si consideri un elemento A che reagisce con B per formare il complesso C:



Con k_1 costante di reazione (quantifica il rateo di reazione), e la freccia indica il verso della reazione (qui solo diretta). La legge di azione delle masse stabilisce che il rateo di reazione è proporzionale al prodotto delle concentrazioni di reagenti (probabilità che una molecola di A si avvicini a una di B):

$$\frac{dc}{dt} = k_{ab} \quad , \quad c = [C] \quad , \quad a = [A] \quad , \quad b = [B]$$

$$\frac{da}{dt} = \frac{db}{dt} = -k_{ab}$$

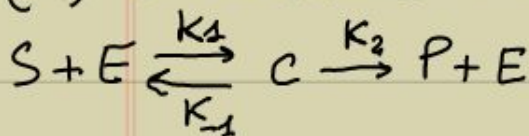
Consideriamo ora una reazione

con $k = \frac{k^-}{k^+}$ detta COSTANTE DI EQUILIBRIO.

TEORIA DI MICHAELIS-MENTEN

È un modello di cinetica enzimatica, ovvero per gli enzimi, sostanze che modificano il rate di una reazione (CATALISI). In queste reazioni, i substrati sono convertiti in molecole diverse dette "prodotti", per effetto dell'enzima. Ogni enzima è selettivo per un certo tipo di reazioni, quindi possiamo determinare il pathway metabolico in una cellula.

Una generica reazione con substrato (S) che si combina con l'enzima (E), dà un complesso (C) enzima-substrato che viene convertito in prodotto (P) liberando l'enzima.



Applicando la legge di azione delle

inoltre, per $t \rightarrow \infty$, $u = 0$ (il substrato è stato tutto convertito). Il sistema diventa:

$$s_0 \frac{du}{dt} = s_0 \frac{du}{d(\tau T)} = \frac{s_0}{T} \frac{du}{d\tau} = \frac{s_0}{T} i$$

$$e_0 \frac{dV}{dt} = e_0 \frac{dV}{d(\tau T)} = \frac{e_0}{T} \frac{dV}{d\tau} = \frac{e_0}{T} \dot{V}$$

$$\begin{cases} \frac{s_0}{T} i = -k_1 s_0 e_0 u + (k_{-1} + k_1 s_0 u) e_0 V \\ \frac{e_0}{T s_0} \dot{V} = k_1 e_0 u - \left(\frac{k_{-1} + k_2}{s_0} + k_1 u \right) e_0 V \end{cases}$$

Dalla prima equazione si fa che:

$$\left(\frac{1}{k_1 e_0 T} \right) i = -u + \left(\frac{k_{-1}}{k_1 s_0} + u \right) V$$

Ponendo $T = \frac{1}{k_1 e_0}$ e $\frac{k_{-1}}{k_1 s_0} = \bar{k}$ si ottiene:

$$i = -u + (\bar{k} + u) V$$

Anche dalla seconda equazione, ponendo

$$\varepsilon = \frac{e_0}{s_0} \text{ e } k = (k_{-1} + k_2) / s_0, \text{ si ha:}$$

$$\varepsilon \dot{V} = u - (k + u) V$$

Inoltre poiché $s_0 \gg e_0$, $\varepsilon \ll 1$.

$$\begin{cases} i = -u + (\bar{k} + u) V \\ \varepsilon \dot{V} = u - (k + u) V \end{cases}$$

SISTEMA IN

FORMA ADIMENSIONALE

Questo sistema si può risolvere trovando le soluzioni dell'equazione di ordine zero e usandole come termine noto nell'equazione di ordine 1; proseguendo così si trovano le soluzioni per ogni ordine.

- Consideriamo ora la seconda equazione del sistema:

$$\varepsilon \dot{v}_0 \approx \mu_0 - (k + \mu_0)v_0 + \varepsilon \mu_1 - \varepsilon k v_1 - \varepsilon \mu_0 v_1 + \varepsilon \mu_1 v_0$$

L'equazione di ordine zero è:

$$\mu_0 - (k + \mu_0)v_0 = 0 \rightarrow v_0 = \frac{\mu_0}{k + \mu_0}$$

Sostituendo nell'equazione precedente in \dot{u}_0 si ha:

$$\dot{u}_0 = -\mu_0 + \frac{\bar{k} + \mu_0}{k + \mu_0} \mu_0 = \frac{\bar{k} - k}{k + \mu_0} \mu_0$$

ponendo $\lambda = \bar{k} - k$:

$$\dot{u}_0 = \frac{-\lambda \mu_0}{k + \mu_0}$$

è un'equazione a variabili separabili che si può risolvere come:

u_0 e v_0 . Si può superare questo problema con il metodo delle perturbazioni singole.

$$\frac{d}{dt} \int_{\Omega} u dV = \int_{\Omega} f dV - \int_{\partial\Omega} \vec{J} \cdot \vec{n} dS$$

Positivo se
flusso
entrante

Con f termine di generazione, \vec{J} il flusso attraverso il confine e \vec{n} la normale uscente da $\partial\Omega$,

il flusso \vec{J} è modellizzato sulla legge di Fick: $\vec{J} = -D \vec{\nabla} u$

ovvero il flusso di u è in direzione opposta al suo gradiente, mediante la costante di proporzionalità D .

Sostituendo la legge nell'integrale, e applicando Gauss, si ottiene:

$$\frac{d}{dt} \int_{\Omega} u dV = \int_{\Omega} (f + D \nabla^2 u) dV$$

Assumendo D
costante nello
spazio

Poiché Ω è un dominio arbitrario e non dipendente dal tempo, possiamo scrivere in forma locale:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = f + D \nabla^2 u$$

EQUAZIONE
PARABOLICA

ANTI TRASFORMATA SECONDO TERMINE

$$\mathcal{F}^{-1}\{f_x F\} = \int f_x F e^{j2\pi f_x x} df_x = \frac{1}{j2\pi} \frac{d}{dx} \int F e^{j2\pi f_x x} df_x =$$

$$= \frac{1}{j2\pi} \cdot \frac{df(x)}{dx}$$

Quindi la funzione complessiva, anti-
-trasformata della funzione gaussiana
F:

$$-2\alpha \cdot \frac{1}{j2\pi} \frac{df(x)}{dx} = -j2\pi x f(x)$$

La cui soluzione, equivalente a $\textcircled{1}$
è: $f = f(0) e^{-\frac{\pi^2 x^2}{\alpha}}$

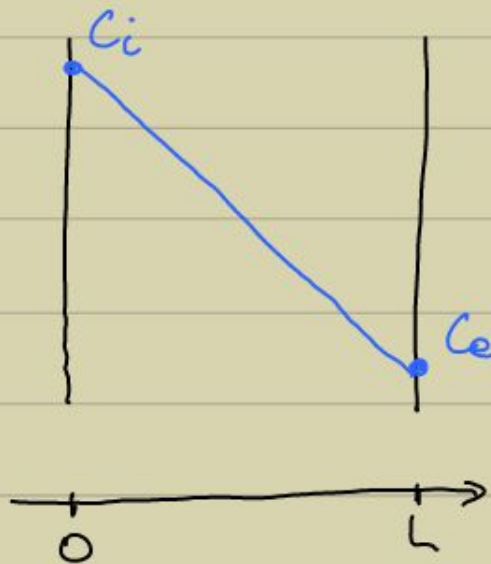
È vero una funzione gaussiana
proporzionale a $\frac{1}{\alpha}$; si nota che
passando dalla frequenza spaziale (Fourier)
allo spazio, la varianza di uno è
proporzionale al reciproco della varianza
nell'altro dominio. Il termine $f(0)$
vale: $f(0) = \int F(f_x) df_x = \int e^{-\alpha f_x^2} df_x$
Poiché la media della trasformata di
Fourier è il valore della funzione in
zero.

infinita (contro le leggi relativistiche)

- Essendo la varianza di $f(x)$ $\sigma^2 = 2Dt$, la deviazione standard cresce con \sqrt{t} , in accordo con la legge del moto Browniano per cui l'eq. della diffusione può essere scritta usando un approccio probabilistico.
- La soluzione dell'eq. della diffusione è espressa come una convoluzione con la f. Gaussiana $f(x)$, per cui dovrebbe essere uguale alla condizione iniziale per $t=0$; ci aspettiamo quindi che $f(x)$ tenda ad una $\delta(t)$ per $t \rightarrow 0$, e questo è verificato poiché la varianza di $f(x)$ è uguale a $2Dt$, e quindi scompare per $t \rightarrow 0$ (esiste solo in quel punto con certezza). Inoltre, $f(x)$ ha integrale unitario.

• ELETTRODIFFUSIONE

Si consideri una membrana cellulare che separa due ambienti a differenti concentrazioni (C_i e C_e); la membrana



può essere vista come un condensatore, poiché il passaggio di uno ione lascia un buco di

x potenziale, e

genera un campo

elettrico che tenta di ristabilire l'equilibrio, attirando la carica trasferita verso la parete della membrana. Si vuole ottenere l'espressione del FLUSSO, che dipende da un termine ELETTRICO e uno DIFFUSIVO.

TERMINI ELETTRICO, dell'equazione di Planck:

$$\vec{J} = -\mu \left(\frac{z}{|z|} \right) C \vec{\nabla} \varphi \rightarrow \text{potenziale elettrostatico}$$

mobilità,

collegata alla velocità

dello ione $v = \mu E$, con $\vec{E} = -\vec{\nabla} \varphi$

concentrazione

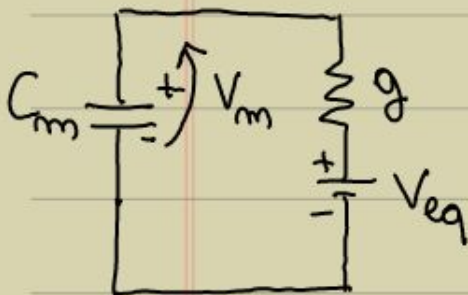
z = valenza dello ione, il rapporto e⁻ il SEGNO della forza

$$dc = -\frac{zF}{RT} c d\varphi \Rightarrow \frac{dc}{c} = -\frac{zF}{RT} d\varphi$$

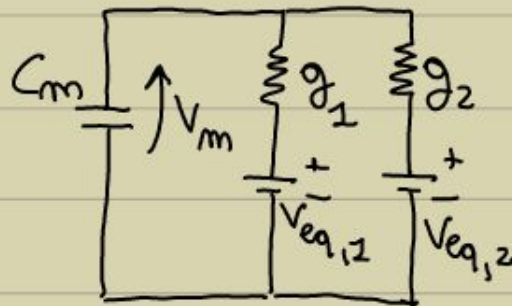
$$\varphi_i - \varphi_e = \frac{RT}{zF} \ln\left(\frac{c_e}{c_i}\right) = V_{eq} \quad \text{POTENZIALE DI NERNST}$$

• MODELLO CIRCUITALE DELLA MEMBRANA CELL.

Si compone di un condensatore (tiene gli ioni sulle due facce, cioè facce della membrana), un resistore (di conduttanza pari alla permeabilità degli ioni) e un generatore di tensione (descrive il potenziale di equilibrio di ogni ione)



SINGOLO IONE



MULTIPLI IONI

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = (V_m - V_{eq}) g$$

Corrente nel circuito

Si ha equilibrio se $V_m = V_{eq}$! L'equilibrio per più ioni $\rightarrow V_m = \frac{\sum_i g_i V_i^{eq}}{\sum_i g_i}$

$$J = \frac{D}{L} \frac{zFV}{RT} \frac{c_i - c_e e^{-\frac{zVF}{RT}}}{1 - e^{-\frac{zVF}{RT}}} \quad \left[\frac{\text{mole}}{\text{m}^2 \cdot \text{s}} \right]$$

Se moltiplichiamo il flusso ottenuto (singola mole) per la carica portata da ogni mole, otteniamo una DENSITA' DI CORRENTE:

$$I_S = \frac{D}{L} \frac{z^2 F^2 V}{RT} \frac{c_i - c_e e^{-\frac{zVF}{RT}}}{1 - e^{-\frac{zVF}{RT}}} \quad \left[\text{A/m}^2 \right] \quad \text{EQ. GOLDMAN-HODGKIN-KATZ}$$

$\rightarrow P_S$ (permeabilità)

Valida per uno ione S arbitrario, di valenza " z ". Con $V = V_{eq}$ la corrente è infatti zero (flusso diffusivo bilancia quello elettrico).

Si può generalizzare a più ioni di concentrazione c^j e permeabilità P^j .

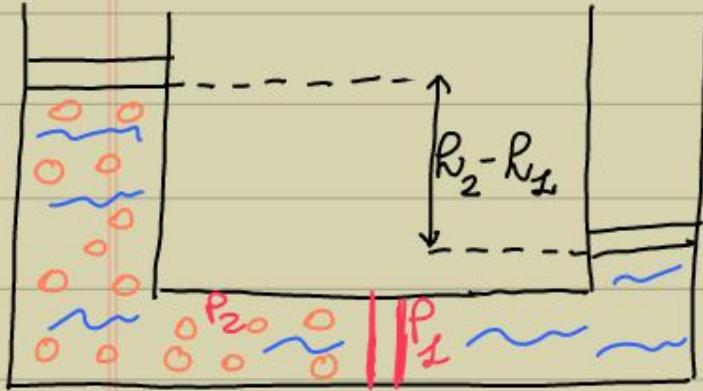
Assumendo $J = 0$:

$$\sum_j \beta P^j V \frac{c_e^j - c_i^j e^{\gamma V}}{1 - e^{\gamma V}} = 0$$

$$\beta = \frac{z^2 F^2}{RT} \quad \gamma = \frac{zF}{RT}$$

Ricordando che è equilibrio e' dinamico, i singoli flussi sono $\neq 0$, la somma metta e' nulla, si esplicita quindi V e si calcola il potenziale di equilibrio GHK.

loro concentrazione (ma solo l'acqua attraversa).



Lo spostamento di acqua terminerà quando la pressione ai lati della

membrana è uguale:

$$\pi Q = P_1 - \pi_s - P_2$$

Dato $\pi_s = cKT$ è la **PRESSIONE OSMOTICA**; vogliamo calcolare la differenza di altezza quando si è in stato stazionario (flusso $Q = 0$). Poiché $P = \rho gh$, in c. stazionarie si ha:

$$\rho gh_1 - \pi_s - \rho gh_2 = 0 \Rightarrow \rho gh_2 = \rho gh_1 - cKT$$

Poiché il fluido si conserva, $h_1 + h_2 = 2h_0$ dove h_0 era l'altezza dell'acqua prima di aggiungere soluto. Si ottiene quindi, sapendo $c = \frac{mNA}{A \cdot h_1}$:

$$I_{ce} = g_{ce} \left(V + \frac{RT}{F} \ln \frac{[Cl^-]_e}{[Cl^-]_i} \right)$$

Poiché siamo interessati al controllo del volume cellulare, si introduce la definizione:

$$I_A = - \frac{d}{dt} (q[A^{2+}]w)$$

→ volume cellulare

← conc. generico ione

Infine, il flusso d'acqua nella cellula è regolato dalla p. osmotica:

$$\pi \frac{dw}{dt} = RT \left([Na^+]_i - [Na^+]_e + [K^+]_i - [K^+]_e + [Cl^-]_i - [Cl^-]_e + \frac{x}{w} \right)$$

← conc. di altri ioni nella cellula

L'equilibrio elettrico tra interno e esterno è dato dalla condizione:

$$[Na^+]_e + [K^+]_e - [Cl^-]_e = 0$$

$$[Na^+]_i + [K^+]_i - [Cl^-]_i + 2x \frac{w}{x} = 0$$

Considerando p come parametro e le concentrazioni esterne come costanti, si ottiene un sistema di 5 eq. in 5

Canali ionici

Sono pori di dimensioni macromolecolari, nella membrana cellulare. Vedremo la correlazione istantanea tra gradienti di concentrazione, potenziale di membrana e flusso ionico attraverso la membrana; inoltre la dinamica di apertura e chiusura in risposta ad un cambiamento del potenziale di membrana.

• Relazione corrente - Tensione

Si considera un singolo canale ionico aperto; nel modello più semplice abbiamo visto la corrente ionica come funzione lineare del potenziale di membrana, con forza guidante data dal potenziale di Nernst (V_{eq}):

$$I = g(V - V_{eq}) \rightarrow \frac{RT}{F} \ln \frac{[C]_e}{[C]_i}$$

\downarrow conduttanza canale

Per Na^+ la concentrazione è maggiore



due relazioni I-V, cioè una funzione g che rappresenta la conduttanza della membrana in funzione di tensione e tempo:

$$I = g(V, t) \varphi(V) \rightarrow \text{relazione I-V vista prima, per una cellula reale}$$

Per studiare un singolo canale ionico bisognerebbe osservare la risposta istantanea ad un impulso di tensione, ottenendo una curva I-V istantanea.

Adesso studieremo nel dettaglio la relazione I-V per un singolo canale, per capire in che condizioni siano valide le relazioni (lineare o GHK) viste prima.

• EQUAZIONI DI POISSON-NERNST-PLANCK

Vediamo come identificare la funzione φ vista prima. Consideriamo due ioni S_1 e S_2 di concentrazione C_1 e C_2 che possono

Elemento copiato negli appunti

canale ionico





Consideriamo l'equazione di Poisson;
 l'equazione di Maxwell per lo post.
 dielettrico data $\Rightarrow \nabla \cdot \vec{D} = \rho$ densità
carica
libera

$$\begin{cases} \vec{D} = \epsilon \vec{E} = -\epsilon \nabla V \\ \rho = qC \end{cases} \Rightarrow -\epsilon \nabla^2 V = qC$$

Riscriviamo quindi il sistema:

$$\begin{cases} J_1 = -D_1 \left(\frac{dC_1}{dx} + \frac{F}{RT} C_1 \frac{dV}{dx} \right) \\ J_2 = -D_2 \left(\frac{dC_2}{dx} + \frac{F}{RT} C_2 \frac{dV}{dx} \right) \\ \frac{d^2 V}{dx^2} = -\frac{q}{\epsilon} (C_1 - C_2) \end{cases}$$

SISTEMA
POISSON-NERNST-
-PLANCK

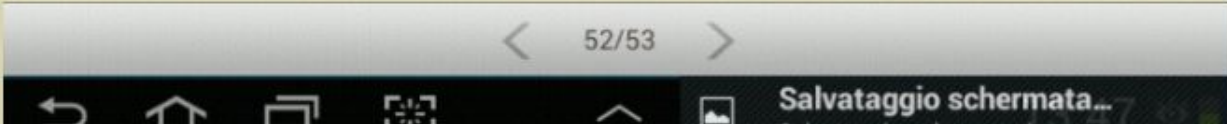
comp. locale
del interno del
comolo

Aggiungiamo le condizioni iniziali
 per concentrazione e tensione:

$$\begin{aligned} C_1(0) = C_2(0) = C_i & , C_1(L) = C_2(L) = C_e \\ V(0) = \tilde{V} & , V(L) = 0 \end{aligned}$$

(riferimento
di tensione)

Il sistema ottenuto è un sistema
 non lineare e complesso, si può risolvere
 solo in casi semplificati (soluz. approssimato)



$$c_1(0) = c_2(0) = c_1, \quad \varphi(0) = v \quad c_1 = \frac{C_1}{c_1 + c_2}$$

$$c_1(L) = c_2(L) = c_2, \quad \varphi(L) = 0 \quad c_2 = \frac{C_2}{c_1 + c_2}$$

Il sistema ottenuto dipende solo da λ^2 , che varia in base alla come, locale $(c_1 - c_2)$ e alla lunghezza L del canale; studiamo quindi due casi limite, λ molto grande e molto piccolo (canale molto lungo e molto corto rispettivamente).

- **Bassa concentrazione o canale corto.** con queste ipotesi, $\lambda \ll 1$ ($\lambda \approx 0$), si ottiene:

$$\frac{d^2 \varphi}{dx^2} = 0$$

quindi φ sarebbe una funzione lineare, e dalle condizioni iniziali si otterrebbe l'espressione:

$$\varphi = v(1-x)$$

stituendo nel sistema iniziale, si ottiene:

Quindi si ottiene, sostituendo:

$$\left\{ \begin{aligned} -\hat{J}_1 &= \frac{dC}{dx} + C \frac{d\varphi}{dx} \\ -\hat{J}_2 &= \frac{dC}{dx} - C \frac{d\varphi}{dx} \end{aligned} \right.$$

Con condizioni al contorno $C(0) = c$
 $\varphi(0) = v$, $C(1) = ce$, $\varphi(1) = 0$

Sommando e sottraendo membro a membro il sistema precedente, si ottiene:

$$\left\{ \begin{aligned} \hat{J}_1 + \hat{J}_2 &= -2 \frac{dC}{dx} \\ \tilde{J} &= 2C \frac{d\varphi}{dx} \end{aligned} \right.$$

Poiché \hat{J}_1 e \hat{J}_2 sono costanti, dalla prima equazione si ottiene che $\frac{dC}{dx} = \text{cost.}$
 e C è una funzione lineare calcolabile dalle c. al contorno:

$$C(x) = (e - c)x + c$$

Dalla seconda equazione si ricava sempre integrando:

$$\varphi(x) = \frac{\tilde{J}}{2(e-c)} \ln[(e-c)x + c] + k$$

• APERTURA E CHIUSURA DEI CANALI

Abbiamo quindi visto l'espressione della corrente attraverso un gruppo di canali come $I = g(V, t) \varphi(V)$, e successivamente il comportamento del singolo canale, tramite $\varphi(V)$; discutiamo ora il termine $g(V, t)$, che è la proporzione di canali aperti al tempo "t".

• Canale in due stati

Il canale può avere due stati, aperto (o) o chiuso (c); se aperto vi è un flusso di ioni (equazioni PNP), altrimenti non passa nulla. Il comportamento di apertura-chiusura è caratterizzato da due costanti, che dipendono dalla tensione transmembrana:

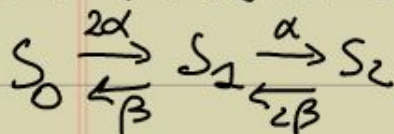
$\alpha(V)$ descrive l'apertura di un canale chiuso

$\beta(V)$ " " "chiusura" " "aperto"

$C \xrightleftharpoons[\beta]{\alpha} O$ è quindi un modello simmetrico

Se la conduttanza "g" aumenta, vi

come composto da più subunità (gate), ognuna che può essere in stato aperto o chiuso. Possiamo di avere un canale composto da due subunità identiche, ognuna che può essere aperta o chiusa; uno ione può entrare solo se entrambi i gate sono aperti! Definiamo S_{ij} come lo stato di un canale a due subunità con i, j che possono avere 0 o 1 (subunità chiusa o aperta). Poiché le subunità sono identiche, $S_{01} = S_{10}$, quindi possiamo raggruppare tutti i canali con una subunità aperta, nella variabile S_i (con i num. di subunità aperte).



α governa la velocità di apertura, β quella di chiusura; c'è da ricordare abbiamo due possibilità di andare da S_0 a S_1 (S_{01} o S_{10}) quindi abbiamo due possibili costanti cinetiche.

• Canali per Sodio e Potassio, modello di Hodgkin e Huxley

Il canale del Sodio si può modellizzare come sequenza di 4 sub-unità di due tipi diversi, tre di tipo "m" (gate di attivazione) e uno "h" (gate di inibizione).

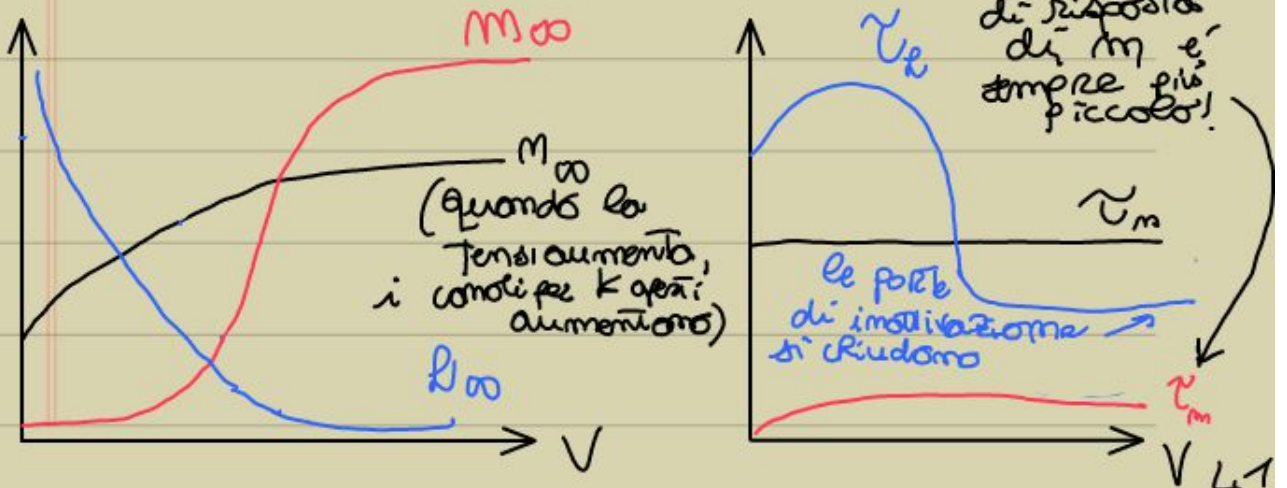
Esprimiamo $g_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h$, $g_K = \bar{g}_K n^4$

Le conduttanze dei canali. Si ha m^3 per il sodio (3 gate tipo m) e n^4 per Potassio (4 gate di tipo n).
funz che descrivono la % di gate aperti

Queste variabili sono descritte da:

$$\dot{m} = \frac{m_{\infty}(V) - m}{\tau_m(V)}, \quad \dot{h} = \frac{h_{\infty}(V) - h}{\tau_h(V)}, \quad \dot{n} = \frac{n_{\infty}(V) - n}{\tau_n(V)}$$

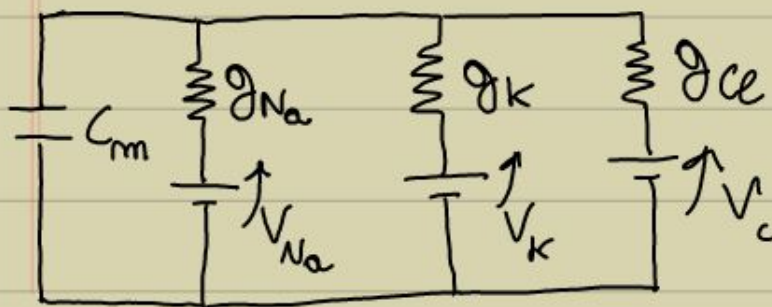
Dove $m_{\infty}, h_{\infty}, n_{\infty}$ sono soluzioni raggiunte le c. stazionarie, τ_m, τ_h, τ_n sono costanti di tempo.



depolarizzazione. Dopo un tempo sufficiente, i gate di inibizione R iniziano a chiudersi e la conduttività del canale del sodio aumenta; intanto il canale per il potassio inizia a aprirsi e il potenziale torna allo stato di riposo. Andamento del potenziale di transmembrana:



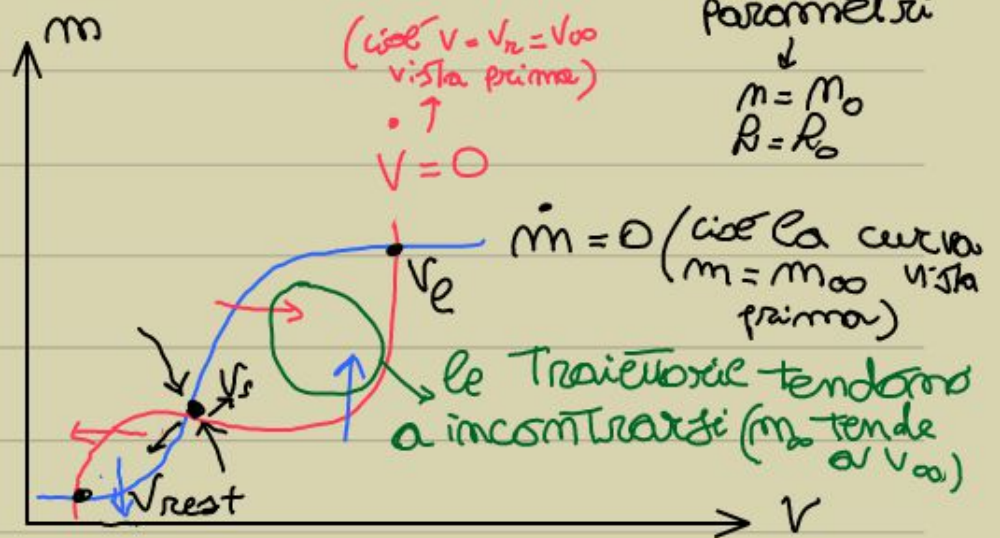
Il modello elettrotecnico della membrana eccitabile è:



Analisi quantitativa di H-H

METODO DEL FAST PHASE PLANE

Si punta a ridurre il sistema di Hodgkin-Huxley a due dimensioni, cioè usa solo variabili VELOCI (tensione e "m") le altre sono LENTE, considerate



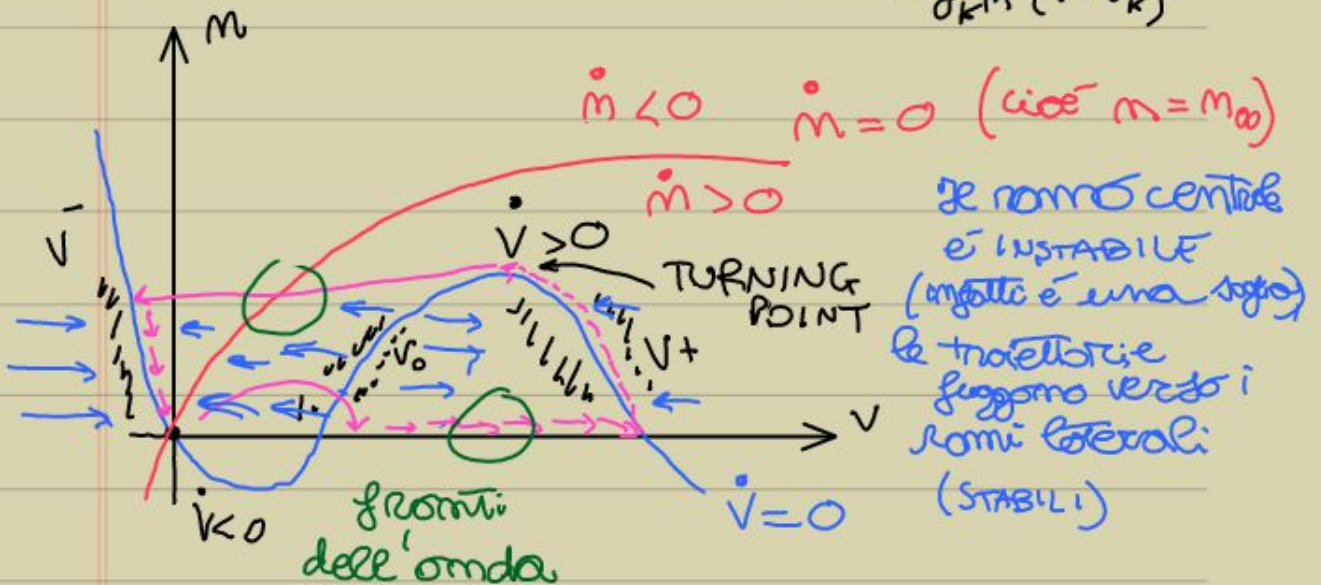
Si usa il metodo delle ISOGLINE, cioè dove le derivate temporali si annullano. Le frecce cercano di avvicinarsi ai punti di equilibrio; si vede che V_x e V_e sono punti di eq. stabili, mentre V_s è di SELLA (è un punto di SOGLIA, tutti i punti appena sopra e di sotto della soglia non superano il punto di sella), divide il piano in due regioni. L'eccitazione avviene solo se si parte ad un potenziale $V > V_s$!

k, m e n variano tra 0 e 1 chiaramente.
 Si ha quindi il sistema:

$$\begin{cases} \dot{m} = \frac{m_{\infty} - m}{\tau_m} & \text{variabile lenta (di recovery)} \\ \dot{V} = \dots & \text{(sostituendo } k \text{ e } m) \text{ variabile veloce} \end{cases}$$

Studiando le isocline, cioè annullando il secondo membro di $\dot{V} = \dots$ si ottiene il grafico:

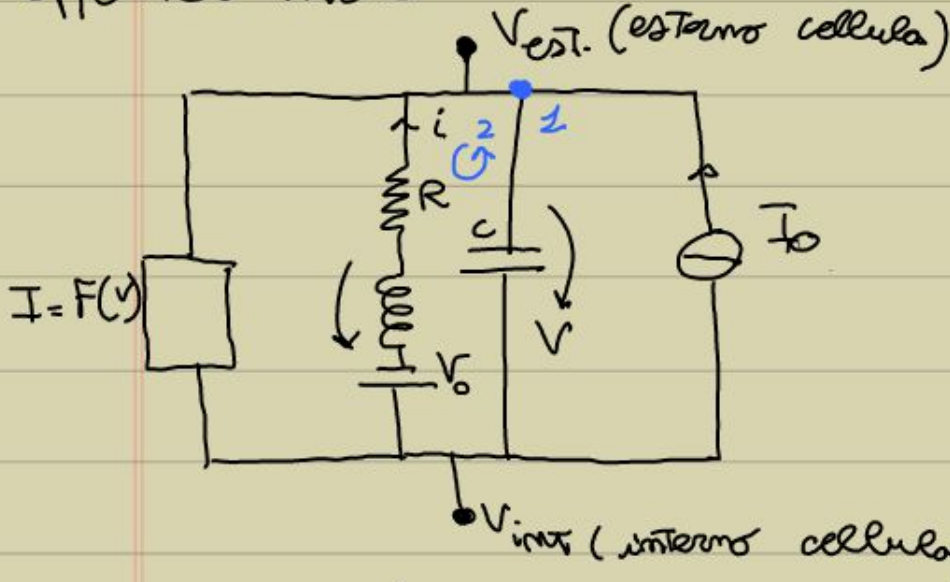
$$C_m \frac{dV}{dt} = -\bar{g}_{Na} m_{\infty}^3(V)(0.8-m)(V-V_{Na}) - \bar{g}_K m^4(V-V_K)$$



Abbiamo solo un punto di equilibrio, quello di riposo (attorno a quel punto si va sempre nell'equilibrio, e STABILE).
 Se applico una corrente impulsiva, vedo

Modello di Fitzhugh-Nagumo

Hommes creato un circuito elettronico momentaneamente per descrivere il modello appena visto:



Scriviamo l'equazione di nodo 1

$$C \frac{dV}{dt} + i + F(V) + I_0 = 0$$

funzione a 3 zeri (descrive l'isolamento)

Equazione della maglia 2:

$$iR + L \frac{di}{dt} = V - V_0$$

PT di membrana ($V_i - V_e$)

$V=0$
 $V=V_1$ } ZERI INSTABILI
 $V=\alpha$ ZERO STABILE



$$\begin{cases} C \frac{dV}{dt} = -F(V) - i - I_0 \\ L \frac{di}{dt} = -iR + V - V_0 \end{cases}$$

Andiamo ad adimensionalizzare il sistema

$$\left(\frac{CR_1^2}{L} \right) \frac{dv}{dt} = -w - w_0 + f(v) \quad 1$$

regoliamo i valori
 affinché sia un parametro
 e piccolo, che giustifica il
 fatto che $\frac{dv}{dt}$ sia GRANDE

$$\frac{dw}{dt} = -\gamma w + v - v_0 \quad 2$$

otteniamo quindi le due ISOCLINE, una
 verticale ($w = f(v)$) e una retta (γw),

$$\begin{cases} \dot{v} = -\gamma(v) - w - w_0 \\ \dot{w} = -\gamma w + v - v_0 \end{cases}$$

SISTEMA
 ADIMENSIONALE

che descrivono bene il comportamento
 del potenziale d'azione.

Ancora più sinteticamente le due
 espressioni più generiche sono:

$$\begin{cases} \dot{v} = f(v, w) \\ \dot{w} = g(v, w) \end{cases}$$

v è la variabile veloce (e $\epsilon \ll 1$)

w è la variabile lenta

consideriamo solo la seconda equazione:

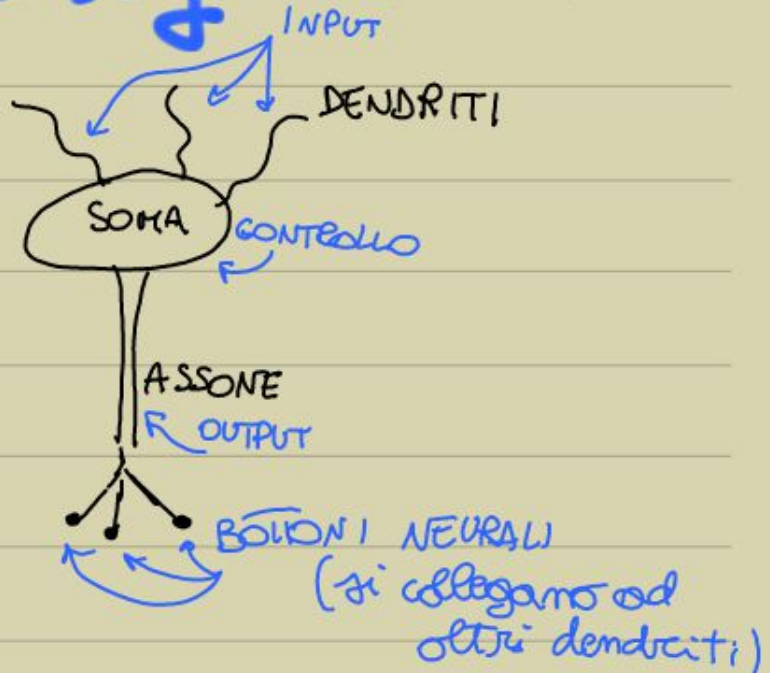
$$\frac{dw}{dt} = g(v_{\pm}(w), w) = G_{\pm}(w)$$

la dinamica di w sui
 rami \pm è descrivibile
 da una funzione
 G_{\pm}

Vogliamo calcolare i tempi della fase
 di eccitazione (superato il ramo centrale

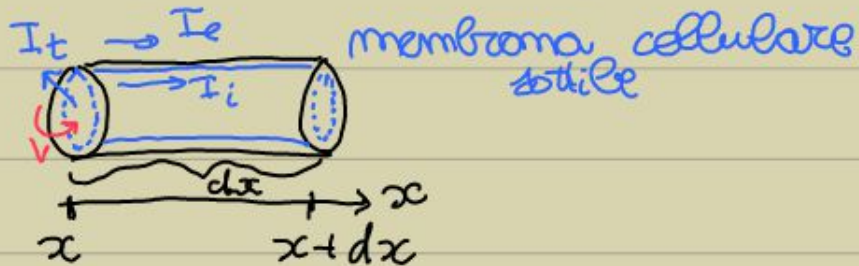
Cable Theory

Studieremo la propagazione del potenziale d'azione lungo l'assone (SOGLIA), invece dai

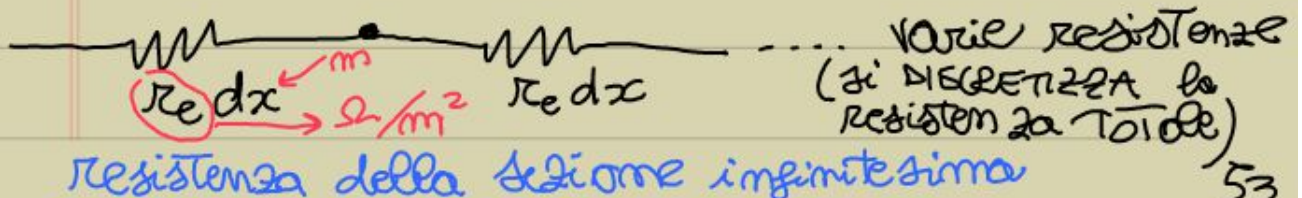


dendriti e soma lo stimolo è ~~propagato~~, avviene per diffusione, poi il soma decide se mandare fuori il segnale.

La cable theory schematizza dendriti e assoni come cilindri:



Si fanno 3 correnti, quella transmembrana, quella esterna e interna al cavo. Si fa un modello ELETTRICO:



per la tensione di Transmembrana:

$$V = V_i - V_e$$



$$\frac{\partial (V_i - V_e)}{\partial x} = \frac{\partial V}{\partial x} = -r_i I_i + r_e I_e$$

Scriviamo ora una KCL al nodo 1:

$$I_e(x) + I_t(x)dx = I_e(x + dx)$$

↓ differenziamo, $dx \rightarrow 0$

$$\frac{\partial I_e}{\partial x} = I_t = -\frac{\partial I_i}{\partial x} \implies \frac{\partial I_e}{\partial x} = -\frac{\partial I_i}{\partial x}$$

e per il nodo sottostante sarà uguale ma opposto. Possiamo definire una corrente totale:

$$\frac{\partial (I_i + I_e)}{\partial x} = \frac{\partial (I_{tot})}{\partial x} = 0 \quad \text{è una conservazione!}$$

Possiamo farla comparire nelle eq. precedenti:

$$\begin{aligned} \frac{\partial V}{\partial x} &= -I_i r_i + I_e r_e - r_e I_i + r_e I_i = \\ &= -(r_i + r_e) I_i + r_e I_{tot} \end{aligned}$$

Scegliamo legare le equazioni in

(iperbolea).

• MODELLO DENDRITICO

Per un dendrita, possiamo dare un'espressione di termine non lineare, valida per un potenziale sottosoglia:

$$V \approx R_m I_{iom} \Rightarrow R_m = \left(\frac{\partial I_{iom}}{\partial V} \Big|_{V \approx V_{s2}} \right)^{-1}$$

↑ resistenza di membrana
↑
Tens.-rispo

sostituendo nell'equazione, moltiplicando per R_m :

$$C_m R_m \frac{\partial V}{\partial t} + V = \frac{R_m}{P(R_i + R_e)} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2}$$

↓ τ_m , tempo carott.
↓ λ_m^2 , lunghezza carott.

ponendo $\tau = \frac{t}{\tau_m}$, $X = \frac{x}{\lambda_m}$ (adimensionale)

$$\frac{\partial V}{\partial \tau} = \frac{\partial^2 V}{\partial X^2} - V$$

CABLE EQUATION
PER PARTE DENDRITICA

va bene per descrivere la parte sottosoglia dello stimolo.

Abbiamo detto che $\lambda_m = \sqrt{\frac{R_m}{P(R_i + R_e)}}$, ma

$R_i = \frac{R_c}{A}$ ← resistività citoplasma
 $R_e = \frac{R_{ext}}{A_{ext}}$ ← mondo esterno (e.g. extracellular)

Le condizioni al bordo possono essere definite come $V(x_0, t) = V_0(t)$
 cioè imporre una tensione e verificare che sia costante (esperimento voltage-clamp) grazie ad ogni iniettore nelle cellule.
 E in termini di corrente:

$$\frac{\partial V_i}{\partial x} = -I_i R_i$$

$$\frac{\partial V_e}{\partial x} = -I_e r_e \quad (r_e \approx 0)$$

differenza \Rightarrow

$$\frac{\partial V}{\partial x} \Big|_{x=0} = -R_i I_0$$

e adimensionalizzando:

$$I_0 = -\frac{1}{R_i \lambda_m} \frac{\partial V}{\partial x}$$

condizione di iniezione di corrente

quindi abbiamo una situazione con due condizioni al contorno:

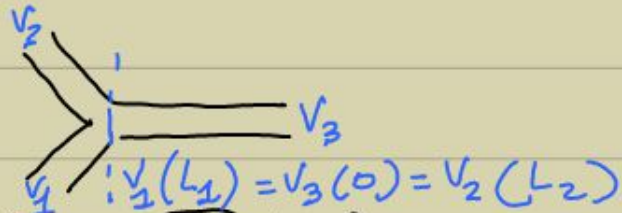
$$V(x_0, t) = V_0(t) \quad \text{TIPO DIRICHLET (tensione fissa)}$$

$$I_0 = -\frac{1}{R_i \lambda_m} \frac{\partial V}{\partial x} \quad \text{TIPO NEUMANN (corrente fissa)}$$

Sono condizioni molto diverse, una lega una derivata e una no!
 Quindi nell'esperimento iniettiamo I_0 e misuriamo la variazione di tensione

Da qui si può decidere π_i , che è ciò che volevamo.

- Studio di una struttura con molte branche. Si parte dalla struttura



ogni ramo è descritto da una soluzione della celebre eq, del tipo: $Ae^{-x/\lambda_m} + Be^{x/\lambda_m}$

quindi per 3 rami dobbiamo stimare A e B, quindi 6

incognite \Rightarrow 6 condizioni di cont.

Queste sono le tensioni transmembrana

ai bordi di ogni ramo, quella nel modo di incontro è:

$$\frac{1}{\lambda_m^1 R_i^1} \frac{\partial V_1}{\partial x} \Big|_{x=L_1} + \frac{1}{\lambda_m^2 R_i^2} \frac{\partial V_2}{\partial x} \Big|_{x=L_2} = \frac{1}{\lambda_m^3 R_i^3} \frac{\partial V_3}{\partial x} \Big|_0$$

KCL

$$\tau = kt, \quad x = \sqrt{\frac{k}{D}} x$$

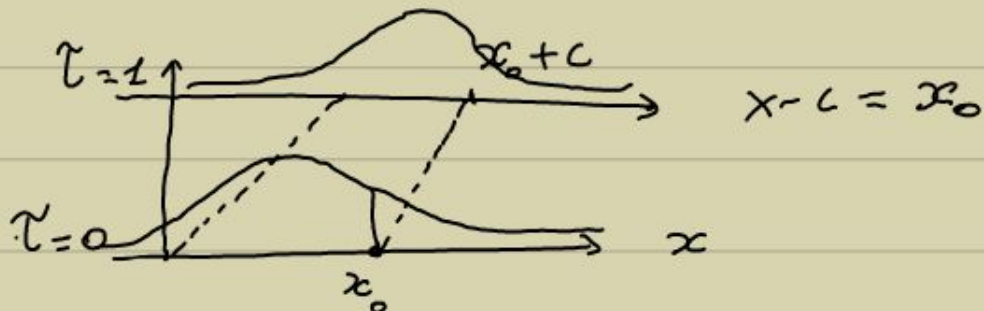
$$\frac{\partial u}{\partial \tau} = \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + u(1-u)$$

La soluzione è del tipo TRAVELLING WAVE :

$$u(x, \tau) = U(z), \quad z = x - c\tau$$

↑
vel. propagazione

ovvero un'onda che si propaga alla velocità "c" e rimane INALTERATA :



possiamo quindi scrivere la funzione U nella sola variabile z, ottenendo la soluzione PROPAGANTE. Come cambiano gli operatori?

$$\frac{\partial}{\partial \tau} = \frac{\partial}{\partial z} \frac{\partial z}{\partial \tau} = -c \frac{\partial}{\partial z}$$

$$\Rightarrow -c \frac{\partial U}{\partial z} = \frac{\partial^2 U}{\partial z^2} + U(1-U)$$

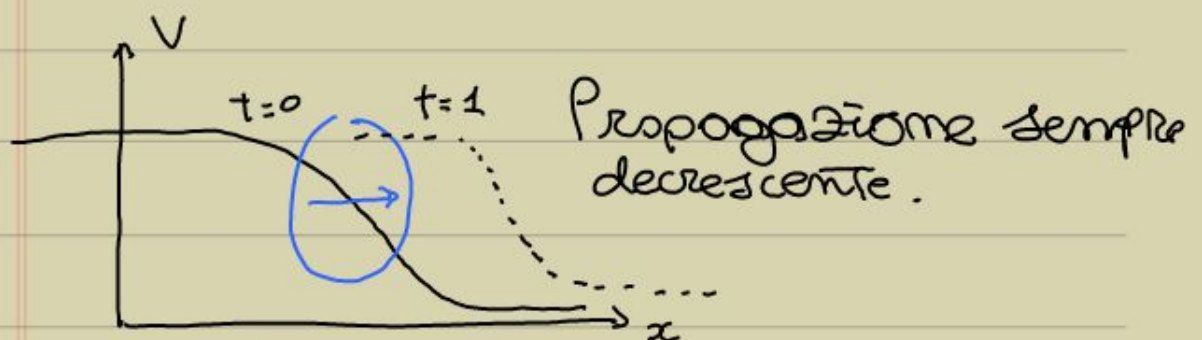
$$\frac{\partial}{\partial x} = \frac{\partial}{\partial z} \frac{\partial z}{\partial x} = \frac{\partial}{\partial z}$$

Si conferma che nel punto 1,0 c'è SELLA, nel punto 0,0 vediamo che è stabile (ingatti: la radice in modulo è sempre minore di c, quindi parte reale negativa), ma se:

$|c| < 2$ fuoco stabile

$|c| \geq 2$ nodo stabile

La traiettoria di $\dot{U} = 0$ che esce da un punto di equilibrio e ne raggiunge un altro si chiama ETEROCLINA. Quindi u sarà in funzione di z :



Come possiamo dimensionare c ?

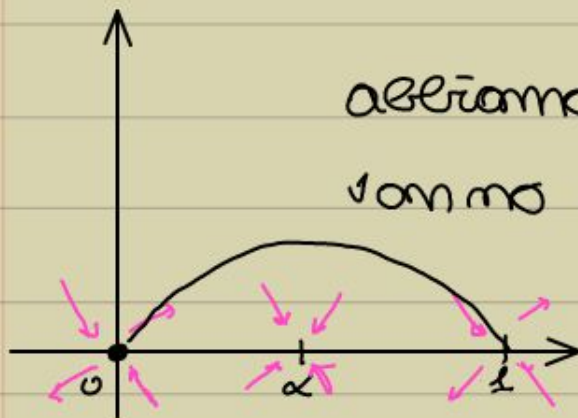
$$C_{dim} = c \cdot \sqrt{\frac{D}{k}} \cdot K = c \sqrt{kD}$$

aumenta
se aumentare
della diffusione
e del termine di
reazione

$$J = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ -\dot{f} & c \end{pmatrix} \quad \begin{aligned} f &= U^3 - U^2 - \alpha U^2 + \alpha U \\ -\dot{f} &= -3U^2 + 2U + 2\alpha U - \alpha \end{aligned}$$

$$\lambda^2 - c\lambda + \dot{f} = 0 \Rightarrow \lambda_{1,2} = \frac{c \pm \sqrt{c^2 - 4\dot{f}}}{2}$$

In $(0,0)$ e $(1,0)$, $\dot{f} < 0$, quindi la radice sarà in modulo maggiore di c , quindi in un caso si somma e in uno si sottrae. Sono quindi punti di sella per $(\alpha,0)$, $\dot{f} > 0$, quindi come in forker possiamo avere fuoco stabile o nodo ($\text{fuoco} \rightarrow c^2 < 4\dot{f}(\alpha)$, $\text{nodo} \rightarrow c^2 > 4\dot{f}(\alpha)$).



abbiamo due punti eterocline,

veniamo da un punto di

sella all'altro,

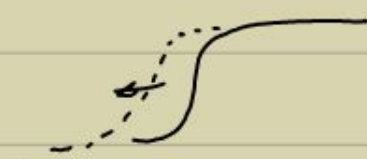
che quindi sia

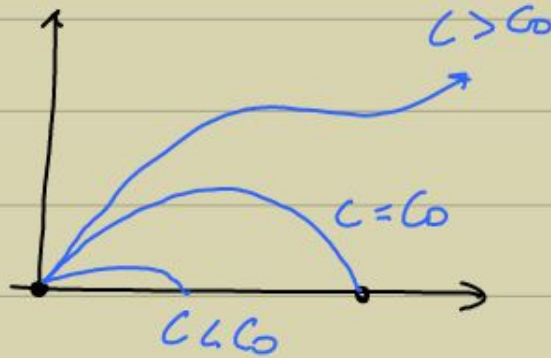
del tipo traveling

wave?

c'è solo 1 valore

possibile di propagazione!





Vogliamo dimostrare
che se $c < c_0$ la
traiettoria code
PRIMA di 1, se $c > c_0$
code dopo, solo c_0
da eteroclima

$$\text{se } c_0 > 0 \Rightarrow \int_0^1 f(u) du > 0$$

$c = 0$
(od esempio)

$$u_{zz} + f(u) = 0$$

$$\left(\frac{u_z}{2}\right)_z + \int_0^{u_0} f(u) du = 0$$

$$\frac{w_0^2}{2} + \int_0^{u_0} f(u) du = 0$$

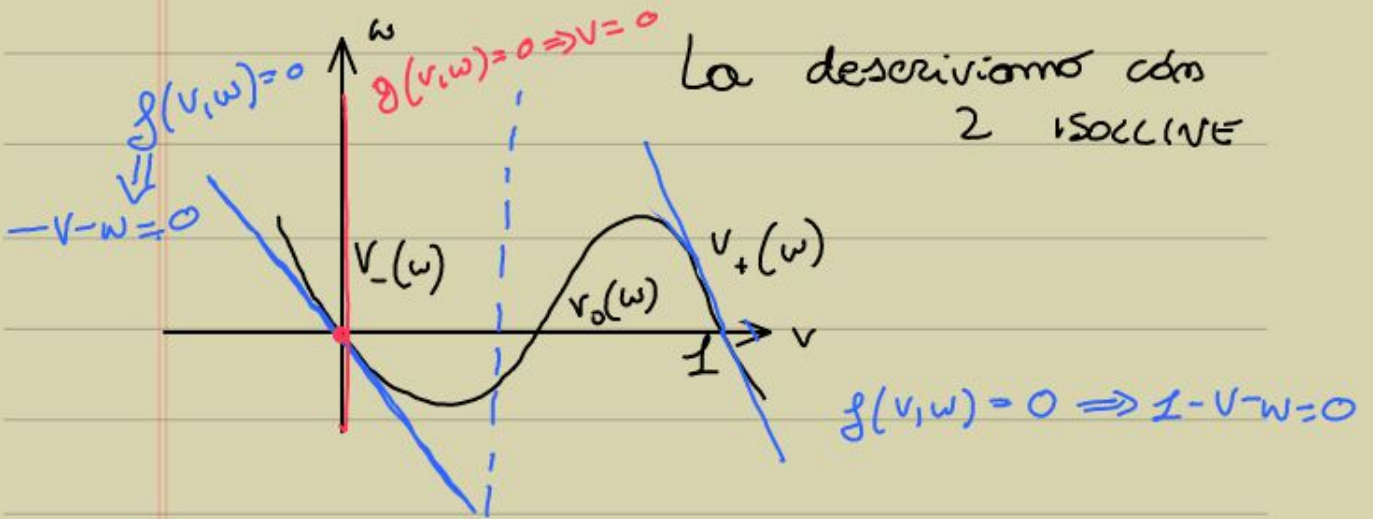
deduciamo che u_0 deve essere < 1 , non
può raggiungere 1 (se $u_0 = 1$ si avrebbe
un'assurdo nella equazione)

Partizziamo ora, $c >> c_0$:

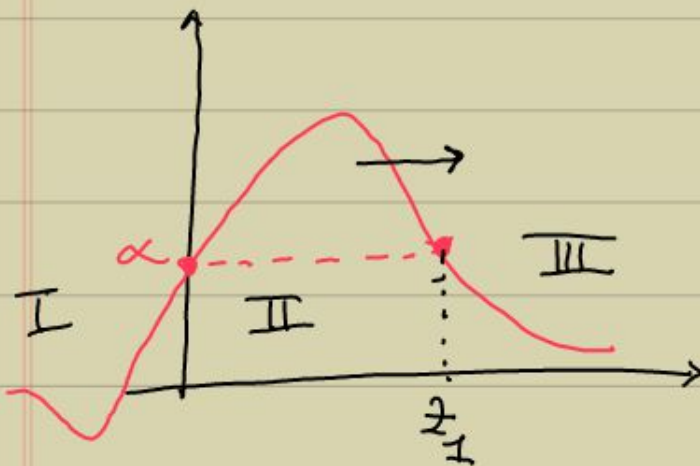
$$\frac{du}{dz} = w$$

$$\frac{dw}{dz} = cw - f(u)$$

Descriviamo la f in modo che la sua isoclina sia lineare a tratti:



Cerchiamo una soluzione del tipo travelling pulse:



Scriviamo il sistema, in queste regioni:

$$\text{I, III} \begin{cases} \varepsilon V_t = \varepsilon^2 V_{xx} - V - W \\ W_t = V \end{cases} \begin{matrix} \rightarrow f(v,w) \\ \rightarrow g(v,w) \end{matrix} \quad \begin{matrix} v < \alpha \\ \end{matrix}$$

$$\text{II} \begin{cases} \varepsilon V_t = \varepsilon^2 V_{xx} + 1 - V - W \\ W_t = V \end{cases} \begin{matrix} \rightarrow f(v,w) \\ \rightarrow g(v,w) \end{matrix} \quad \begin{matrix} v > \alpha \\ \end{matrix}$$

$$\begin{cases} \varepsilon^2 V'' + \varepsilon c V' + 1 - V - W = 0 \\ cW' + V = 0 \\ W = 1, V = 0 \end{cases}$$

Abbiamo 8 incognite; quali condizioni
abbiamo? W, V, V' continui in $0, z_1$

$$V(0) = V(z_1) = \alpha$$

possiamo ricavare ad esempio la velocità c :

$$c = A \left(\frac{1}{2} - \alpha \right) \sqrt{2}$$

riprendendo l'equazione precedente:

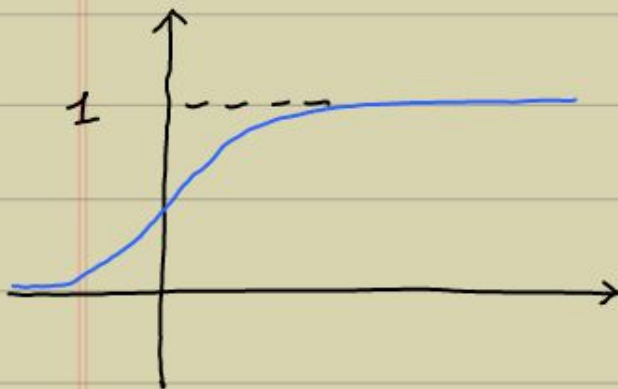
$$W = \frac{dU}{dz} = BU(1-U) = \frac{A}{\sqrt{2}} U(1-U) \quad \text{VARIABILI SEPARABILI}$$

possiamo ricavare U :

$$\int \frac{dU}{U(1-U)} = \int \frac{A}{\sqrt{2}} dz \implies \int \frac{1}{U} + \frac{1}{1-U} dU = \ln \frac{U}{1-U} = \frac{Az}{\sqrt{2}}$$

$$\text{quindi } U = \frac{e^{\frac{A}{\sqrt{2}}z}}{1 + e^{\frac{A}{\sqrt{2}}z}} = \frac{1}{2} \left[1 + \tanh \left(\frac{A}{\sqrt{2}}z \right) \right]$$

è effettivamente un fronte d'onda, dipendente in ampiezza da "A", termine di reazione.



Andando a dimensionalizzare:

$$V(x,t) = U \left(\frac{x}{\lambda_m} + c \frac{t}{\tau_m} \right)$$

↓ velocità dimensionale

$$S = c \frac{\lambda_m}{\tau_m} = \frac{c}{2c_m} \sqrt{\frac{d}{R_m R_c}}$$

$$\mu p \left(C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{iom} \right) = \frac{1}{L \kappa_i} \left(V_{m+1} - 2V_m + V_{m-1} \right)$$

↓ spessore modo
↓ lunghezza finita
↓ differenza tra tensioni ai modi

In termini odimensionali:

$$\frac{\partial V_m}{\partial t} = \Delta \left(V_{m+1} - 2V_m + V_{m-1} \right) + f(V_m)$$

↓ $\frac{1}{\mu p L \kappa_i}$

Possiamo trovare una soluzione del tipo Travelling wave:

$$V_{m+1}(\tau) = V_m(\tau - \tau_d)$$

↓ andiamo a sostituire

retardo da determinare la tensione ad un certo istante è uguale a quella nel modo successivo con ritardo

$$\frac{\partial V_m}{\partial \tau} = \Delta \left[V_m(\tau - \tau_d) - 2V_m(\tau) + V_m(\tau + \tau_d) \right] + f(V_m)$$

supponendo τ_d piccolo, facciamo lo sviluppo di Taylor centrato in τ_d :

$$\frac{\partial V_m}{\partial \tau} = \Delta \tau_d^2 V_m''(\tau) + f(V_m)$$

↓

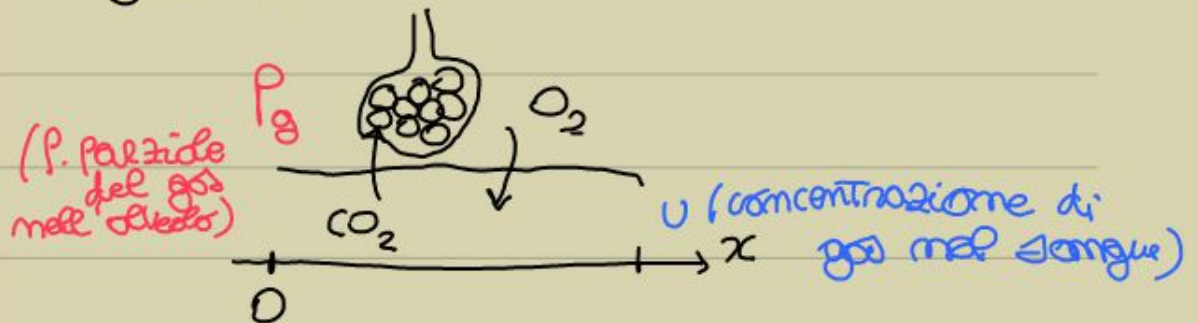
$$\Delta \tau_d^2 V_m'' - V_m' + f(V_m) = 0$$

fattore 10, la conduzione solutoria è molto più veloce!

Poiché la conduzione solutoria dipende da un RITARDO, bisogna tenerne conto sia nelle condizioni iniziali, sia nella soluzione ed em dato tempo t .

Sistema respiratorio

Andremo a studiare dei modelli di scambio gassoso tra un liquido (sangue) e un gas (aria)



Il modello sarà lineare, a partire da quando il sangue inizia a entrare in contatto con l'aria, fino a quando non lo è più. La concentrazione nel sangue sarà $\rightarrow U = \sigma_g P_g$ in condizioni stazionarie

$$\frac{dU}{dt} + v \frac{dU}{dx} = \frac{P}{A} q = \frac{PD_s}{A\sigma_g} (\sigma_g P_g - U) = D_m (\sigma_g P_g - U)$$

D_m , membrane exchange rate

La derivata temporale si può trascurare, il transitorio è quasi inesistente.

CASO STAZIONARIO:

$$v \frac{dU}{dx} = D_m (\sigma_g P_g - U)$$

La riscriviamo come:

$$\frac{d}{dx} (U - \sigma_g P_g) = -\frac{D_m}{v} (U - \sigma_g P_g)$$

si integra e si ricava la costante

$$U - \sigma_g P_g = A e^{-\frac{D_m x}{v}} \rightarrow U(x) = (U(0) - \sigma_g P_g) e^{-\frac{D_m x}{v}} + \sigma_g P_g$$

Si vede che all'∞, cioè equilibrio, si ha giustamente la concentrazione costante $\sigma_g P_g$, in $x=0$ si ha $U(0)$. Nella costante D_m si accorpa la perfusione e lo scambio membrane, infatti determina la velocità del transitorio.

Sostituiremo nella prima:

$$v(1 + k_c) \frac{dU}{dx} = \Delta_{CO_2} (\sigma_{CO_2} P_{CO_2} - U)$$

possiamo ricondurla alla forma del flusso:


$$Q = P \int_0^L q dx = P \int_0^L D_s \left(P_{CO_2} - \frac{U}{\sigma_{CO_2}} \right) dx = A \int_0^L \Delta_{CO_2} (\sigma_{CO_2} P_{CO_2} - U) dx$$

\downarrow poiché $\sigma_{CO_2} = \frac{P_{CO_2} D_s}{A}$

dove Q è un flusso, quindi uguale al termine $v(1 + k_c) \frac{dU}{dx}$, quindi:

$$Q = A \int v(1 + k_c) \frac{dU}{dx} dx = A(1 + k_c) v \Delta U$$

Quindi ciò che cambia è il termine $1 + k_c$ detto Termine Tompore, facilita lo scambio con l'olvido! Infatti è una costante di equilibrio che determina il verso della reazione di formazione / dissociazione del bicarbonato. Determina la condizione di alcalosi / acidosi.

l'ultima forma è del tipo di Hill,
 cioè  con saturazione:

$$y = z_0 f(w)$$

$$\sqrt{\frac{d}{dx}} (w + 4z_0 f(w))$$

di nuovo usiamo l'omologia:

$$Q = P \int q = A \int D_{O_2} (d_{O_2} P_{O_2} - w) = A V \frac{d}{dx} (w + 4z_0 f(w)) dx =$$

$$= A V \Delta [w + 4z_0 f(w)] = D_{O_2} (d_{O_2} P_{O_2} - w)$$

quindi un risultato simile a prima,
 con un termine non lineare che facilita
 il trasporto, dovuto all'emoglobina.

C'è l'approssimazione di aver considerato
 l'emoglobina costante!

- Consideriamo ora il controllo della respirazione da parte del sistema autonomo. Il controllo avviene nel cervello con un sensore di CO_2 , misura la concentrazione $x = [CO_2]$, consideriamo \dot{V} = ventilazione, portata volumica di aria nei polmoni, e λ = tasso di produzione di CO_2 .

Studiamo la condizione di equilibrio,

quindi per $\beta = y^* F(y^*)$, in un

punto $y = y^* + Y(s)$

↓ punto di eq.
↓ perturbazione

linearizziamo:

$$\frac{dY}{ds} = \beta - y^* F(y^*) - Y F(y^*) - y^* F'(y^*) Y(s-\sigma)$$

La soluzione deve essere un'esponenziale!

$$Y(s) = Y_0 e^{\mu s}$$

sostituendo:

$$\mu Y_0 e^{\mu s} = -Y_0 e^{\mu s} F(y^*) - y^* F'(y^*) Y_0 e^{\mu(s-\sigma)}$$

$$\mu = -F(y^*) - y^* F'(y^*) e^{-\sigma \mu}$$

BIFURCAZIONE DI TPOFF

è un'equazione caratteristica per gli autovalori μ trascendente, si può risolvere numericamente trovando che la soluzione è stabile solo se si hanno piccoli ritardi.

- Sangue attraverso un condotto rigido; la relazione sarà del tipo $RQ = \Delta P$ (legge Ohmica), dove il flusso si può scrivere con la conservazione di massa e quantità di moto:

$$\frac{d\rho}{dt} + \nabla \cdot (\rho \vec{v}) = 0 \quad \text{cons. massa}$$

$$\text{ma } \frac{d\rho}{dt} = \frac{\partial \rho}{\partial t} + \sum \frac{\partial \rho}{\partial x_i} \left(\frac{\partial x_i}{\partial t} \right) \vec{v}$$

la derivata temporale di ρ sarà nulla, ottenendo $\nabla \cdot \vec{v} = 0$.

Per la conservazione del momento:

$$\frac{d(\rho \vec{v})}{dt} + \nabla \cdot (\rho \vec{v} \otimes \vec{v}) = \nabla \cdot \mathbf{T} + \rho \mathbf{g}$$

↓
tensore degli sforzi

$$\mathbf{T} = \mathbf{T}_{eq} + \mathbf{T}_{ineq} = -\mathbf{I}P + \mu \nabla^2 \vec{v}$$

↓
matrice identica

Assumiamo il sangue Newtoniano!

otteniamo quindi:

$$\rho \frac{d\vec{v}}{dt} + \nabla p \cdot \vec{v} = -\nabla P + \mu \nabla^2 \vec{v} + \rho \mathbf{g}$$

↓
Termine inerziale trascuriamo

↘ NO

$$\mu u = \int \frac{\partial P}{\partial x} \frac{x}{2} dx + A \int \frac{1}{x} dx$$

→ 0, altrimenti diverge

$$\mu u = \frac{\partial P}{\partial x} \frac{x^2}{4} + B$$

$$u(r) = \frac{1}{4\mu} \frac{\partial P}{\partial x} (r^2 - r_0^2)$$

ci dà la velocità in funzione del raggio, ma noi vogliamo il flusso totale, quindi dobbiamo integrare sulle corone circolari:

$$Q = \int_0^{r_0} 2\pi r u(r) dr$$



$$Q = \frac{2\pi}{4\mu} \frac{\partial P}{\partial x} \int (r^3 - r_0^2 r) dr =$$

$$= \frac{\pi}{2\mu} \frac{\partial P}{\partial x} \left(\frac{r^4}{4} - r_0^2 \frac{r^2}{2} \right) \Big|_0^{r_0} = -\frac{\pi}{8} \frac{\partial P}{\partial x} \frac{r_0^4}{\mu}$$

oppure possiamo scrivere in funzione dell'area del condotto:

$$Q = -\frac{A^2}{8\mu\pi} \frac{\partial P}{\partial x}$$

Vogliamo ancora far comparire la

$$Q = \frac{dV}{dt} = \frac{dV_0}{dt} + \frac{d(cP)}{dt} = c \left(\frac{dP}{dt} \right) \rightarrow \text{Tensione}$$

\downarrow
 Capacità

Per analogia elettrica, la compliance fa come un condensatore, accumula particelle di fluido (il cond. accumula cariche).

A cosa serve la compliance? Supponiamo che valga anche per un vaso elastico:

$$Q = - \frac{A^2}{8\mu\pi} \frac{\partial P}{\partial x}$$

definiamo $AL = A_0L + cP$

$$A = A_0 + cP \rightarrow \frac{c}{L}$$

quindi l'area dipende dalla compliance (e della pressione)

quindi il flusso sarà:

$$Q = - \frac{A^2(P)}{8\mu\pi} \frac{dP}{dx}$$

risolviamo:

$$\int_0^L Q dx = - \frac{1}{8\mu\pi} \int_{P_1}^{P_2} A^2 dP$$

$$QL = - \frac{A_0^2}{8\mu\pi} \int_{P_1}^{P_2} (1 + \gamma P)^2 dP = - \frac{A_0^2}{8\mu\pi} \left[\frac{(1 + \gamma P_1)^3}{3\gamma} - \frac{(1 + \gamma P_2)^3}{3\gamma} \right]$$

Le valvole sono come DIODI, si aprono solo se c'è pressione sufficiente!

Scriviamo le equazioni:

$$Q_+ = \underbrace{[P_{LV} - P_a]_+}_{=0 \text{ se } \Delta P < 0} \cdot \frac{1}{R_a}$$

solida solo se la differenza di pressione $e^- > 0$, altrimenti la valvola è chiusa!

$$Q_- = \frac{1}{R_v} [P_v - P_{LV}]_+$$

Inoltre per l'elasticità dei vasi:

$$C_a \frac{dP_a}{dt} = Q_+ - Q_c$$

EQUAZIONI I

$$C_v \frac{dP_v}{dt} = Q_c - Q_-$$

DIFFERENZIALI

In fine per il ventricolo:

$$\frac{dV}{dt} = \frac{d}{dt} \left(V_0 + \frac{P_{LV}}{E_{LV}} \right) = \frac{d}{dt} \left(\frac{P_{LV}}{E_{LV}} \right)$$

e per i capillari,

$$R_c Q_c = P_a - P_v$$