



Corso Luigi Einaudi, 55 - Torino

Appunti universitari

Tesi di laurea

Cartoleria e cancelleria

Stampa file e fotocopie

Print on demand

Rilegature

NUMERO: 1785A -

ANNO: 2015

A P P U N T I

STUDENTE: Iannizzi Giada

MATERIA: Modelli di sistemi fisiologici - Prof. Mesin

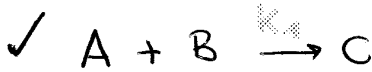
Il presente lavoro nasce dall'impegno dell'autore ed è distribuito in accordo con il Centro Appunti.

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.**

REAZIONI CHIMICHE

(1)



k_+ = reaction rate constant

$$\frac{dc}{dt} = k_+ ab = \dot{c}$$

LEGGE DI AZIONE DI MASSA

$$\frac{da}{dt} = -k_+ ab = \dot{a}$$

i reagenti diminuiscono

$$\frac{db}{dt} = -k_+ ab = \dot{b}$$

- Stiletti:
- p. 47 (first derivative) ✓
 - p. 50 (eterogene) ✓
 - p. 58 (ricavo $v = \dots$ dallo steady state?) ✓
 - p. 60 ($x = [CO_2]$ or k_{eq})? ✓
 - p. 66 (Arterial pulse?) ✓
 - p. 67 (T&K...?) ✓

✓ Supponiamo ora:



La velocità di reazione dipende da 2 costanti:

- k_+
- k_-

termine di sorgente termine di pozzo

$$\dot{c} = \frac{dc}{dt} = k_+ ab - k_- c$$

$$\dot{a} = \frac{da}{dt} = k_- c - k_+ ab$$

$$\dot{b} = \frac{db}{dt} = k_- c - k_+ ab$$

Devo avere condiz iniziali

$$\dot{a} + \dot{c} = -k_- c + k_+ ab + k_+ c - k_+ ab = 0$$

Le condiz iniziali derivate da questa: $\dot{a} \neq 0$

$a + \dot{c} = 0$

LEGGE DI CONSERVAZIONE

$a + c = a_0$

Sostituisco in \dot{c} :

$\dot{c} = k_+(a_0 - c)b - k_- c$

IL PRODOTTO C evolve attraverso uno STEADY STATE (condiz. stazionaria)

$$k_+(a_0 - c)b - k_- c = 0 \quad , \quad k_+ a_0 b - k_+ bc - k_- c = 0$$

$$c = \frac{k_+ a_0 b}{k_+ b + k_-}$$

$$k_+ a_0 b - c(k_+ + k_-) = 0$$

Dividiamo per k_+ :

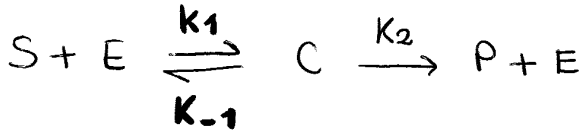
$$c = \frac{a_0 b}{b + k}$$

$k = \frac{k_-}{k_+}$ costante di equilibrio

TEORIA DI MICHAELIS-MENTEN

(2)

Gli enzimi sono proteine che catalizzano reazioni chimiche. La catalisi è il cambiamento di velocità di una reazione dovuto alla partecipazione di una sostanza chiamata CATALIZZATORE. Nelle reazioni enzimatiche, i substrati sono convertiti in prodotti sotto l'effetto di un enzima. Molti processi nelle cellule biologiche necessitano di enzimi x avvenire con una certa velocità. Gli enzimi sono selettivi per i loro substrati e possono accelerare solo poche reazioni.



$$\begin{cases} \dot{S} = k_{-1}C - k_1SE \\ \dot{E} = k_{-1}C - k_1SE + k_2C \\ \dot{C} = k_1SE - k_{-1}C - k_2C \\ \dot{P} = k_2C \end{cases}$$

Condizioni iniziali:

$$\begin{cases} S(0) = S_0 \\ E(0) = e_0 \\ C(0) = 0 \\ P(0) = 0 \end{cases}$$

SIST NON LINEARE

$$\begin{cases} \dot{E} + \dot{C} = 0 \\ \dot{E} \neq 0 \end{cases} \rightarrow E + C = e_0 \quad \text{sostituiamo:}$$

$$\frac{ds}{dt} \quad (1) \begin{cases} \dot{S} = k_{-1}C - k_1S(e_0 - C) = k_{-1}C - k_1Se_0 + k_1SC = -k_1Se_0 + C(k_{-1} + k_1S) \\ \dot{C} = k_1Se_0 - k_{-1}C - k_2C \end{cases}$$

Dobbiamo adimensionalizzare: facciamo variare le ns variab tra 0 ed 1:

$$u = \frac{S}{S_0}$$

$$v = \frac{C}{e_0}$$

$$\tau = \frac{t}{T}$$

$$\begin{cases} \text{c. i.} \\ u = 1 \quad [S = S_0] \\ v = 0 \quad [C = 0] \end{cases}$$

Sostituiamo in (1) $S = uS_0$

$$\begin{cases} \frac{S_0}{T} \dot{u} = -k_1S_0e_0u + (k_{-1} + k_1S_0u)e_0v \\ \frac{e_0}{T} \dot{v} = k_1e_0u - \left(\frac{k_{-1} + k_2}{e_0} + k_1u \right) e_0v \end{cases}$$

* Vorremmo rapidità
 $\frac{1}{k_1e_0T} = 1, T = \frac{1}{k_1e_0}$

$$\begin{aligned} * \frac{T}{S_0}, \quad \dot{u} &= -k_1e_0u + \left(\frac{k_{-1}}{S_0} + k_1u \right) e_0v \\ \frac{1}{k_1e_0T} \dot{u} &= -u + \left(\frac{k_{-1}}{k_1S_0} + u \right) v \end{aligned}$$

$\frac{1}{k_1e_0T}$
 \rightarrow

Sommazione membro:

$$\boxed{a} \quad \dot{u} = -u + (\tilde{k} + u)v \quad \tilde{k} = \frac{k_{-1}}{k_1 s_0}$$

EQUAZIONE PROTOTIPO

(3)

Prendendo l'altra equazione:

$$\frac{e_0}{T} \dot{v} = k_1 e_0 s_0 u - (k_{-1} + k_2 + k_1 s_0 u) e_0 v \quad \left[\bullet T, T = \frac{1}{k_1 e_0} \cdot \frac{1}{s_0} \right]$$

$$\boxed{b} \quad \varepsilon \dot{v} = u - (k + u)v \quad \bullet \varepsilon = \frac{e_0}{s_0} \text{ quantità molto piccola}$$

$$\bullet k = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1 s_0}$$

$$\begin{cases} \dot{u} = -u + (\tilde{k} + u)v \\ \varepsilon \dot{v} = u - (k + u)v \end{cases} \quad \begin{cases} u(0) = 1 \\ v(0) = 0 \end{cases}$$

Come risolvere? **METODO DELLE PERTURBAZIONI**

METODO DELLE PERTURBAZIONI REGOLARI

$$u(\tau) \rightarrow u(\tau; \varepsilon) = \sum_{n=0}^{\infty} \varepsilon^n u_n(\tau)$$

$$v(\tau) \rightarrow v(\tau; \varepsilon) = \sum_{n=0}^{\infty} \varepsilon^n v_n(\tau)$$

Sviluppando in serie di Taylor (espressione per la 1^a eq \boxed{a}):

$$\dot{u}_0 + \varepsilon \dot{u}_1 \cong -u_0 - \varepsilon u_1 + \tilde{k} v_0 + \varepsilon \tilde{k} v_1 + v_0 u_0 + \varepsilon u_0 v_1 + \varepsilon u_1 v_0$$

Raccogliamo gli elementi con lo stesso ordine di ε :

$$\begin{aligned} \varepsilon^0 &\rightarrow \dot{u}_0 = -u_0 + (\tilde{k} + u_0)v_0 \\ \varepsilon^1 &\rightarrow \dot{u}_1 = -u_1 + \tilde{k} v_1 + u_1 v_0 + u_0 v_1 \\ \varepsilon^2 &\rightarrow \dots \\ &\vdots \end{aligned}$$

Le condiz iniz sono sempre le stesse del sist originale.

SIST GERARCHICO: trovo la soluz x la 1^a eq e poi uso quella x le successive.

2^a eq \boxed{b}

$$\varepsilon \dot{v}_0 \cong u_0 - (k + u_0)v_0 + \varepsilon u_1 - \varepsilon k v_1 - \varepsilon u_0 v_1 - \varepsilon u_1 v_0$$

$$\varepsilon^0 \rightarrow 0 = u_0 - (k + u_0)v_0$$

$$CI \begin{cases} u_0(0) = 1 \\ v_0(0) = 0 \end{cases}$$

$$\boxed{v_0 = \frac{u_0}{k + u_0}} \text{ sostituisco in } \dot{u}_0$$

$$\dot{u}_0 = -u_0 + (\tilde{k} + u_0) \frac{u_0}{k + u_0} = -u_0 + \frac{\tilde{k} + u_0}{k + u_0} u_0 = -\overbrace{(k - \tilde{k})}^{\lambda > 0} \frac{u_0}{k + u_0} \rightarrow$$

$\dot{u}_0 = \frac{-\lambda u_0}{k + u_0}$ Risolvo (a variabili separabili)

④

$\frac{du_0}{d\tau} = -\lambda \frac{u_0}{k + u_0}$

$\int_{u_0(0)}^{u_0(\tau)} \frac{k + u_0}{u_0} du_0 = -\lambda \int_0^\tau d\tau$

$\int_{u_0(0)}^{u_0(\tau)} \left(\frac{k}{u_0} + 1 \right) du_0 = -\lambda \int_0^\tau d\tau$
 $k \ln(u_0) + u_0 = -\lambda \tau$

$k \ln(u_0) + u_0 = -\lambda \tau + A$

Applicando le condiz iniziali, $u_0(0) = 1$:

$k \ln(1) + 1 = -\lambda \cdot 0 + A$

A = 1

Perciò otteniamo:

$u_0 + k \ln(u_0) = -\lambda \tau + 1$

Se consideriamo:

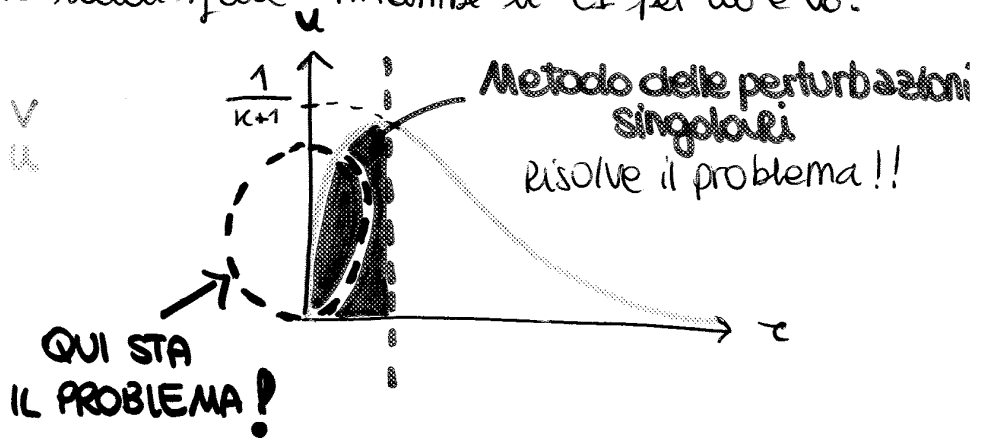
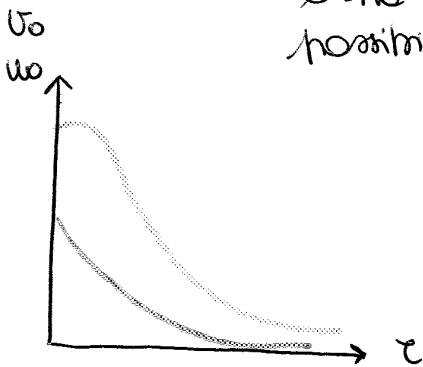
$v_0 = \frac{u_0}{k + u_0}$

e applichiamo $\begin{cases} u_0(0) = 1 \\ v_0(0) = 0 \end{cases}$

$0 = \frac{1}{k+1} \neq 0$

! IL RISULTATO È SBAGLIATO

La condizione iniziale non verrà mai soddisfatta! Imponendo $\epsilon = 0$ la derivata prima di v_0 è stata rimossa dall'equazione. Quindi il sistema del grado 0 ha solo una costante di integrazione, perciò non è possibile soddisfare entrambe le CI per u_0 e v_0 .



• METODO DELLE PERTURBAZIONI SINGOLARI

Introduciamo una variabile latente:

$\sigma = \frac{\tau}{\epsilon}$ (magnification of $\tau \rightarrow \tau$ viene "zoomato")

$$u(\tau; \varepsilon) \rightarrow U(\sigma; \varepsilon)$$

TORNANO SUITE

(5)

$$v(\tau; \varepsilon) \rightarrow V(\sigma; \varepsilon)$$

$$U(\sigma; \varepsilon) = \sum_{n=0}^{\infty} \varepsilon^n U_n(\sigma)$$

$$V(\sigma; \varepsilon) = \sum_{n=0}^{\infty} \varepsilon^n V_n(\sigma)$$

Prendendo l'ordine + basso:

(n=0):

$$\boxed{a} \quad \frac{1}{\varepsilon} \dot{V}_0 = -V_0 + (\tilde{k} + V_0) V_0, \quad \cdot \varepsilon$$

$$\frac{d}{d\tau} = \frac{d}{d\sigma} = \frac{1}{\varepsilon} \frac{d}{d\sigma}$$

$$\dot{V}_0 = \varepsilon (-V_0 + (\tilde{k} + V_0) V_0)$$

Considerando $\varepsilon=0$:

$$\dot{V}_0 = 0 \rightarrow V_0 = 1$$

\boxed{b} Sostituisco quanto ottenuto nella 2ª eq:

$$\frac{1}{\varepsilon} \dot{V}_0 = V_0 - (k + V_0) V_0$$

$$\dot{V}_0 = 1 - (k+1) V_0 = - (k+1) \left(V_0 - \frac{1}{k+1} \right)$$

Integrando:

$$V_0 - \frac{1}{k+1} = A e^{-(k+1)\sigma}, \quad V_0 = \frac{1}{k+1} + A e^{-(k+1)\sigma}$$

Applicando le condizioni iniziali: $V_0(\sigma=0) = 0 \rightarrow$

$$0 = \frac{1}{k+1} + A e^{-\cancel{(k+1) \cdot 0}} \quad , \quad A + \frac{1}{k+1} = 0$$

$$A = - \frac{1}{k+1}$$

Però:

$$V_0 = \frac{1}{k+1} - \frac{1}{k+1} e^{-(k+1)\sigma} = \frac{1}{k+1} \left(1 - e^{-(k+1)\sigma} \right)$$

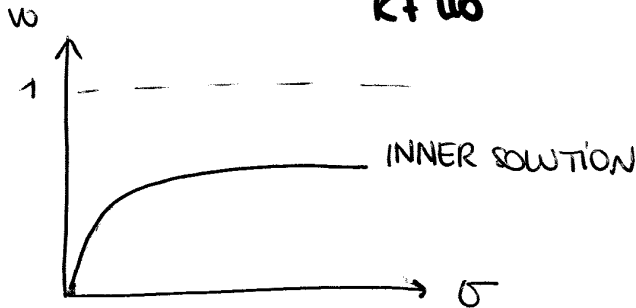
$$V_0 = \frac{1}{k+1} \left(1 - e^{-\frac{k+1}{\varepsilon} \tau} \right)$$

→

6

SINGULAR or INNER SOLUTION $\rightarrow v_0 = \frac{1}{k+1} (1 - e^{-(k+1)\sigma})$ per u_0 e v_0
 $0 \leq \tau \ll 1$

NON SINGULAR or OUTER SOLUTION $\rightarrow v_0 = \frac{u_0}{k+u_0} \quad \forall \tau, \tau \neq 0$



MATCHING CONDITION :

$$\begin{cases} \lim_{\sigma \rightarrow \infty} v_0(\sigma) = \lim_{\tau \rightarrow 0} u_0(\tau) \\ \lim_{\sigma \rightarrow \infty} v_0(\sigma) = \lim_{\tau \rightarrow 0} v_0(\tau) \end{cases} \quad \text{Imposte l'ordine di } \epsilon$$

Soluzioni precedenti: $u_0 + k f(u_0) = -\lambda \tau + A$
 $u_0 = 1 \rightarrow \boxed{A = 1}$

Soluzioni errate! Imponiamo le matching condition:

$v_0 = \frac{u_0}{k+u_0}, u_0 \rightarrow 1 \quad v_0 = \frac{1}{1+k}$

$v_0 = \frac{1}{1+k} (1 - e^{-(k+1)\tau/\epsilon})$

otteniamo cmq $\boxed{A = 1}$

QUASI STEADY STATE :

Consideriamo nuovamente:

$$\begin{cases} \dot{S} = -k_1 s e_0 + (k_{-1} + k_p) c \\ \dot{C} = k_1 s e_0 + (k_{-1} s - k_{-1} + k_2) c \end{cases}$$

Lo stato quasi-steady impone che c vicino all'eq per cui: $\frac{dc}{dt} \approx 0$

La velocità di reazione è così alta che c è approssimativamente in equilibrio per tutto il tempo. c raggiunge le quasi-steady molto

velocemente, perciò dopo un breve periodo è già in eq.

(7)

Quindi sostituendo $\dot{C}=0$:

$$(-k_1 s - k_{-1} + k_2)C + k_1 s e_0 = 0$$

$$k_1 s e_0 + (-k_1 s - k_{-1} + k_2)C = 0$$

$$C = \frac{e_0 s}{s + \left(\frac{k_{-1} + k_2}{k_1}\right)}$$

$$C = \frac{k_1 s e_0}{-k_1 s - k_{-1} + k_2}$$

Nell'hp di $\dot{s}=0$ (steady-state): $C = \frac{s e_0}{s + \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}}$

$$-k_1 s e_0 + (k_{-1} + k_2)C = 0$$

$$C = \frac{s e_0}{s + \left(\frac{k_{-1}}{k_1}\right)}$$

Ciò che cambia da QUASI-STEADY a STEADY è la costante di equilibrio.

Andando a sostituire queste espressioni nella quarta equazione (\dot{p}):

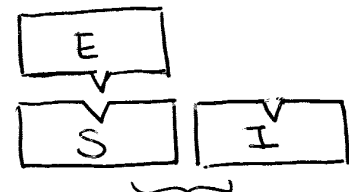
$$\dot{p} = k_2 C$$

▷ STEADY STATE : $\dot{p} = \frac{v_{max} k_2 e_0 s}{s + \left(\frac{k_{-1}}{k_1}\right)}$

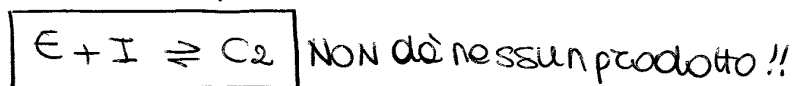
▷ QUASI-STEADY STATE : $\dot{p} = \frac{v_{max} k_2 e_0 s}{k + \left(\frac{k_{-1} + k_2}{k_1}\right)}$

ALTRE REAZIONI ...

INIBIZIONE COMPETITIVA



si assomigliano



L'inibitore fa diminuire l'attività enzimatica perché parte dell'E si lega a lui e non ad S.

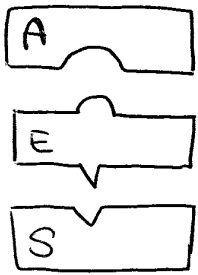
$$\dot{C}_1 = \dot{C}_2 = 0 \text{ quasi steady state}$$

↑ k_{eq} ↓ rate of reaction

→

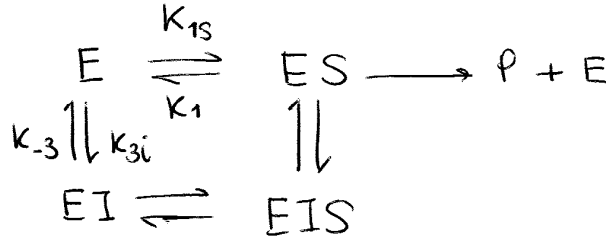
REAZIONI ALLOSTERICHE

8

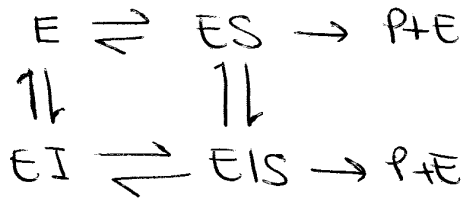


Quando si legano cambia la reazione con S. A può essere INIBITORE o ATTIVATORE:

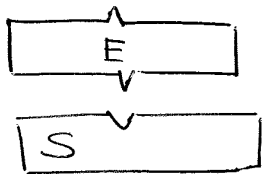
Supponendo A inibitore = I:



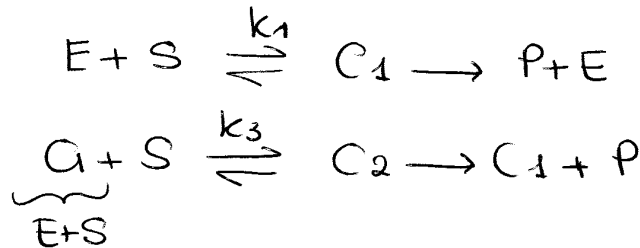
Supponendo A attivatore:



REAZIONI COOPERATIVE



Più molecole di S su un solo E:



Spesso le cost cinetiche del primo livello sono piccole, quelle del secondo sono alte.

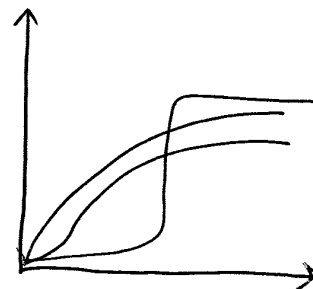
Supponendo $k_1 \ll 1$, $k_3 \gg 1$, $k_1 \cdot k_3 \approx 1 \Rightarrow$ velocità di reazione che tende a:

$$\dot{p} \rightarrow \frac{v_{max} S^n}{S^n + k_m^2}$$

esponente tanto > quanto grande è il grado della reaz.

In generale:

$$\frac{v_{max} S^n}{S^n + k^n} \quad \text{EQ2 di HILL}$$



OMEOSTASI CELLULARE

• EQUAZIONE DI DIFFUSIONE

Prendendo u = quantità di interesse (per unità di volume)

Ω = dominio spaziale



$\frac{du}{dt}$ dovuta a
 ↗ generazione di u
 ↘ flusso di u attraverso il bordo $\partial\Omega$

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_{\Omega} u \, dV = \int_{\Omega} f \, dV - \int_{\partial\Omega} \mathbf{J} \cdot \mathbf{n} \, dS$$

$\int_{\Omega} f \, dV$ ← termine di sorgente = quanto u viene generato in quel volume
 $\int_{\partial\Omega} \mathbf{J} \cdot \mathbf{n} \, dS$ ← flusso uscente (se \mathbf{n} è il vettore normale)
 ↳ flusso attraverso $\partial\Omega$

Teorema della div

⊖ utilizzando Gauss

$$= - \int_{\Omega} \nabla \cdot \mathbf{J} \, dV + \int_{\Omega} f \, dV$$

$$\frac{d}{dt} \int_{\Omega} u \, dV = - \int_{\Omega} \nabla \cdot \mathbf{J} \, dV + \int_{\Omega} f \, dV$$

Equazione locale ($\Omega \rightarrow 0$):

$$\frac{\partial u}{\partial t} = - \nabla \cdot \mathbf{J} + f$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial u}{\partial t} = f + D \Delta u \\ \text{dopo aver sostituito} \\ \text{Fick} \end{array} \right.$$

Devo modellizzare il flusso e lo faccio tramite la **LEGGE di FICK**:

Relazione di chiusura →

$$\mathbf{J} = -D \nabla u$$

D = coefficiente di diffusione

Andando a sostituire:

$$\frac{d}{dt} \int_{\Omega} u \, dV = \int_{\Omega} (f + D \Delta u) \, dV$$

$$u_t = D \Delta u + f$$



$$\boxed{\frac{dF}{df_x}} = -2\alpha f_x e^{-\alpha f_x^2} = -2\alpha f_x F \quad \int f'(x)g(x)dx = f(x)g(x) - \int f(x)g'(x)dx \quad (11)$$

Facendo l'antitrasformata del primo termine, abbiamo:

$$\mathcal{F}^{-1}\left[\frac{dF}{df_x}\right] = \int \frac{dF}{df_x} e^{j2\pi f_x x} df_x = \int \frac{d}{df_x} \left(\underbrace{F e^{j2\pi f_x x}}_{=0} \right) df_x - j2\pi x \int F e^{j2\pi f_x x} df_x$$

↑
integrale per parti

perché va a 0?

$$= -j2\pi x F(x)$$

$F e^{j2\pi f_x x} - \int F(j2\pi x) e^{j2\pi f_x x} df_x$
 $F e^{j2\pi f_x x} - j2\pi x \int F e^{j2\pi f_x x} df_x$
 $\mathcal{F}^{-1}[F]$

Facendo l'antitrasformata del secondo termine:

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

Perciò, unendo i risultati ottenuti:

$$\boxed{-j2\pi x F} = -2\alpha \boxed{\frac{1}{j2\pi} \frac{dF}{dx}} \quad \text{ANTI TRASFORMATA DELLA GAUSSIANA}$$

da soluzione dell'eq in accordo con $U_t = -D4\pi^2 f_x^2 U$ e:

$$\frac{dF}{dx} = -\frac{j2\pi}{2\alpha} \cdot j2\pi x F = \frac{2\pi^2 x F}{\alpha} \quad \int \frac{dF}{F} = \int \frac{2\pi^2 x}{\alpha} dx$$

?

$$f = f(0) e^{-\pi^2 x^2 / \alpha} \quad \ln\left(\frac{f}{f(0)}\right) = \frac{2\pi^2}{\alpha} \frac{x^2}{2}$$

$$f = f(0) e^{-\frac{\pi^2 x^2}{\alpha}}$$

Devo determinare f(0):

$$f(0) = \int F df_x = \int e^{-\alpha f_x^2} df_x = \int e^{-\frac{f_x^2}{2\sigma^2}} df_x = \sqrt{2\pi\sigma^2} = \sqrt{\frac{2\pi}{2\alpha}} = \sqrt{\frac{\pi}{\alpha}}$$

$\sigma^2 = \frac{1}{2\alpha}$

Sostituendo $\alpha = 4\pi^2 Dt$:

$$f(x) = \sqrt{\frac{\pi}{\alpha}} e^{-\pi^2 x^2 / \alpha} = \sqrt{\frac{\pi}{4\pi^2 Dt}} e^{-\frac{\pi^2 x^2}{4\pi^2 Dt}} = \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} e^{-\frac{x^2}{4Dt}} = \frac{1}{\sqrt{2\pi(2Dt)}} e^{-\frac{x^2}{2(2Dt)}} \quad \boxed{\sigma^2 = 2Dt}$$

$$J_{el} = \frac{z}{|z|} c v = \frac{z}{|z|} c u E = -\frac{z}{|z|} c u \nabla \varphi$$

segno della valenza
velocità media delle particelle che si muovono in un ambiente con ortocoli
mobilità
potenziale

$$V = u E$$

$$E = -\nabla \varphi$$

Per cui:

$$J_{el} = -\frac{z}{|z|} c u \nabla \varphi$$

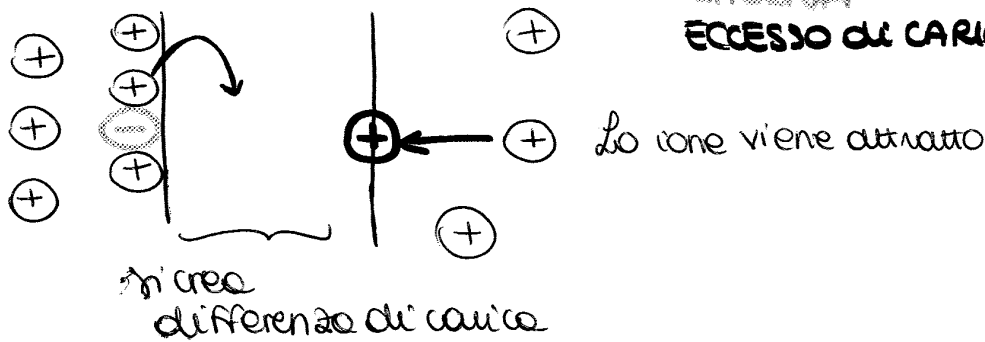
Flusso complessivo:

$$J = J_D + J_{el} = \text{Flusso diffusivo} + \text{Flusso elettrico}$$

$$J = -D \nabla c - \frac{z}{|z|} c u \nabla \varphi$$

Diffusione di [] e diffusione elettrica spingono nei versi opposti

Abbiamo $z [] \neq (k^+)$ all'interno):



POTENZIALE di EQUILIBRIO: (flusso uguale a zero)

$$J = 0 \quad -D c_x - \frac{z}{|z|} c u \varphi_x = 0$$

Introduciamo l'espressione di Einstein per lo cost D:

$$D = \frac{kT}{f} = \frac{uRT}{|z|F}$$

$F = \text{cost di Faraday} = q \cdot N_A$ numero di Avogadro
 $R = \text{cost gas perfetti} = k_B N_A$ carica del p^+
 $= k_B N_A$ cost Boltzmann

Andiamo a sostituire:

$$-D \left(c_x + \frac{z}{|z|} c u \varphi_x \frac{|z|F}{uRT} \right) = 0$$

$$-D \left(c_x + z \frac{F}{RT} c \varphi_x \right) = 0, \quad \frac{RT}{F} \approx 26 \text{ mV}$$

possiamo risolvere a variabili separabili



$$\frac{dx}{c} + z \frac{F}{RT} \phi_x = 0$$

$$\int_{c_i}^{c_e} \frac{dx}{c} = -z \int_{\phi_i}^{\phi_e} \frac{F}{RT} \phi_x$$

$$\int_{c_i}^{c_e} \frac{dx}{c} = -z \frac{F}{RT} \int_{\phi_i}^{\phi_e} \phi_x \rightarrow \ln \frac{c_e}{c_i} = -z \frac{F}{RT} (V_e - V_i)$$

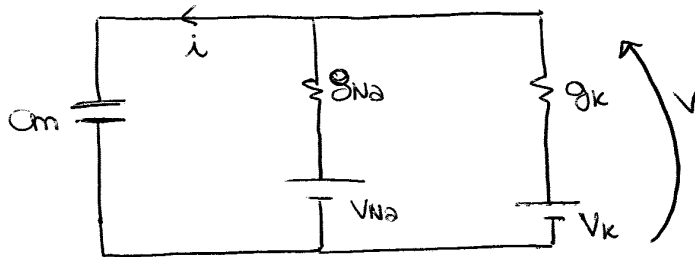
Potenziale d'eq di NERNST $\rightarrow V_{eq} = V_i - V_e = \frac{RT}{zF} \ln \frac{c_e}{c_i}$
 Pot di membrana ($V_i - V_e$)

MODELLO LINEARE

Membrana \simeq CAPACITÀ

Canali semipermeabili \simeq CONDUCTANZA

Mettiamo in parallelo per modellizzare due elementi (Na^+ e K^+).



$$V_m = \frac{\sum_i g_i V_i^{eq}}{\sum_i g_i}$$

forma generale

$$i = C_m \frac{dV}{dt} = i_{Na} + i_K = g_{Na} (V - V_{Na}) + g_K (V - V_K)$$

Valore di equilibrio: $i=0$

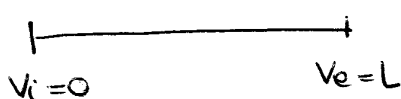
$$V = \frac{g_{Na} V_{Na} + g_K V_K}{g_{Na} + g_K}$$

combinazione convessa

$g_{Na} < g_K \rightarrow$ Il potenziale di eq sarà più vicino al valore di quello del K^+ .

È un modello approssimato.

MODELLO DI GOLDMAN-HODGKIN-KATZ (GHK)



$$\nabla \phi = -\frac{V}{L}$$

Poniamoci in un problema unidimensionale:

$$\frac{dc}{dx} - \frac{zF}{RT} \frac{V}{L} c = -\frac{J}{D}, \quad \frac{dc}{dx} = \alpha c - \frac{J}{D}$$

$$\frac{dc}{dx} = \alpha \left(c - \frac{J}{D\alpha} \right) \Rightarrow \frac{dy}{dx} = \alpha y, \quad \int \frac{dy}{y} = \int \alpha dx, \quad \ln\left(\frac{y}{A}\right) = \alpha x$$

$$y = c - \frac{J}{D\alpha} \quad \downarrow \quad y = A e^{\alpha x} \rightarrow$$

$$C = Ae^{\alpha x} + \frac{J}{D\alpha} \quad C(0) = c_i \rightarrow c_i = A + \frac{J}{D\alpha} \rightarrow A = c_i - \frac{J}{D\alpha} \quad (15)$$

$$C(L) = c_e \rightarrow$$

$$c_e = \left(c_i - \frac{J}{D\alpha} \right) e^{\alpha L} + \frac{J}{D\alpha}$$

$$\frac{1 - e^{\alpha L}}{D\alpha} J = c_e - c_i e^{\alpha L}$$

$$J = D\alpha \frac{c_e - c_i e^{\alpha L}}{1 - e^{\alpha L}}$$

Sostituendo

$$\alpha = \frac{zF}{RT} \frac{V}{L}$$

$$J = \frac{D}{L} \frac{zF}{RT} V \frac{c_e - c_i e^{\left(\frac{zF}{RT} V\right)}}{1 - e^{\left(\frac{zF}{RT} V\right)}}$$

È un flusso di ioni, non è una corrente! ⚡

Volendo ottenere un'espressione: $I = zFJ$

$$I = \frac{D}{L} \frac{z^2 F^2}{RT} V \frac{c_e - c_i e^{\left(\frac{zF}{RT} V\right)}}{1 - e^{\left(\frac{zF}{RT} V\right)}}$$

ioni con valenza ± 1

Scriviamo:

$$I = P\beta V \frac{c_e - c_i e^{z\gamma V}}{1 - e^{z\gamma V}}$$

$$P = \frac{D}{L}, \quad \beta = \frac{z^2 F^2}{RT}, \quad \gamma = \frac{F}{RT}$$

In eq. la Σ di tutte le correnti deve essere $= 0$:

$$\sum_i I_i = 0 = \sum_{j\{z=+1\}} P_j \beta V \frac{c_{ej} - c_{ij} e^{\gamma V}}{1 - e^{\gamma V}} + \sum_{k\{z=-1\}} P_k \beta V \frac{c_{ek} - c_{ik} e^{-\gamma V}}{1 - e^{-\gamma V}}$$

↑
+1 = ioni positivi

Ⓞ Problemi di risoluzione (ma) estraggo dal secondo DENOM $e^{-\gamma V} \rightarrow e^{-\gamma V} (e^{\gamma V} - 1) \rightarrow$

$$\frac{(c_{ek} - c_{ik} e^{-\gamma V}) e^{\gamma V}}{e^{\gamma V} - 1} = \frac{-[(c_{ek} - c_{ik} e^{-\gamma V}) e^{\gamma V}]}{\underbrace{1 - e^{\gamma V}}_{\neq 0}}$$

$$\sum_{j\{z=+1\}} P_j (c_{ej} - c_{ij} e^{\gamma V}) + \sum_{k\{z=-1\}} P_k (c_{ik} - c_{ek} e^{\gamma V}) = 0$$

$$\left(\sum_j P_j c_{ej} + \sum_k P_k c_{ek} \right) e^{\gamma V} = \sum_j P_j c_{ij} + \sum_k P_k c_{ik} \rightarrow$$

$$V = \frac{1}{r} \ln \left(\frac{\sum P_j c_{ej} + \sum P_k c_{ek}}{\sum P_j' c_{ej} + \sum P_k' c_{ek}} \right)$$

$$r = \frac{F}{RT} \quad (16)$$

$$V = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{\sum P_j c_{ej} + \sum P_k c_{ek}}{\sum P_j' c_{ej} + \sum P_k' c_{ek}} \right)$$

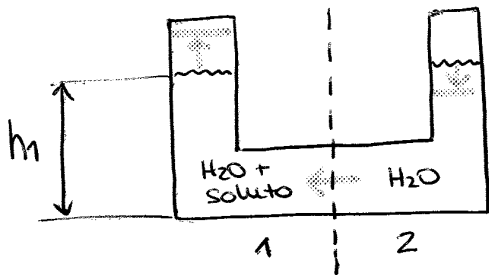
Controlliamo x un solo ione:

$$V = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_{ce}}{P_{ci}} = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{c_e}{c_i} \right)$$

Nernst della

OSMOSI

Trasporto passivo. Consideriamo 2 camere con una soluzione con ≠ concentrazioni separate da una membrana rigida e porosa. Solo l' H_2O può passare:



Relazione:

$$rQ = \underbrace{P_1 - P_2}_{\text{pressioni nelle 2 camere}}$$

↑
resistenza

↑
fluss d'acqua

Supponiamo ora che le camere abbiano la stessa cross-section A e che ci non ci sia soluto nella camera 2. La differenza di [soluto] farà sì che l'acqua si sposti verso la camera 1 e aumentando l'innalzamento del livello d'acqua. Le molecole d'acqua e di soluto collidano la membrana con una velocità v alla loro [], ma solo l' H_2O potrà passare. Questo processo cesserà quando la p nelle 2 camere che agisce sulla membrana sarà uguale:

$$rQ = P_1 - \underbrace{\pi_s}_{\text{pressione osmotica}} - P_2$$

$$\pi_s = \underbrace{\frac{n}{V}}_{[]} RT = c RT = \underbrace{\tilde{c}}_{\left[\frac{\text{mol}}{e} \right]} RT = \underbrace{\tilde{c}}_{\left[\frac{\text{molecole}}{e} \right]} RT$$

$pV = nRT = nN_0 kT$
 E_k
Se la membrana è permeabile quando arriva l' H_2O que π_s passa e non cede E_k . Perci sottraiamo π_s : sono urti che avrebbero dovuto averi

Supponendo l'equilibrio $rQ = 0$:

$$\left\{ \underbrace{p_1}_{\rho g h_1} - \frac{nRT}{Ah_1} = \underbrace{p_2}_{\rho g h_2} \right.$$

legge di conservazione
↳ h senza soluto

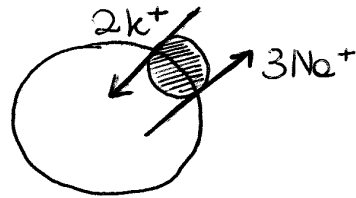
POMPA SODIO - POTASSIO

(17)



K^+ : $C_i > C_e$

Na^+ : $C_e > C_i$

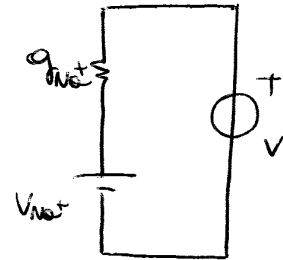


$$I_{Na^+} = g_{Na^+} (V - V_{nemst}) + 3qP$$

↑ velocità della pompa
↑ carica ione Na^+

$$I_{Na^+} = g_{Na^+} \left(V - \frac{RT}{F} \ln \frac{[Na^+]_e}{[Na^+]_i} \right) + 3qP$$

$$I_{K^+} = g_{K^+} \left(V - \frac{RT}{F} \ln \frac{[K^+]_e}{[K^+]_i} \right) - 2qP$$



CLORO

valenza Cl^- è \ominus

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

No processo attivo che muove le Cl^-

Quindi, tornando all'osmomi:

$$r \frac{dW}{dt} = kT \left(\underbrace{[Na^+]_i + [K^+]_i + [Cl^-]_i + \frac{X}{W}}_{[]_i} - \underbrace{[Na^+]_e + [K^+]_e + [Cl^-]_e}_{[]_e} \right)$$

W = volume

$\frac{dW}{dt}$ = portata

X = [altre molecole]

Elettrostatica: $[]_i$ e $[]_e$ sono equilibrate

$$[Na^+]_i + [K^+]_i - [Cl^-]_i + 2X = 0$$

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

Però:

$$I_{Na^+} = - \frac{dq [Na^+]_i W}{dt} \rightarrow [Na^+]_i \cdot W = \# \text{ ioni } Na^+ \text{ all'interno}$$

$$I_{K^+} = - \frac{dq [K^+]_i W}{dt}$$

No risoluzione \rightarrow 5 eqz con incognite: $[Na^+] [K^+] [Cl^-] \pi_S V$

Otteniamo:

$$\boxed{\frac{3 [Na^+]_e}{g_{Na^+}} > \frac{2 [K^+]_e}{g_K}}$$

Condiz da soddisfare per ottenere

$$\underline{W > 0}$$

RELAZIONI CORRENTE - TENSIONE

Volendo esprimere la corrente ionica in fnz del potenziale:

$$I = \underbrace{g(V, t)}_{\substack{\text{tutti canali} \\ \neq}} \underbrace{\varphi(V)}_{\substack{\text{relazione I-V per un singolo canale aperto}}}$$

Ricordando che:

$$I = g \left(\underset{\substack{\uparrow \\ \text{pot di membrana}}}{V} - V_{\text{nemst}} \right), \quad V_{\text{nemst}} = \frac{RT}{F} \ln \frac{[C]_e}{[C]_i}$$

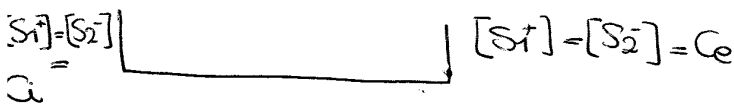
Relazione GHK:

$$I = P \frac{z^2 F^2}{RT} V \frac{[C]_i - [C]_e e^{-\frac{(zF)}{RT} V}}{1 - e^{-\frac{(zF)}{RT} V}}$$

• POISSON - NERNST - PLANCK (PNP)

Come possiamo identificare φ ?

Steady-state



$S_1 \rightarrow$ ione con valenza +1

$S_2 \rightarrow$ ione con valenza -1

Possiamo scrivere i flussi:

$$\begin{cases} J_1 = -D_1 \left(\frac{dC_1}{dx} + \frac{F}{RT} C_1 \frac{d\varphi}{dx} \right) \\ J_2 = -D_2 \left(\frac{dC_2}{dx} - \frac{F}{RT} C_2 \frac{d\varphi}{dx} \right) \end{cases}$$

Fick's law contributo elettrico

Manca un'equazione \rightarrow Maxwell:

$$\begin{aligned} \nabla \cdot D &= \rho & D &= \epsilon E = -\epsilon \nabla \varphi \\ -\nabla \cdot \nabla \varphi &= \frac{\rho}{\epsilon} & \rightarrow & -\underbrace{\Delta}_{\text{laplaciano}} \varphi = \frac{\rho}{\epsilon} \end{aligned}$$

Quindi possiamo aggiungere:

$$\begin{cases} J_1 = -D_1 \left(\frac{dC_1}{dx} + \frac{F}{RT} C_1 \frac{d\varphi}{dx} \right) \\ J_2 = -D_2 \left(\frac{dC_2}{dx} - \frac{F}{RT} C_2 \frac{d\varphi}{dx} \right) \\ \frac{d^2 \varphi}{dx^2} = -\frac{1}{\epsilon} g(C_1 - C_2) \end{cases} \quad \begin{cases} \text{BC} \\ C_1(0) = C_i \\ C_2(0) = C_i \\ C_1(L) = C_2(L) = C_e \\ \varphi(0) = V \\ \varphi(L) = 0 \end{cases}$$

Come fare per risolvere le equazioni:

(19)

• Adimensionalizzazione

$$x = \frac{X}{L}$$

$$C_k = \frac{C_k}{C_1 + C_2} = \frac{C_k}{\tilde{c}}$$

$$\Phi = \frac{F\varphi}{RT} \rightarrow \varphi = \frac{RT}{F}\Phi$$

Sostituendo:

$$J_1 = -D_1 \left(\frac{\tilde{c}}{L} \frac{dC_1}{dx} + \frac{\tilde{c} C_1}{L} \frac{d\Phi}{dx} \right)$$

$$J_1 = -D_1 \left(\frac{\tilde{c}}{L} \frac{dC_1}{dx} + \frac{\tilde{c} C_1}{L} \frac{d\Phi}{dx} \right)$$

$$- \tilde{J}_1 = -L \frac{J_1}{D_1 \tilde{c}} = \frac{dC_1}{dx} + C_1 \frac{d\Phi}{dx}$$

$$- \tilde{J}_2 = \frac{dC_2}{dx} + C_2 \frac{d\Phi}{dx}$$

$$\frac{RT}{L^2 F} \frac{d^2 \Phi}{dx^2} = - \frac{q}{\epsilon} \tilde{c} (C_1 - C_2)$$

$$\frac{d^2 \Phi}{dx^2} = - \frac{q F \tilde{c} L^2}{\epsilon RT} (C_1 - C_2)$$

$\lambda^2 \Rightarrow \tilde{c}$ è inversamente proporzionale ad x



Analiticamente:

$\lambda \ll 1$: CANALE CORTO e [] BASSE

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

$\Phi \rightarrow$ variazioni di Φ lineari

Le soluz dell'eq sarà del tipo: $ax + b$

$$\Phi = v(1-x) \quad \text{Posso ottenere G.H.K. adimensionalizzato}$$

$\lambda \gg 1$: CANALE LUNGO e [] ALTE

Canali \neq in condiz \neq avranno $L \neq$ e [] \neq .

$$0 \approx \frac{1}{\lambda^2} \frac{d^2 \Phi}{dx^2} = -(C_1 - C_2) \quad \text{Problema tipo PERTURBAZIONI SINGOLARI}$$

$C = C_1 = C_2$ Soddisfa le condiz al bordo

L'approximazione è corretta.

Possiamo considerare le 2 altre eq:

$$- \tilde{J}_1 = \frac{dc}{dx} + c \frac{d\Phi}{dx} \rightarrow \frac{dc}{dx} = - \tilde{J}_1 - c \frac{d\Phi}{dx}$$

$$- \tilde{J}_2 = \frac{dc}{dx} - c \frac{d\Phi}{dx} \rightarrow \frac{dc}{dx} = - \tilde{J}_2 + c \frac{d\Phi}{dx}$$

$$\frac{2 dc}{dx} = -(\tilde{J}_1 + \tilde{J}_2) \rightarrow (+)$$

$$\rightarrow \frac{dc}{dx} = - \frac{\tilde{J}_1 + \tilde{J}_2}{2}$$

$$c = (c_e - c_i)x + c_i \quad \begin{cases} x=0 \rightarrow c_i \\ x=l \rightarrow c_e \end{cases}$$

Retta che soddisfa le condiz al bordo

$$\boxed{\tilde{J}_2 - \tilde{J}_1 = 2c \frac{d\phi}{dx}}$$

sottraendo: $\frac{dc}{dx} = -\tilde{J}_1 - c \frac{d\phi}{dx}$ ①

$$\frac{dc}{dx} = -\tilde{J}_2 + c \frac{d\phi}{dx} =$$

$$0 = \tilde{J}_2 - \tilde{J}_1 - 2c \frac{d\phi}{dx}$$

$$\int dx \frac{d\phi}{dx} = \int \frac{\tilde{J}_2 - \tilde{J}_1}{2c} dx$$

$$\int_0^V d\phi = \int_1^0 \frac{\tilde{J}_2 - \tilde{J}_1}{2c} dx$$

$$V = \frac{\tilde{J}_2 - \tilde{J}_1}{2(c_e - c_i)} \ln \left[(c_e - c_i)x + c_i \right]_1^0 \quad c_i - [(c_e - c_i) + c_i]$$

$$V = \frac{\tilde{J}_2 - \tilde{J}_1}{2(c_e - c_i)} \underbrace{\ln\left(\frac{c_i}{c_e}\right)}_{-V_1} \quad \text{potenziale di Nernst}$$

$$\boxed{\tilde{J}_2 - \tilde{J}_1 = 2(c_i - c_e) \frac{V}{V_1}}$$

$$\begin{cases} \tilde{J}_2 - \tilde{J}_1 = 2(c_i - c_e) \frac{V}{V_1} \\ \tilde{J}_2 + \tilde{J}_1 = -2(c_e - c_i) \end{cases} \oplus$$

$$2\tilde{J}_2 = 2(c_i - c_e) \left(1 + \frac{V}{V_1}\right)$$

$$\tilde{J}_2 = \frac{c_i - c_e}{V_1} (V + V_1)$$

$$\rightarrow \boxed{\tilde{J}_2 = \frac{c_e - c_i}{V_2} (V - V_2)}$$

Oppure:

$$2\tilde{J}_1 = -2(c_e - c_i) - 2(c_i - c_e) \frac{V}{V_1}$$

$$\tilde{J}_1 = (c_e - c_i) \left(\frac{V}{V_1} - 1\right)$$

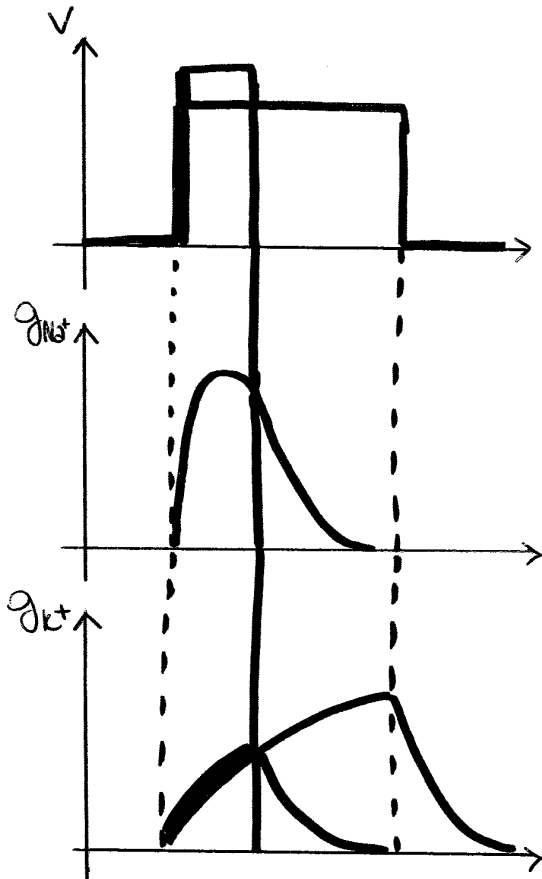
$$\tilde{J}_1 = \frac{(c_e - c_i)}{V_1} (V - V_1)$$

$$\boxed{\tilde{J}_1 = \frac{c_e - c_i}{V_1} (V - V_1)}$$



CONDUITANZA

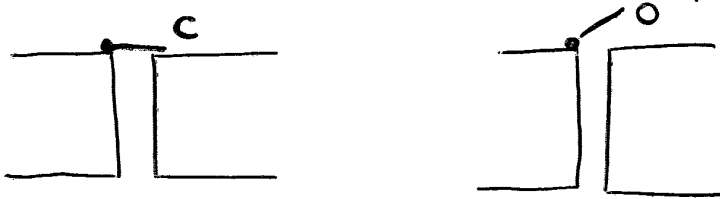
(21)



Sto cercando di depolarizzare la membrana.
 Questo è quello che capita a livello sperimentale.
 Si aprono e si chiudono molti canali.

STEP DI POTENZIALE

Supponiamo di avere un canale che può essere APERTO (O) o CHIUSO (C)



Probabilità che sia aperto o chiuso:
 $\beta(V)$ chiusura di canali aperti
 $\alpha(V)$ apertura di canali chiusi

$$0 < q < 1$$

q = valore che indica quanti canali sono aperti / chiusi (% canali aperti)

velocità di variazione di $g(V, t)$

$$\frac{dq}{dt} = \underbrace{\alpha(1-q)}_{\text{canali nello stato C}} - \beta q$$

↳ canali nello stato O

$$\frac{dq}{dt} = \alpha - (\alpha + \beta)q$$

↳ $\frac{\alpha}{(\alpha + \beta)}$

$$\frac{1}{(\alpha + \beta)} \frac{dq}{dt} = \frac{\alpha}{(\alpha + \beta)} - q \Rightarrow$$

$$\tau_g(V) \frac{dq}{dt} = q_{\infty}(V) - q$$

costo di tempo τ

termine stazionario a cui tende q

proportion of open channels in steady-state

Supponiamo un generalizzazione del modello precedente assumendo che consista in multiple subunità identiche, ognuna delle quali può trovarsi nello stato 0 o C. (22)

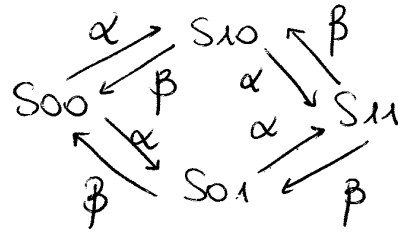
S_{ij} = stato di due subunità, dove i e j possono assumere valore 1 e 0.

S_{00} = entrambe le porte sono chiuse

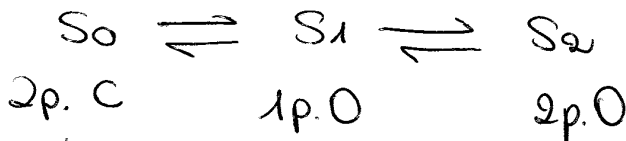
S_{10} = 1^a porta aperta

S_{01} = 2^a " "

S_{11} = entrambe le porte sono aperte



Si come le subunità sono identiche $\rightarrow S_{01} = S_{10}$ non ho differenze e possono essere rappresentate dalla stessa variabile.



$C \rightarrow O : \alpha$
 $O \rightarrow C : \beta$

Ho 2 possibilità per andare da S_0 ad S_1 (S_{10} e S_{01}) \rightarrow la transizione ha 2α . laem 2β .

% canali

$$\begin{cases} \frac{dx_0}{dt} = \beta x_1 - 2\alpha x_0 \\ \frac{dx_1}{dt} = 2\alpha x_0 + 2\beta x_2 - (\alpha + \beta) x_1 \\ x_0 + x_1 + x_2 = 1 \rightarrow \text{legge di conservazione} \\ \frac{dx_2}{dt} = \alpha x_1 - 2\beta x_2 \end{cases}$$

Dinamica di un singolo canale ($n = n^o$ porte aperte):

$$\frac{dn}{dt} = \alpha(1-n) - \beta n \rightarrow \begin{cases} x_0 = (1-n)^2 \\ x_1 = 2n(1-n) \\ x_2 = n^2 \end{cases}$$

$$\begin{aligned} \dot{x}_0 &= -2(1-n)\dot{n} = \\ &= -2\alpha(1-n)^2 + 2\beta n(1-n) = \\ &= -2\alpha x_0 + \beta x_1 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= 2(1-n)\dot{n} + 2n\dot{n} = 2\alpha(1-n)^2 - 2n(\alpha + \beta)(1-n) + 2\beta n^2 = \\ &= 2\alpha x_0 - (\alpha + \beta) x_1 + 2\beta x_2 \end{aligned}$$

$$\dot{x}_2 = 2n\dot{n} = 2\alpha n(1-n) - 2\beta n^2 = \alpha x_1 - 2\beta x_2$$

soluz del sistema

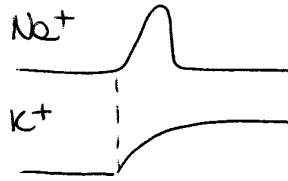
$$\begin{aligned} 2(1-n)\dot{n} + 2n\dot{n} &= \\ &= 2\alpha(1-n)^2 - 2\beta n(1-n) \\ &\quad - 2\alpha n(1-n) - 2\beta n^2 = \\ &= -2n(1-n)(\beta + \alpha) + \\ &\quad + 2\alpha(1-n)^2 - 2\beta n^2 \end{aligned}$$

CANALE DEL SODIO:

4 porte: 3 uguali e 1 diversa

m = porte di attivazione (quando la tensione aumenta, Depolarizzazione → m aumenta)

Step di tensione



$\tau_m =$ costante di tempo

$$\frac{dm}{dt} = \frac{m_{\infty}(V) - m}{\tau_m(V)}$$

h = porte di inibizione (con step di tensione si chiude)

$$\frac{dh}{dt} = \frac{h_{\infty}(V) - h}{\tau_h(V)}$$

porte di attivazione

$$g_{Na}(V, t) = \bar{g}_{Na} m^3 h$$

\uparrow peso
 \uparrow porte di inibizione

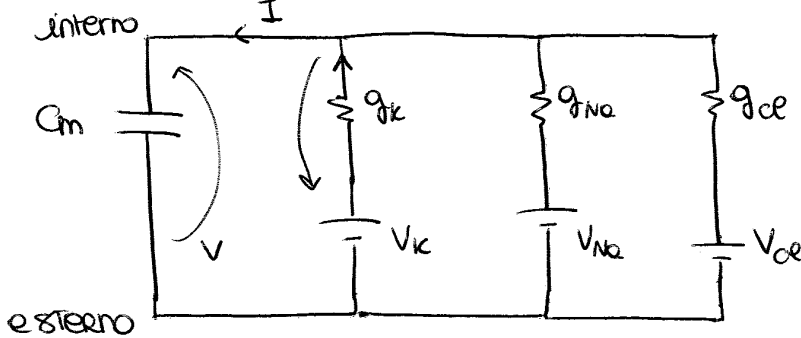
CANALE DEL POTASSIO:

4 porte tutte uguali

$$n \rightarrow \frac{dn}{dt} = \frac{n_{\infty}(V) - n}{\tau_n(V)}$$

$$g_K(V, t) = \bar{g}_K n^4$$

Modello elettrico:



V = pot di trans membrana

$$C_m \frac{dV}{dt} = g_K (V_K - V) + g_{Na} (V_{Na} - V) + g_{le} (V_{le} - V)$$

$\underbrace{\hspace{1cm}}_I$

$$C_m \frac{dV}{dt} = \bar{g}_K n^4 (V_K - V) + \bar{g}_{Na} m^3 h (V_{Na} - V) + g_{le} (V_{le} - V)$$

Non lineare !!

SISTEMI DINAMICI

Il sistema è descritto da eqz differenziali:

$$\begin{cases} \dot{y} = \vec{F}(y, t) \\ y(0) = y_0 \end{cases}$$

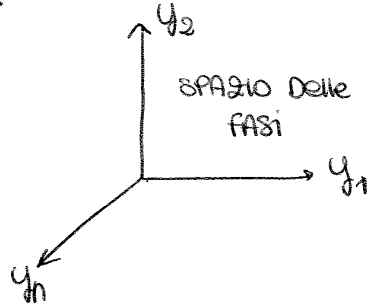
\vec{F} = flusso

\vec{y} = vettore delle variabili dipendenti

y_0 = condizioni iniziali

fase

$$y = \begin{pmatrix} y_1 \\ \vdots \\ y_n \end{pmatrix}$$



Ho solo la derivata prima. È un limite? No. Possiamo avere:

$$\ddot{x} + x = 0$$

$$(\dot{x})' + x = 0 \rightarrow \dot{x} = y \rightarrow \dot{y} + x = 0$$

sist di eqz del 1° ordine

TRAIETTORIA: una soluz del sist di Cauchy

$$y(t; y_0)$$

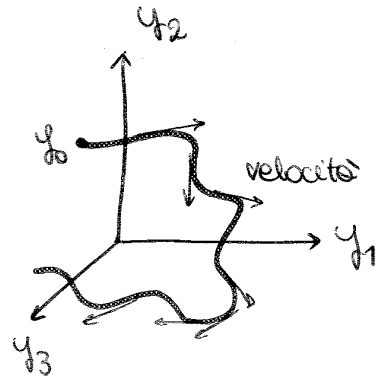


DIAGRAMMA DI FASE: insieme di tutte le traiettorie

CARATTERISTICHE:

• Linearità: se soddisfa la sovrapposizione degli effetti

• Autonomia: se il flusso \vec{F} è tempo invariante (se la variab. indipendente è $t = \text{tempo}$). Altrimenti il sist è chiamato non-autonomo

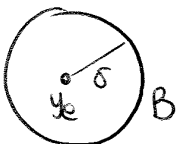
$$\vec{F}(t, y_1, \dots, y_n) \quad y_{n+1} = t \quad \dot{y}_{n+1} = 1$$

Dobbiamo studiare i punti STAZIONARI:

$$\dot{y}_e = 0, \quad \vec{F}(y_e, t) = 0 \rightarrow \vec{F}(y_e) = 0$$

Un punto y_e è un attrattore se:

$$\exists \delta > 0, \exists B_\delta(y_e) : \forall y_0 \in B_\delta(y_e) \quad \lim_{t \rightarrow +\infty} y(t, y_0) = y_e$$



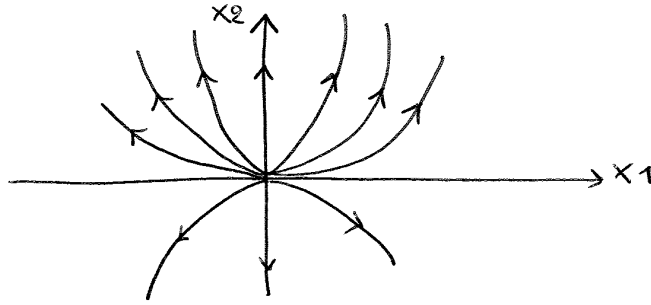
\exists un intorno (bacino di attrazione)

tale per cui qualunque condiz

iniziale e all'intorno genera una traiettoria e all'intorno

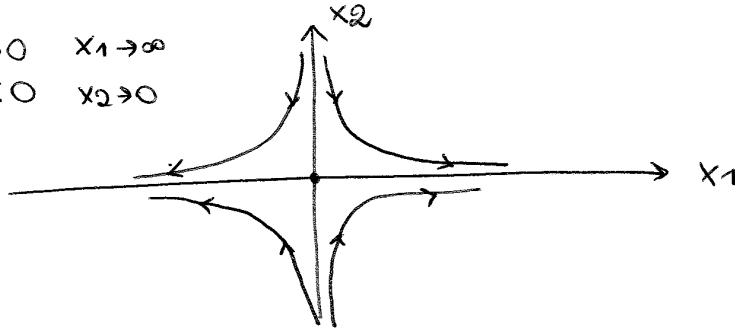


② $\lambda_1, \lambda_2 > 0$ $x_e =$ NODO INSTABILE



③ λ_1 e λ_2 discordi $x_e =$ PUNTO DI SELLA

$\lambda_1 > 0$ $x_1 \rightarrow \infty$
 $\lambda_2 < 0$ $x_2 \rightarrow 0$



✓ Se gli autovalori sono \mathbb{C} :

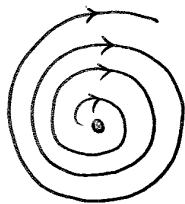
$$\lambda = \mu \pm j\omega \rightarrow \begin{aligned} x_1 &= x_{10} e^{\mu t} \cos(\omega t) \\ t=0 : x_1 &= x_{10} \end{aligned}$$

① Se $\text{Re}\{\lambda\} < 0$, $x_e =$ SPIRALE STABILE

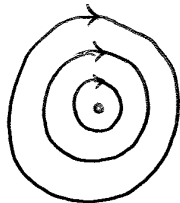


Diminuisce la distanza fino all'origine

② Se $\text{Re}\{\lambda\} > 0$, $x_e =$ SPIRALE INSTABILE



③ Se $\text{Re}\{\lambda\} = 0$, $x_e =$ CENTRO



Se la matrice A non è diagonale e scalare \rightarrow matrice di Jordan:

$$Q = T^{-1} A T \begin{pmatrix} \lambda & 1 \\ 0 & \lambda \end{pmatrix}$$

\rightarrow

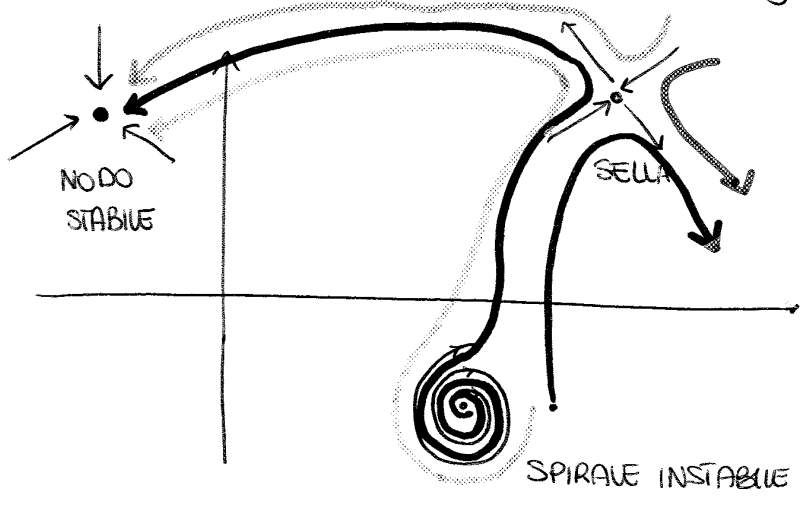
$$\ddot{v} = F(y_e + v) \approx \underset{\substack{\uparrow \\ \text{Taylor 1° ordine}}}{F(y_e)} + \underbrace{J|_{y_e}}_{\substack{\text{matrice Jacobiana calcolata} \\ \text{in } y = y_e}} v$$

$\leftarrow \text{p.ti stazionari} \quad \leftarrow \text{matrice Jacobiana calcolata in } y = y_e$

Otteniamo perciò:

$$\dot{v} = J|_{y_e} v$$

∀ p.to di eq studio re suo intorno in quello generale



- 1^ TRAIE TORIA
- 2^ TRAIE TORIA
- 3^ TRAIE TORIA
- 4^ TRAIE TORIA
- 5^ TRAIE TORIA : una perturbazione mi può far spostare da ∞ al punto stabile, x es.

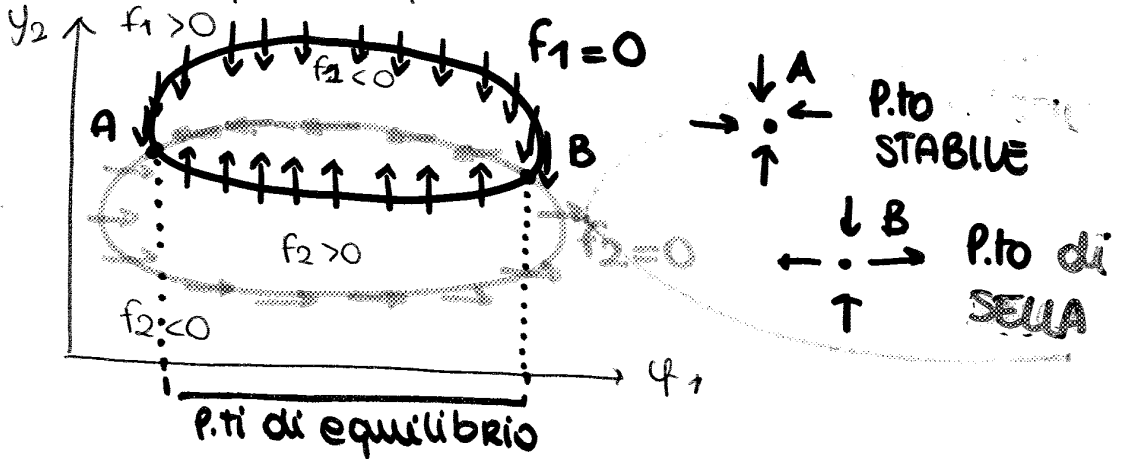
• ISOCLINE

Un metodo per studiare la stabilità del sistema è quello delle isocline.

$$\begin{cases} \dot{y}_1 = f_1(y_1, y_2) \\ \dot{y}_2 = f_2(y_1, y_2) \end{cases}$$

studiamo i punti in cui si annulli ciascun membro del gruppo:
 $\dot{y}_i = 0 \quad i = 1, 2$

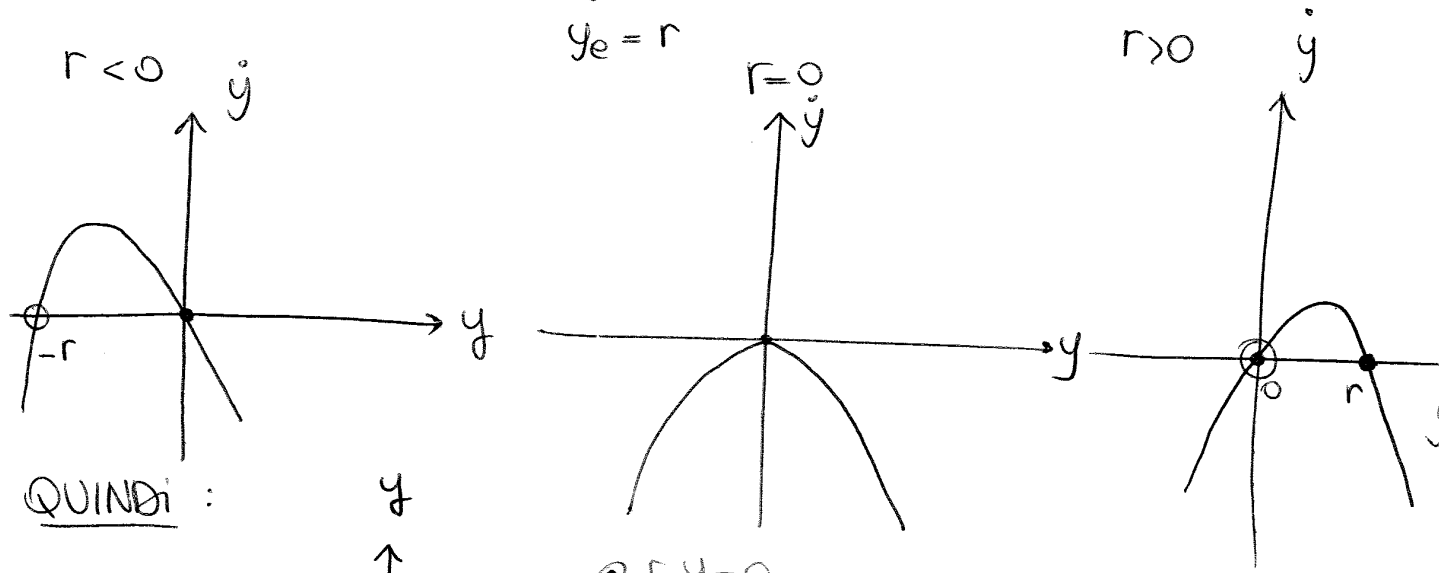
Le curve che si ottengono si chiamano appunto isocline e la loro intersezione rappresenta il p.to di eq.



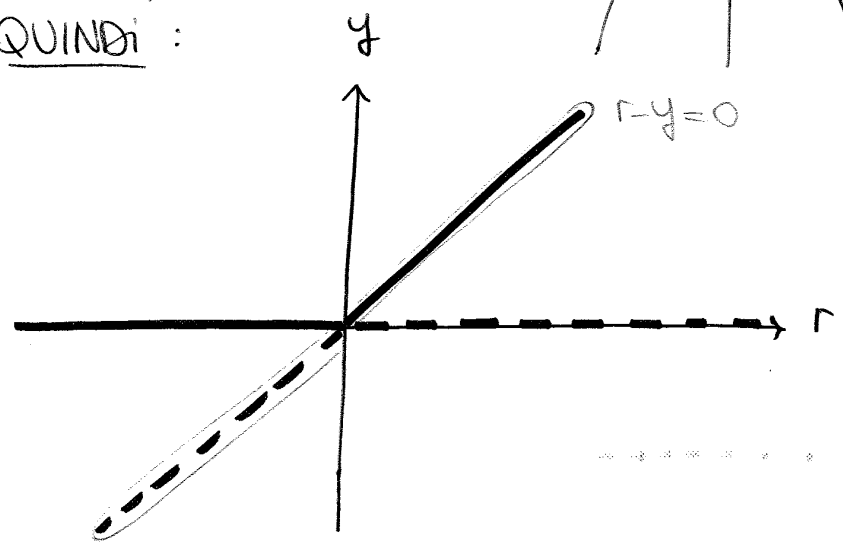
2 | B. TRANSCRITICA

$$\dot{y} = ry - y^2 = y(r - y)$$

$$\dot{y} = 0 \implies 0 = y(r - y) \implies \begin{cases} y_e = 0 \\ -y + r = 0 \\ y_e = r \end{cases}$$



QUINDI :

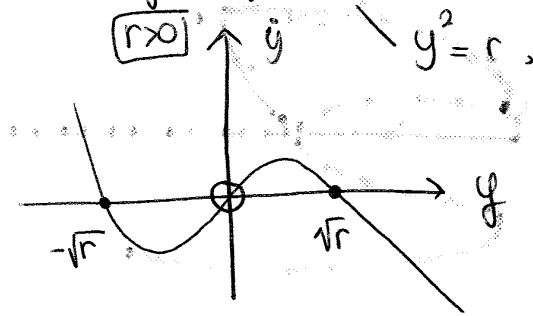
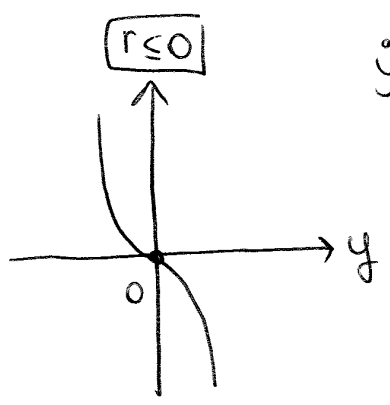


3 | B. A FORCHETTA

✓ supercritica

$$\dot{y} = ry - y^3 = y(r - y^2)$$

$$\dot{y} = 0, 0 = y(r - y^2) = \begin{cases} y_e = 0 \\ y^2 = r, y = \pm\sqrt{r} \end{cases}$$



• CICLI LIMITE

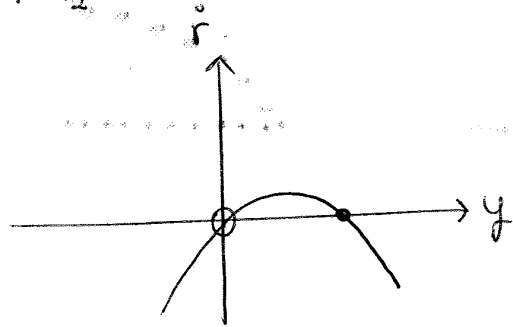
(32)

È una traiettoria chiusa che non inizia o finisce in un pto di equilibrio.
 La traiettoria è ISOLATA → se ci sono traiettorie che si avvicinano abbiamo un ciclo STABILE di LYAPUNOV, se ti allontanano abbiamo un ciclo INSTABILE.

$$\begin{cases} \dot{r} = \rho - \rho^2 \\ \dot{\theta} = 1 \end{cases}$$

ρ = distanza dall'origine in coordinate polari.

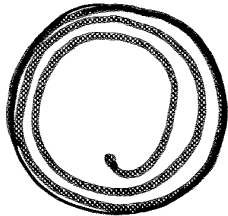
$$\rho = \sqrt{x_1^2 + x_2^2}$$



Abbiamo due punti di eq:

$$\dot{r} = \rho(1-\rho) \begin{cases} \rho=0 \text{ INSTABILE} \\ \rho=1 \text{ STABILE} \end{cases}$$

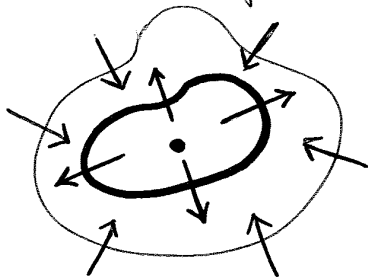
CICLO LIMITE



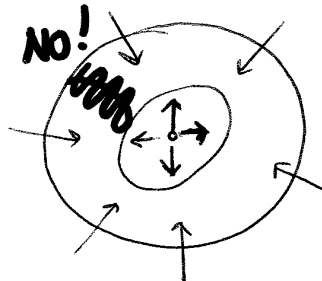
LA TRAIETTORIA SI AVVICINA SEMPRE DI PIU' AL CICLO LIMITE

• TEOREMA DI POINCARÉ-BENOIXON

Se trovo un fuoco instabile e dimostro che le traiettorie sono costanti: all'interno si forma un ciclo limite stabile.



Inoltre il CAOS non è ammesso in 2 dimensioni: non possiamo "rimpiangere" troppo le traiettorie perché poi avremmo sovrapposizioni che non sono ammesse



BIFORCAZIONE DI HOPF

Consideriamo il sistema:

$$\begin{cases} \dot{\rho} = \rho(\mu - \rho^2) \\ \dot{\theta} = \omega \end{cases}$$

BIFORCAZIONE A FORCHELLA SUPER CRITICA

$$\rho = \sqrt{x^2 + y^2}$$

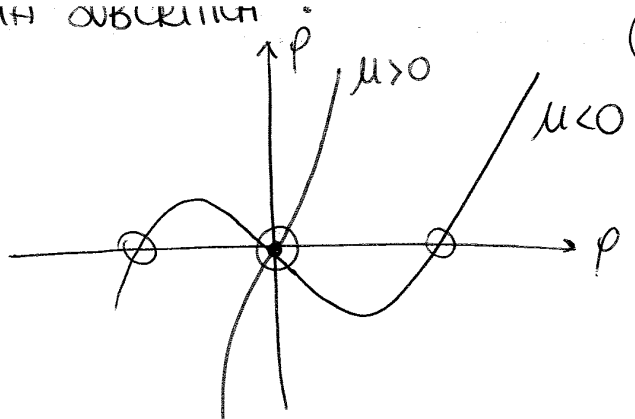
$$\theta = \arctan\left(\frac{y}{x}\right)$$



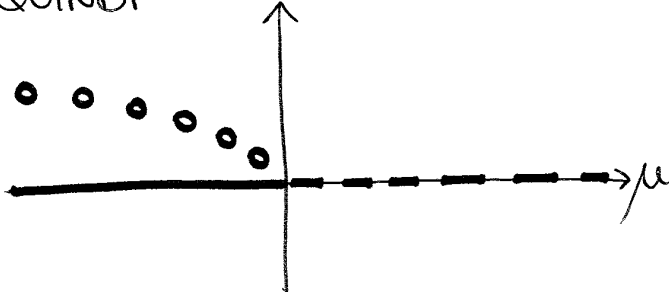
BIFORCAZIONE DI HOPF A FORCHELLI SUBCRITICA

(34)

$$\begin{cases} \dot{\rho} = \rho(\mu + \rho^2) \\ \dot{\theta} = \omega \end{cases} \quad \begin{cases} x = \rho \cos \theta \\ y = \rho \sin \theta \end{cases}$$



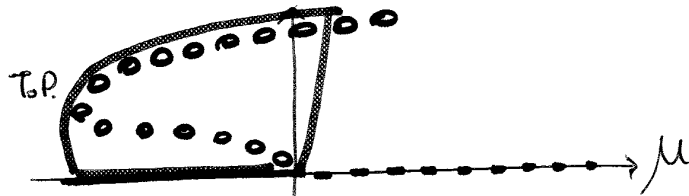
QUINDI



ooo = CICLO LIMITE INSTABILE
BIFORCAZIONE SUBCRITICA

Se al limite la misadynamica?

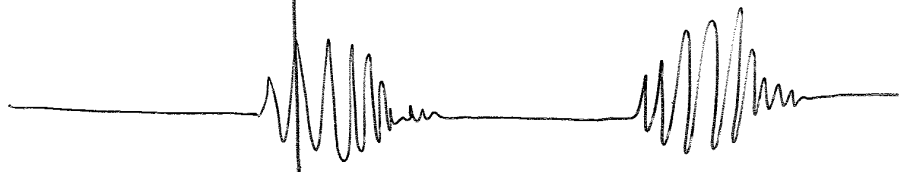
$$\begin{cases} \dot{\rho} = \rho(\mu + \rho^2) - \rho^5 \\ \dot{\theta} = \omega \end{cases}$$



BIFORCAZIONE di HOPF
con ciclo di isteresi

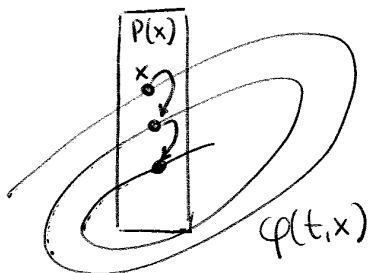
↑ mu : dinamica silente

↓ mu : sistema torna in quiete



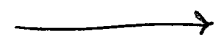
superato p.to di biforcazione : sistema oscilla

MAPPE DI POINCARÉ



$$P(x_n) = x_{n+1}$$

$$P^2(x^*) = x^*$$

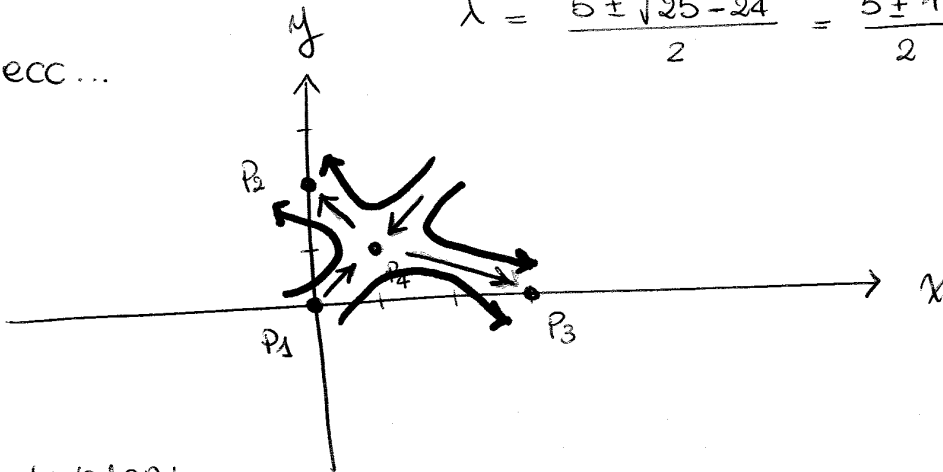


$$J|_{0,0} = \begin{pmatrix} 3-\lambda & 0 \\ 0 & 2-\lambda \end{pmatrix} \rightarrow (3-\lambda)(2-\lambda) = 6 - 2\lambda - 3\lambda + \lambda^2 =$$

$$= +\lambda^2 - 5\lambda + 6 = 0 \quad \frac{5-1}{2} = 2$$

$$\lambda = \frac{5 \pm \sqrt{25-24}}{2} = \frac{5 \pm 1}{2} = \begin{cases} \frac{5+1}{2} = 3 \\ \frac{5-1}{2} = 2 \end{cases}$$

ecc...



Autovalori:

$$P_1 \begin{cases} \lambda_1 = 2 \\ \lambda_2 = 3 \end{cases}$$

instabile

$$P_2 \begin{cases} \lambda_1 = -2 \\ \lambda_2 = -1 \end{cases}$$

stabile

$$P_3 \begin{cases} \lambda_1 = -3 \\ \lambda_2 = -1 \end{cases}$$

stabile

$$P_4 \begin{cases} \lambda_1 = -1-\sqrt{2} \\ \lambda_2 = -1+\sqrt{2} \end{cases}$$

sella

• EQUAZIONE DI VAN DER POL

Descrive un oscillatore con smorzamento non lineare:

$$\ddot{x} + \mu(x^2-1)\dot{x} + x = 0$$

x = posizione in fnz di t
 μ = parametro di controllo

$m\ddot{x} \Rightarrow$ forza inerziale

$kx \Rightarrow$ oscillatore armonico

$\dot{x} \Rightarrow$ smorzamento

$\mu > 1$ smorzato
 $|\mu| < 1$ non smorzato

Si forma così un ciclo limite

$$\begin{cases} \dot{x} = y \\ \dot{y} + \mu(-x^2+1)y + x = 0 \end{cases}$$

Pto stazionario:

$$x, y = (0, 0)$$

$$J = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ -1-2\mu xy & \mu(1-x^2) \end{pmatrix}$$

$$J|_{0,0} = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ -1 & \mu \end{pmatrix}$$

studiamo gli autovalori:

$$\begin{pmatrix} -\lambda & 1 \\ -1 & \mu-\lambda \end{pmatrix} \rightarrow -\lambda(\mu-\lambda)+1=0 \rightarrow -\lambda\mu+\lambda^2+1=0, \quad \lambda^2-\lambda\mu+1=0$$

$$\lambda_{1,2} = \frac{\mu \pm \sqrt{\mu^2-4}}{2} = \begin{cases} \lambda_1 \\ \lambda_2 \end{cases} \rightarrow$$

FAST PHASE - PLANE

(32)

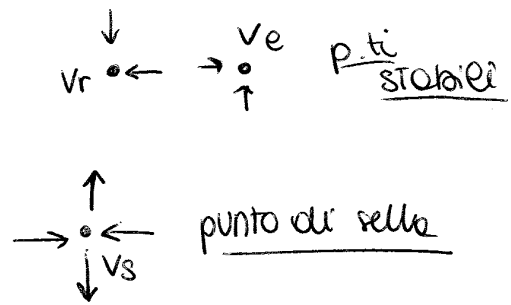
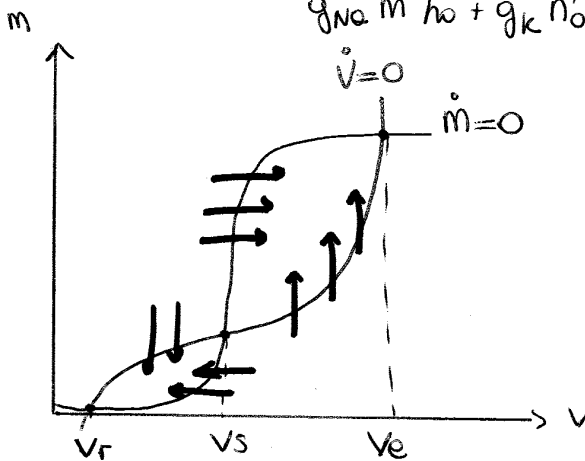
Passiamo a 2 dimensioni. m e V sono variabili veloci, mentre n ed h sono lente perciò determinano variazioni di fase.

Consideriamo $n \approx n_0$
 $h \approx h_0$ } cost

$$\begin{cases} C_m \frac{dV}{dt} = -\bar{g}_{Na} m^3 h_0 (V - V_{Na}) - \bar{g}_K h_0^4 (V - V_K) \\ \dot{m} = \frac{m_{\infty} - m}{\tau_m} \end{cases}$$

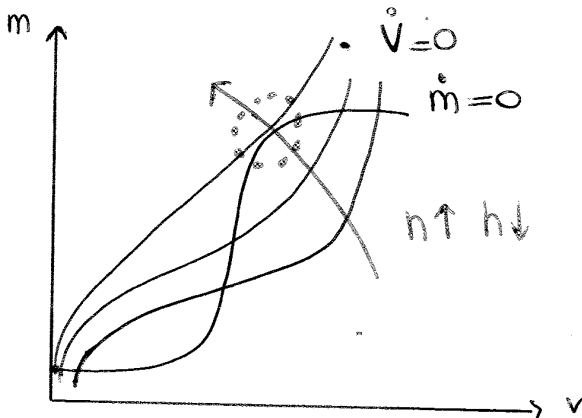
Consideriamo le isocline $\dot{V}=0$ e $\dot{m}=0$. $\dot{m}=0 \rightarrow m = m_{\infty}$, mentre

$$V_{\infty} = \frac{\bar{g}_{Na} m^3 h_0 V_{Na} + \bar{g}_K h_0^4 V_K}{\bar{g}_{Na} m^3 h_0 + \bar{g}_K h_0^4}$$



V_r = tensione di riposo
 V_s = valore di soglia
 V_e = tensione di eccitazione

Se invece n, h non sono costanti? $n \uparrow, h \downarrow$



• ho solo più un p.to di intersezione

••• Turning point

Per spiegazione vedi cubo pag. 43

FAST - SLOW - PHASE - PLANE

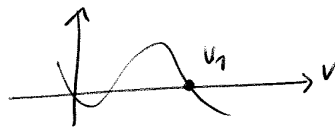
$$m = m_{\infty}$$

$$h = 0,8 - n \text{ (durante il pot d'azione)}$$

$$\begin{cases} C_m \frac{dV}{dt} = -\bar{g}_{Na} m_{\infty}^3 (V) (0,8 - n)(V - V_{Na}) - \bar{g}_K n^4 (V - V_K) \\ \dot{n} = \frac{n_{\infty} - n}{\tau_n} \end{cases}$$

possiamo adimensionalizzare il sistema prendendo una resistenza R_1

caratteristica: $R_1 = \frac{1}{F(0)}$



$v = \frac{V}{V_1}$ $W = I \frac{R_1}{V_1}$ $\tau = \frac{t}{T}$ (40)

$V = V_1 \cdot v$
 ↳ adimensionale

$V_1, R_1, W =$ valori di riferimento

$T = \frac{L}{R_1}$

$i = \frac{V_1}{R_1} W$
 ↳ corrente caratteristica

$I_0 = \frac{V_1}{R_1} W_0$

$$\begin{cases} C \frac{dW}{dt} = -\frac{1}{R_1} W - \frac{W_0}{R_1} - \frac{F(V_1 v)}{V_1} \\ L \frac{V_1}{R_1} \frac{dW}{dt} = -\frac{V_1}{R_1} RW + V_1(v - v_0) \end{cases}$$

$$\begin{cases} \textcircled{*} CR_1 \frac{dW}{dt} = -W - W_0 + f(v) & , f(v) = -\frac{R_1}{V_1} F(v) \\ \frac{L}{R_1} \frac{dW}{dt} = -\gamma W + v - v_0 & \gamma = \frac{R}{R_1} \end{cases}$$

$\tau = \frac{t}{T} = \frac{R_1 t}{L}$

$\frac{dW}{dt} = -\gamma W + v - v_0$

$$\textcircled{*} \frac{CR_1^2}{L} \frac{dW}{dt} = -W - W_0 + f(v) \rightarrow \epsilon \frac{dW}{dt} = -W - W_0 + f(v)$$

↳ parametro

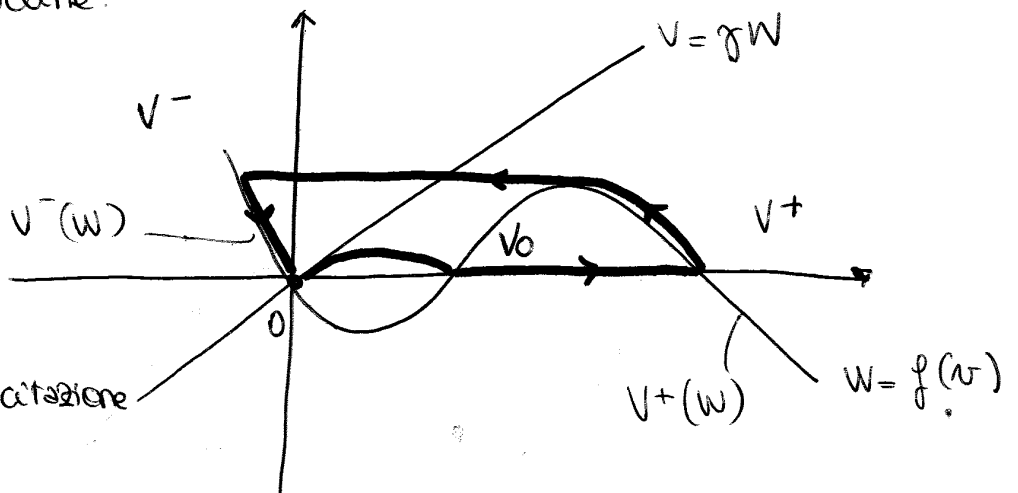
$\epsilon = \frac{CR_1^2}{L}$ deve essere piccolo per avere flusso $\uparrow \frac{dW}{dt} \downarrow$

$\uparrow L \downarrow CR_1$

Otengo così due isodine:

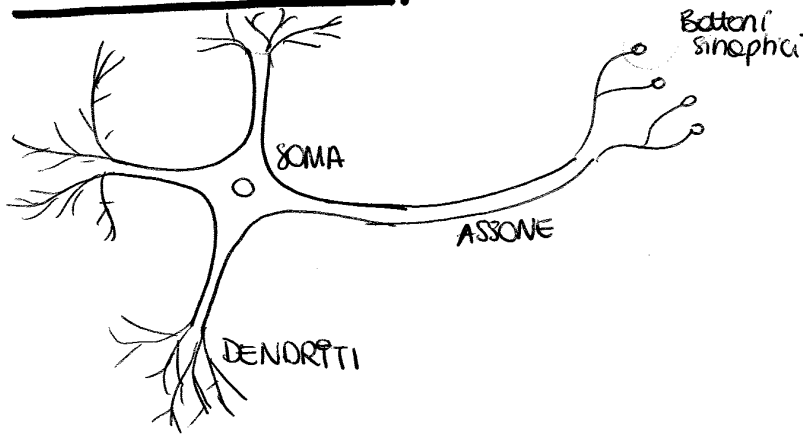
- cubica $W = f(v)$
- $v = \gamma W$, retta

$v_0 =$ ramo instabile



Trascuro tempi di eccitazione

CABLE THEORY



DENDRITI:

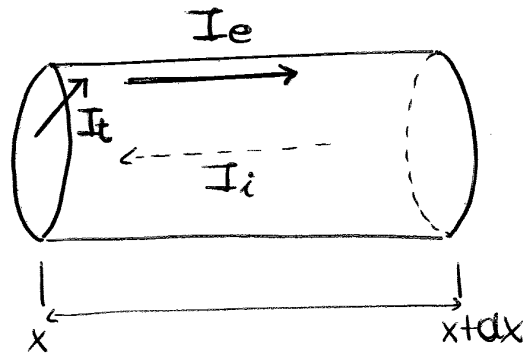
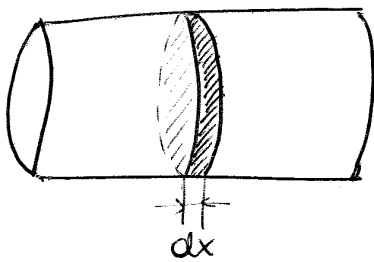
(42)

Potenziali sotto soglia propagano il segnale tramite semplice diffusione / di dispersione.

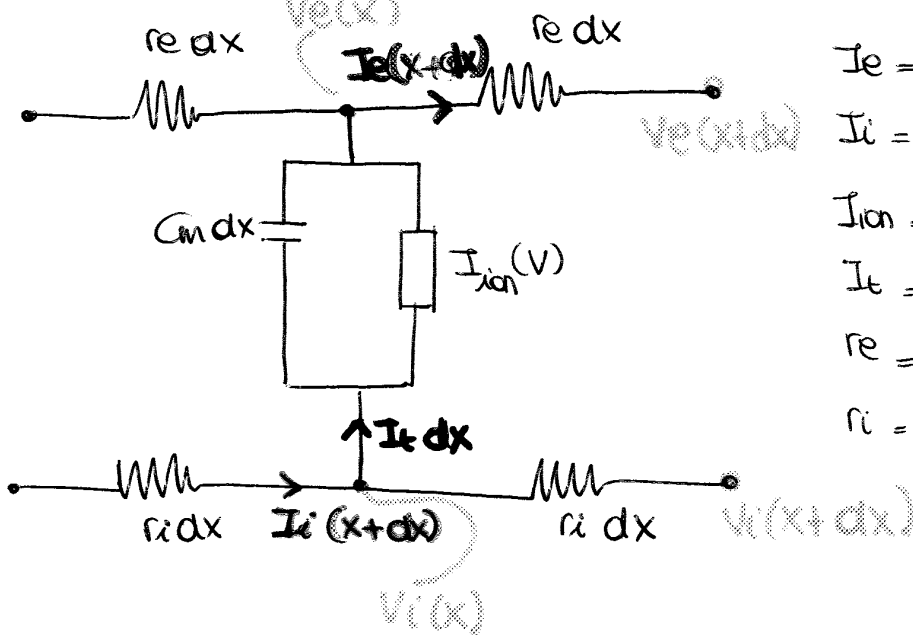
ASSONE:

Potenziale generato dal soma e propagato per tutto lo suo lunghezza. È un fenomeno non lineare.

Consideriamo la cell nervosa come un lungo cilindro di membrana (cable). Il potenziale su tutto la lunghezza del cilindro dipende solo dalla variabile di lunghezza e non da quella angolare.



Modello elettrico



I_e = corrente extrac.

I_i = corrente intrac.

I_{ion} = elem. non lineare (relaz I-V)

I_t = corrente di transmembrana x lunghezza

r_e = resistenza extracellulare

r_i = resistenza intracellulare

Grandezze normalizzate a dx



$$\left[\frac{\partial I}{\partial x} = I_t = \frac{1}{r_i + r_e} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} \right]$$

possiamo scrivere I_t in fnz della tensione (44)

$$I_t = p \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion}(V) \right)$$

capacità per unità di area, per cui moltiplico per il perimetro (p)

$$p \left[C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion}(V) \right] = \frac{1}{r_i + r_e} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2}$$

CABLE EQUATION

Equazione di resistenza [$I_{ion}(V)$] e di diffusione [$\frac{\partial^2 V}{\partial x^2}$]

L'espressione di I_{ion} è complessa per un ASSONE, + semplice per un DENDRITA ↓

Modello: $V \approx R_m I_{ion}$, $R_m = \left(\frac{\partial I_{ion}}{\partial V} \Big|_{V=V_R} \right)^{-1}$

Approssimazione valida per valori di V vicini al pot di riposo

$$\underbrace{C_m R_m}_{C_m} \frac{\partial V}{\partial t} + V = \frac{R_m}{p(r_i + r_e)} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2}$$

Tempo caratt.

$$\tau = \frac{t}{C_m}$$

lunghezza caratt.

$$\lambda_m = \frac{x}{\lambda_m}$$

Adimensionalizzando:

$$\left[\frac{\partial V}{\partial \tau} = \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - V \right]$$

CABLE EQUATION

Resistenza:

• $r_i = \frac{R_c}{A}$, $R_c =$ resistenza citoplasma
 $A =$ area cavo

$$r_e \ll r_i$$

• $r_e = \frac{R_{ext}}{A_{ext}}$, A_{ext} è molto grande

$$\lambda_m = \sqrt{\frac{R_m}{p(r_i + r_e)}} \approx \sqrt{\frac{R_m}{p r_i}} = \sqrt{\frac{R_m \pi r^2}{R_c 2\pi r}} = \sqrt{\frac{R_m d}{4 R_c}}$$

NON SONO FACILMENTE MISURABILI

$$\frac{\lambda_m}{C_m} = \frac{1}{C_m R_m} \sqrt{\frac{R_m d}{4 R_c R_m}}$$

Veloc. di \sqrt{d}

Velocità di propagazione è espressa con un'eq. adimensionale. Dimensionalizzandola otteniamo moltiplicare per una veloc. adim.: $\lambda_m / C_m \rightarrow$

RESISTENZA di ingresso:

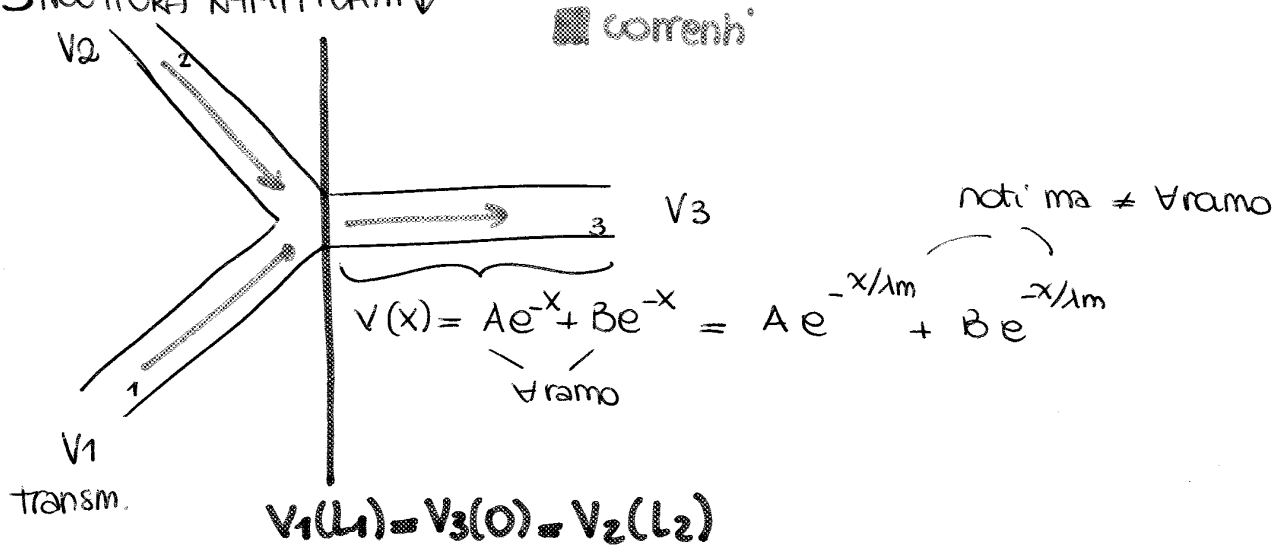
$$R_{in} = \frac{V(0)}{I_0} = \lambda_m r_i \quad \text{Quantità misurabile}$$

↓
come decade
la tensione in
fnz dello spazio

↓
misurabile

Caratteristica dei neuroni è che sono organizzati in strutture ramificate. Ogni segmento è caratterizzato da due coeff λ_i, L_i , dove λ_i è la costante dello cable state, L_i è la lunghezza finita del segmento.

STRUTTURA RAMIFICATA ↓



Giacché A e B devono essere $\neq V_{ramo}$, dobbiamo trovare 6 condiz che ci permettano di trovare i 6 coeff.

Conservazione della corrente:

$$\frac{1}{\lambda_{m1} r_{i1}} \left. \frac{\partial V_1}{\partial x} \right|_{L_1} + \frac{1}{\lambda_{m2} r_{i2}} \left. \frac{\partial V_2}{\partial x} \right|_{L_2} = \frac{1}{\lambda_{m3} r_{i3}} \left. \frac{\partial V_3}{\partial x} \right|_0$$

3 eqz in 6 incognite. Condiz:

- Tensioni ai bordi (nde)
 - eq di continuità dei potenziali (orange)
 - Σ delle correnti (verde)
- } 6 condizioni

REACTION-DIFFUSION EQUATIONS

$$\frac{\partial V}{\partial t} = \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + f(V)$$

Quest'eqz può avere soluzioni del tipo travelling wave: $V(t,x) = V(x-ct)$, $c = \text{veloc di propag}$
 ↓ se il potenziale supera una certa soglia.

3 casi a seconda della non linearità:

1. QUADRATIC NONLINEARITY (eqz di Fisher)

$$f(V) = V(1-V) \quad \text{2 p.ti di eq.}$$

$V=0$ instabile

$V=1$ stabile →

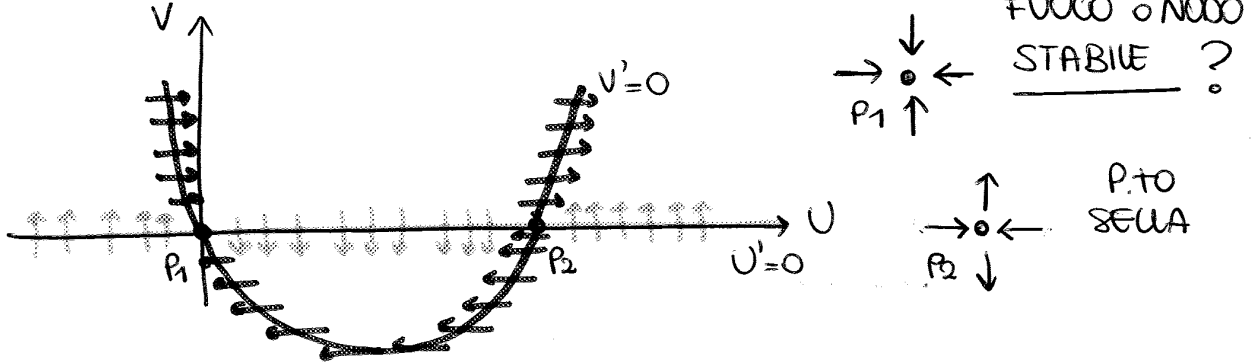
1.
$$\begin{cases} U' = V \\ V' = -cV + U(1-U) \end{cases}$$

$$U' = 0 \rightarrow \underline{V = 0}$$

$$V' = 0 \rightarrow \underline{V = \frac{U}{c}(U-1)}$$

parabola

Usiamo le isocline:



P.ti di equilibrio:

$$\begin{cases} V=0 \\ 0 = -cV + U(1-U) \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} V=0 \\ U(1-U)=0 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} V=0 \\ U=0 \end{cases} \quad \begin{cases} V=0 \\ U=1 \end{cases}$$

$P_1(0,0) \quad P_2(1,0)$

Matrice Jacobiana:

$$J = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 2U-1 & -c \end{pmatrix}$$

$$J|_{0,0} = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ -1 & -c \end{pmatrix}$$

$$J|_{1,0} = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 1 & -c \end{pmatrix}$$

Autovalori di $J|_{0,0}$:

$$\begin{pmatrix} -\lambda & 1 \\ -1 & -c-\lambda \end{pmatrix} \Rightarrow (-c-\lambda)(-\lambda) + 1 = 0 \quad \lambda^2 + c\lambda + 1 = 0$$

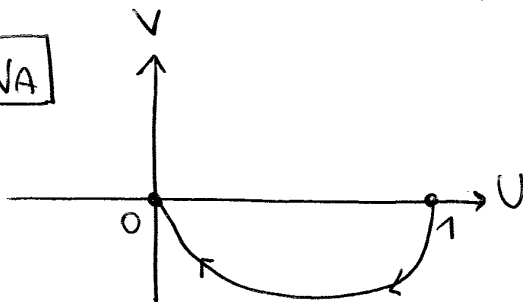
$$\lambda_{1,2} = \frac{-c \pm \sqrt{c^2 - 4}}{2}$$

Re < 0

$c^2 - 4 > 0$
 $|c| > \pm 2$

$|c| > 2$: nodo stabile
 $|c| < 2$: autovalori \mathbb{C} e coniugati
fuoco stabile

ETEROCCLINA



Puo' essere di due tipi:
• DECAIMENTO OSCILLATORIO
• DECAIMENTO ESPONENZIALE

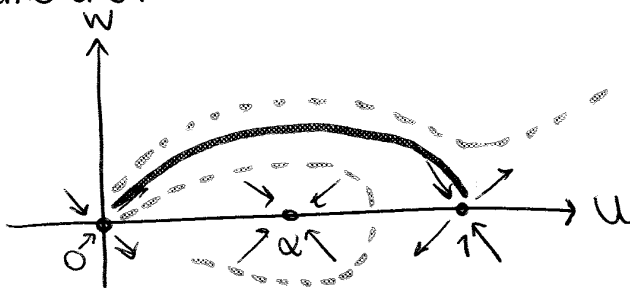
$$\lambda_{1,2} = \frac{c \pm \sqrt{c^2 - 4f'}}{2}, \quad \text{Re} > 0$$

P.ti di eq. danno il segno di f' :

- $P_1(0,0) \rightarrow U=0 \quad W=0$ p.to sella
- $P_2(1,0) \rightarrow$ p.to di sella
- $P_3(\alpha,0) \rightarrow f' > 0$, p.to stabile

$\left. \begin{array}{l} \text{nodo} \\ \text{fuoco} \end{array} \right\} \text{dipende dal radicando}$
 $c^2 > 4f'(\alpha)$
 $c^2 < 4f'(\alpha)$

Sappiamo che:



ETEROCLINA

complessa perché deve essere molto precisa

Consideriamo nuovamente l'eq. invariabile e moltiplichiamo per u_2 :

$$u_2 (u_2^2 - cu_2 + f(u)) = 0$$

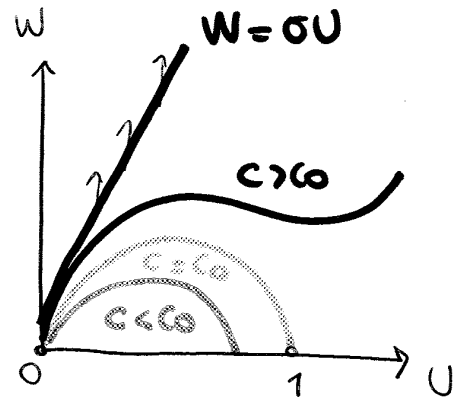
$$\left(\frac{u_2^2}{2}\right)_z - cu_2 + f(u)u_2 = 0, \quad \int_{-\infty}^{\infty} dz$$

$$\left[\frac{u_2^2}{2}\right]_{-\infty}^{\infty} - c \int_{-\infty}^{\infty} w^2 dz + \int_0^1 f(u) du = 0$$

Otteniamo:

$$c = \frac{\int_0^1 f(u) du}{\int_{-\infty}^{\infty} w^2 dz}$$

Verso di propagazione



Analizziamo:

$$c_0 > 0: \int_0^1 f(u) du > 0 \quad \text{Assunzione !!}$$

$c = 0$: $u_2^2 + f(u) = 0$ La soluz non è un'eteroclima

Moltiplico per u_2 :

$$\left(\frac{u_2^2}{2}\right)_z + f(u)u_2 = 0, \quad \int_{-\infty}^z dz$$

$$\int_{-\infty}^z \left(\frac{u_2^2}{2}\right)_z dz + \int_{u_0}^u f(u) du = 0 \quad \rightarrow$$

CASO PARTICOLARE

(52)

Posso trovare una soluzione analitica se prendo:

$$f(v) = A^2 v(\alpha - v)(v - 1)$$

$$v_t = v_{xx} + \underbrace{A^2 v(\alpha - v)(v - 1)}_{f(v)} \quad \text{adimensionalizzato}$$

La soluz deve essere del tipo: $v(x,t) = U(z), z = X + ct$, travelling

Quindi:

$$cU' = U'' + A^2 U(\alpha - U)(U - 1)$$

$$\textcircled{1} \quad U'' - cU' + A^2 U(\alpha - U)(U - 1) = 0$$

$W = U'$ → travelling front \int : $W = 0$, per $-\infty$; $W = 0$, per $+\infty$
 $U = 0$; $U = 1$

Perciò per soddisfare \uparrow scrivo:

$$W = BU(1 - U)$$

$$\begin{aligned} BU'(1 - U) - U'BU \\ BW(1 - U) - BUW \end{aligned}$$

Sostituisco in $\textcircled{1}$:

$$\begin{aligned} BW(1 - U) - BUW - cBU(1 - U) + A^2 U(U - \alpha)(1 - U) = \\ = B[BU(1 - U)](1 - U) - BU[BU(1 - U)] - cBU(1 - U) + A^2 U(U - \alpha)(1 - U) = \\ = B^2 U(1 - U)^2 - B^2 U^2(1 - U) - cBU(1 - U) + A^2 U(U - \alpha)(1 - U) = 0 \end{aligned}$$

$$\downarrow \textcircled{1} [B^2 U(1 - U) - B^2 U^2 - cBU + A^2 U(U - \alpha)] = 0$$

$$\downarrow \textcircled{1} [B^2(1 - U) - B^2 U - cB + A^2(U - \alpha)] = 0$$

$$[B^2 - cB - BU - cB + A^2 U - A^2 \alpha] = 0$$

$$[B^2 - 2cB - cB + A^2 U - A^2 \alpha] = 0$$

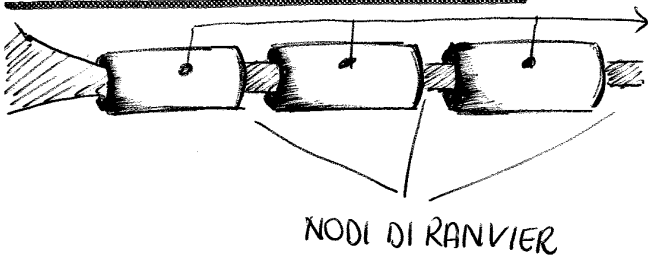
$$B^2 - 2cB - cB + A^2 U - A^2 \alpha = 0 \quad \text{I coeff devono essere } = 0$$

$$\begin{cases} B^2 - cB - A^2 \alpha = 0 \\ A^2 - 2B^2 = 0 \rightarrow B = \frac{A}{\sqrt{2}} \end{cases}$$

$$\frac{A^2}{2} - c \frac{A}{\sqrt{2}} - A^2 \alpha = 0,$$

$$A^2 \left(\frac{1}{2} - \alpha \right) - c \frac{A}{\sqrt{2}} = 0, \quad \left| c = A \left(\frac{1}{2} - \alpha \right) \sqrt{2} \right| \rightarrow$$

NEURONI MIELINIZZATI

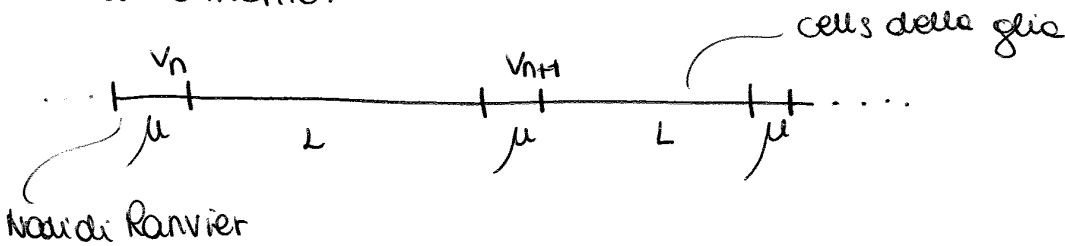


cellule della glia: nutrono i neuroni o danno supporto strutturale. Contengono MIELINA → dielettrico che non permette la conducibilità. Lo scopo dello strato di mielina è quello di aumentare la velocità alla quale gli impulsi si propagano.

(54)

La propagazione del segnale è SALTATORIA: da un nodo di Ranvier ad un altro. Nel nodo di Ranvier il potenziale d'azione può svilupparsi e lì è considerato costante.

Matematicamente:



recchi

$$\mu p \left(C_m \frac{\partial V_n}{\partial t} + I_{ion} \right) = \frac{1}{L r_i} \left(V_{n+1} - 2V_n + V_{n-1} \right)$$

↑
perimetro assonne

Derivata 2° discretizzata

Forma adimensionalizzata: $\tau = \frac{t}{R_m C_m}$, $R_m =$ membrane resistance

$$\frac{\partial V_n}{\partial \tau} = D (V_{n+1} - 2V_n + V_{n-1}) + F(V_n)$$

$D = \frac{R_m}{\mu p L}$
coeff di diffusione

sostituisco e vedo se trova soluz compatibili
Cerchiamo una travelling wave solution:

$$V_{n+1}(\tau) = V_n(\tau - \tau_d)$$

↳ ritardo tra nodo n-esimo e n+1-esimo

$$\frac{\partial V_n}{\partial \tau} = D (V_n(\tau - \tau_d) - 2V_n(\tau) - V_n(\tau + \tau_d)) + F(V_n(\tau))$$

τ_d piccolo

Taylor:

$$D \tau_d^2 V_n''(\tau) - V_n' + F(V_n) = 0$$

EQ2 BISTABILE CONTINUA
 $U'' - CU' + F(U) = 0$

Prendendo:

$$\begin{cases} \tau = \tau' \sqrt{D \tau_d^2} \\ \frac{d^2 V_n}{d\tau^2} = \frac{1}{D \tau_d^2} \frac{d^2 V_n}{d\tau'^2} \end{cases} \rightarrow$$

Sostituiamo nell'eq2 e troviamo:

$$V_n' - \frac{V_n}{\sqrt{D \tau_d^2}} + F(V_n) = 0$$



EQUAZIONE DI TITE-NAGUMO

(55)

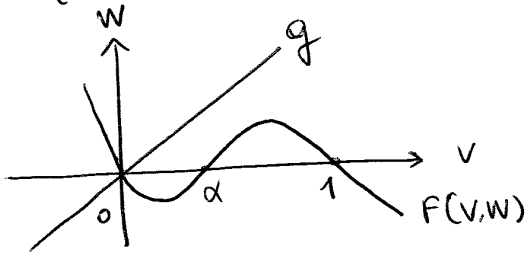
$$\begin{cases} \epsilon V_t = \epsilon^2 V_{xx} + f(V, w) \\ w_t = g(V, w) \end{cases}$$

ϵ = numero piccolo, > 0

ϵ^2 = coeff. di diffusione

Spazio e Tempo sono riscalandi x mettere in evidenza ϵ ed indicare v come variabile veloce invece w è lento.

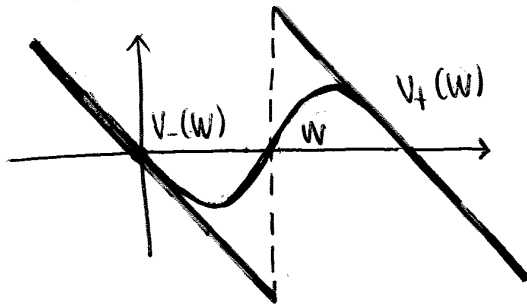
↳ RECOVERY VARIABLE perché causa il ritardo allo steady state.



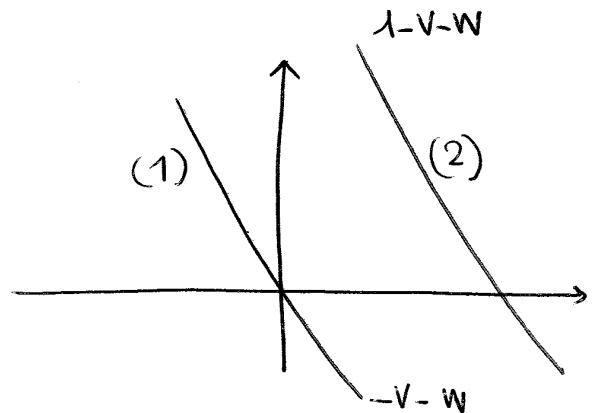
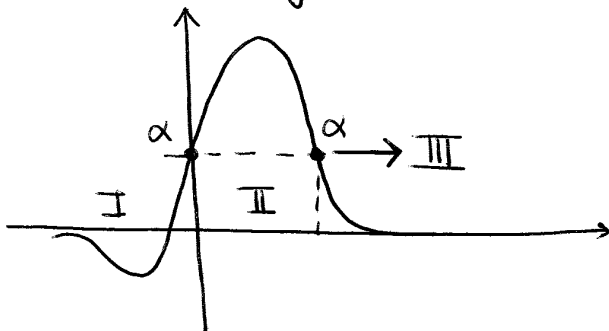
Posso studiarlo in due modi:

1. perturbazioni singolari
2. Soluz. analitica approssimando con fnz lineari a tratti

2. f in modo che la sua isocline possa essere approssimata con delle rette:



Soluz con Travelling pulse:



I, III
$$\begin{cases} \epsilon V_t = \epsilon^2 V_{xx} - v - w \\ w_t = -v \end{cases} \quad (1)$$

II
$$\begin{cases} \epsilon V_t = \epsilon^2 V_{xx} + 1 - v - w \\ w_t = -v \end{cases} \quad (2)$$

Mettiamo una travelling solution: $U(x - ct)$

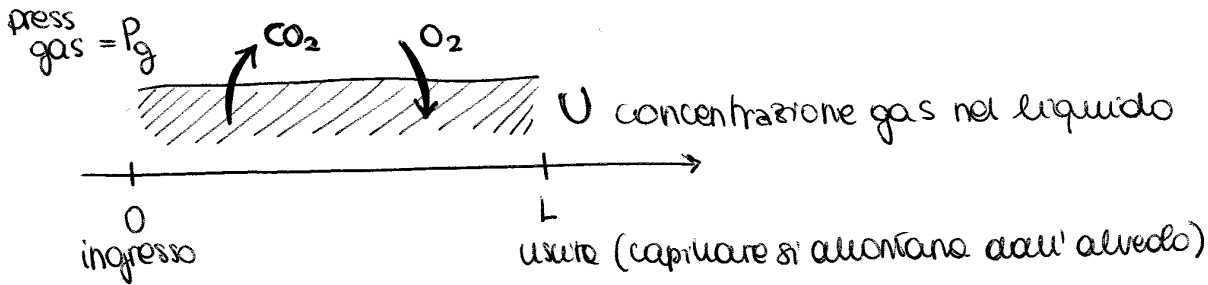
otteniamo:
$$\begin{cases} \epsilon^2 V'' + c \epsilon V' - v - w = 0 \\ c w' + v = 0 \end{cases}$$

Soluz che ci interessa: $V = A e^{\lambda x}$ $W = B e^{\lambda x}$ sostituendo queste espressioni \rightarrow

RESPIRAZIONE



• TRASPORTO CAPILLARI - ALVEOLI



$$U = \sigma_g P_g$$

σ_g = solubilità
 U = concentrazione del gas nel liquido

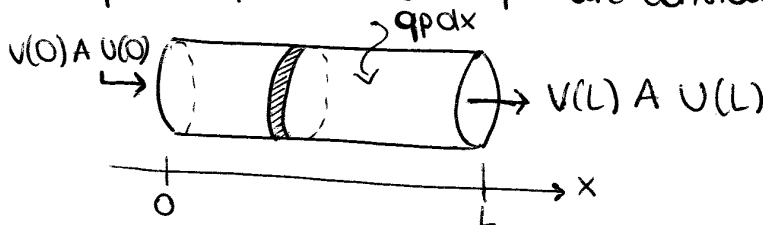
Il flusso di gas attraverso la membrana è semplicemente modellato come linealmente proporzionale alla differenza delle pressioni parziali:

$$q = D_s \left(P_g - \frac{U}{\sigma_g} \right)$$

O_2 e CO_2 si dissolvono nel gas ad una certa $[U]$ in modo uniforme su tutta la superficie capillare.

q = flusso (\sim corrente)
 Δp = diff. press ($\sim \Delta U$)
 D_s = surface diffusion constant
 P_g = cost

Consideriamo un segmento di capillare di lunghezza L con una sez. costante A e perimetro p . Introduciamo un'eqz che descrive la variazione nel tempo del totale di gas accumulati contenuti nei capillari al tempo t . Finché la massa si conserva, questa quantità deve essere uguale al flusso della rete per la porzione di capillare considerata:



$v(0) / v(L) =$ velocità del fluido incompressibile assunto cost.

$$\frac{d}{dt} \int_0^L U dx A = \underbrace{v(0) \cdot A \cdot U(0)}_{\text{quanto gas entra}} - \underbrace{v(L) \cdot A \cdot U(L)}_{\text{quanto gas esce}} + \underbrace{p \int q dx}_{\text{integro il flusso}}$$

conservazione della massa

Consideriamo $L \ll l$, u e q continue

$$A \frac{dU}{dt} L = A [v(0) u(0) - v(L) u(L)] + p q L$$

$$A \frac{du}{dt} = \frac{A [v(0) u(0) - v(L) u(L)]}{L} + p q$$

$$\lim_{L \rightarrow 0} A \frac{du}{dt} - p q = \lim_{L \rightarrow 0} \frac{A [v(0) u(0) - v(L) u(L)]}{L} = -A \frac{du}{dx} v \rightarrow$$

$$v(1+Kc)U_x = D_{CO_2} (\sigma_{CO_2} P_{CO_2} - U) \quad q = \frac{D_s}{\delta} (\sigma P_s - u) = \quad (59)$$

Flusso totale:

$$Q = p \int_0^L q dx = p \int_0^L D_s \left(P_{CO_2} - \frac{U}{\sigma_{CO_2}} \right) dx = \frac{A}{p} D_m (\sigma P_s - u)$$

Nell'integrale:

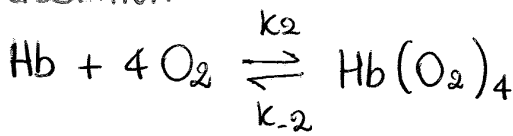
$$Q = p \int_0^L D_{CO_2} \frac{A}{p} (\sigma_{CO_2} P_{CO_2} - U) dx$$

$$Q = \int_0^L A D_{CO_2} (\sigma_{CO_2} P_{CO_2} - U) dx = \int_0^L v(1+Kc)U_x dx =$$

$$= A (1+Kc) v \Delta U$$

Termine di FACILITAZIONE: HCO_3^- funziona da buffer per mantenere $[CO_2]$ nel sangue cost.

● EMOGLOBINA



$[Hb] = z$ Reazione per l'assorbimento di ossigeno da parte dell'emoglobina.
 $[O_2] = w$
 $[Hb(O_2)_4] = y$

$$\begin{cases} a) v w_x = D_{O_2} (\sigma_{O_2} P_{O_2} - w) + 4k_{-2}y - 4k_2zw^4 \\ b) v z_x = k_{-2}y - k_2zw^4 \\ c) v y_x = -k_{-2}y + k_2zw^4 \end{cases} \quad (+)$$

$$k_{-2} + k_2 w^4 y = k_2 z w^4$$

$$y = \frac{k_2 z w^4}{k_{-2} + k_2 w^4}$$

$$v(z_x + y_x) = k_{-2}z/y - k_{-2}y/y - k_2zw^4/y + k_2zw^4/y$$

$$v(z_x + y_x) = 0$$

$$z_x + y_x = 0$$

$$z + y = z_0 \quad \text{Eqz di conservazione}$$

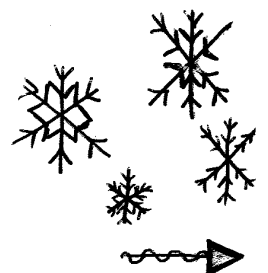
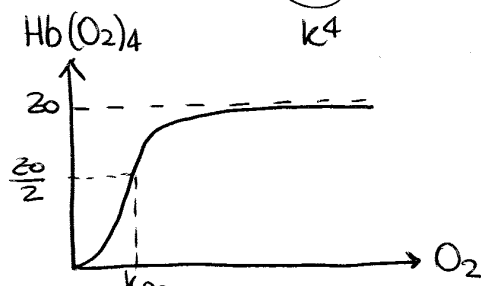
$$v(w_x + 4y_x) = D_{O_2} (\sigma_{O_2} P_{O_2} - w) \rightarrow \text{Sommando la prima e la terza eqz moltiplicate x 4, otteniamo qz}$$

$$k_{-2}y = k_2(z_0 - y)w^4 \rightarrow \text{in condiz stazionarie}$$

Quindi:

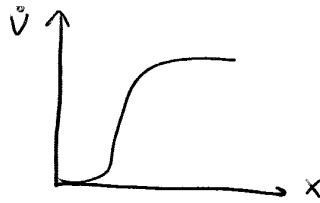
$$y = \frac{k_2 z_0 w^4}{k_{-2} + k_2 w^4} = z_0 \frac{w^4}{\frac{k_{-2}}{k_2} + w^4} = z_0 \frac{w^4}{k^4 + w^4} \quad \text{Equazione di Hill}$$

$$y = z_0 f(w)$$



\dot{V} ha una risposta monotona
Ho nuovamente la legge di Hill:

$$\dot{V}(x) = V_n \frac{x^n}{\theta^n + x^n}$$



(61)

Sostituiamo nell'eqz precedente:

$$\frac{dx}{dt} = \lambda - \alpha V_n x(t) \frac{x(t-\tau)^n}{\theta^n + x(t-\tau)^n}$$

Cambiamento di variabile:

$$\begin{cases} x = ky \\ t = \tau s \\ \tau = \tau \sigma \end{cases}$$

$$\frac{k dy}{\tau ds} = \lambda - \alpha V_n (ky) \frac{k^n y^n (s-\sigma)^n}{\theta^n + k^n y^n (s-\sigma)^n}$$

$$\frac{dy}{ds} = \underbrace{\frac{\tau \lambda}{k}}_{\beta} - \alpha \frac{\tau}{k} V_n \cdot ky(s) \frac{y(s-\sigma)^n}{1 + y(s-\sigma)^n}$$

$$\begin{aligned} k &= \theta^n \\ \tau &= \frac{1}{\alpha V_n} \end{aligned}$$

$$\frac{dy}{ds} = \beta - y(s) F(y(s-\sigma))$$

$$F(y) = \frac{y^n}{1 + y^n}$$

Soluz di equilibrio:

$$\beta = y^* F(y^*) \quad \frac{dy}{ds} = 0, \quad 0 = \beta - y^*(s) F(y^*)$$

Possiamo scrivere:

$$y = y^* + \underbrace{Y(s)}_{\text{perturbazione molto piccola (posso linearizzare)}}$$

Sostituendo:

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

Pertanto:

$$\frac{dY}{ds} = \cancel{\beta} - \cancel{y^* F(y^*)} - y^* F'(y^*) Y(s-\sigma) - \underbrace{Y(s) F(y^*)}_{\approx 0} - \underbrace{Y(s) F'(y^*) Y(s-\sigma)}_{\approx 0}$$

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

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

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

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

SOSTITUENDO MEMBRANO:

(63)

$$\boxed{(\rho \vec{v})_t + \nabla \rho \vec{v} \cdot \vec{v} = - \vec{\nabla} p + \mu \Delta \vec{v} + \rho \vec{g}} \quad \text{EQ2. NAVIER-STOKES}$$

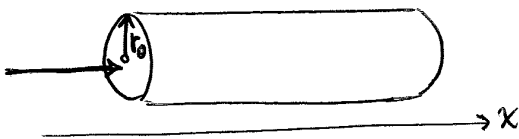
Approssimazioni:

$$\rho g = 0$$

$(\rho \vec{v})_t + \nabla \rho \vec{v} \cdot \vec{v} \Rightarrow$ termine inerziale trascurabile

$$\boxed{\mu \Delta \vec{v} = \nabla p}$$

La velocità del sangue è solo lungo una direzione x:



$$\vec{v} = u(r,t) \vec{i}$$

Non ho variabilità rispetto all'angolo

In coordinate cilindriche:

$$\mu \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial u}{\partial r} \right) = P_x$$

$$\mu \frac{\partial}{\partial r} r \frac{\partial u}{\partial r} = P_x r \quad \int dr$$

$$\mu r \frac{\partial u}{\partial r} = \int P_x r dr$$

$$\mu r \frac{\partial u}{\partial r} = \frac{1}{2} r^2 P_x + A, \quad \frac{1}{r}$$

$$\mu \frac{\partial u}{\partial r} = \frac{1}{2} r P_x + \frac{A}{r}, \quad \int dr$$

$$\mu u = \frac{1}{4} r^2 P_x + A \int \frac{1}{r} dr \quad \text{diverge in } \emptyset, \text{ quindi } A=0 \text{ perchè altrimenti non avrebbe senso}$$

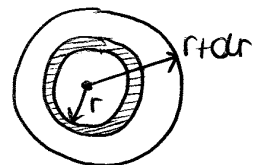
$$\mu u = \frac{1}{4} r^2 P_x + B$$

$$\text{BC: } u(r_0) = 0$$

$$\boxed{u = \frac{1}{4\mu} P_x (r^2 - r_0^2)}$$

$$\begin{cases} 0 = \frac{1}{4\mu} r_0^2 P_x + B \\ B = - \frac{1}{4\mu} r_0^2 P_x \end{cases}$$

Devo integrare su tutta la sezione del condotto:



$$Q = \int_0^{r_0} 2\pi r u(r) dr = 2\pi \frac{1}{4\mu} P_x \int_0^{r_0} (r^3 - r_0^2 r) dr = \frac{r_0^4 - r_0^4}{4} = \frac{\pi}{2\mu} P_x \left[\frac{r^4}{4} - \frac{r_0^2 r^2}{2} \right]_0^{r_0} = \frac{\pi}{2\mu} P_x \left[\frac{r_0^4}{4} - \frac{r_0^4}{2} \right] = \frac{\pi}{2\mu} P_x \left(- \frac{r_0^4}{4} \right) \rightarrow$$

$$(1 + \gamma P)^2 \approx 1 + 3\gamma P$$

Però:

$$Q = - \frac{A_0^2}{8\pi\mu L} \left(\frac{1 + 3\gamma P_2 - 1 - 3\gamma P_1}{3\gamma} \right)$$

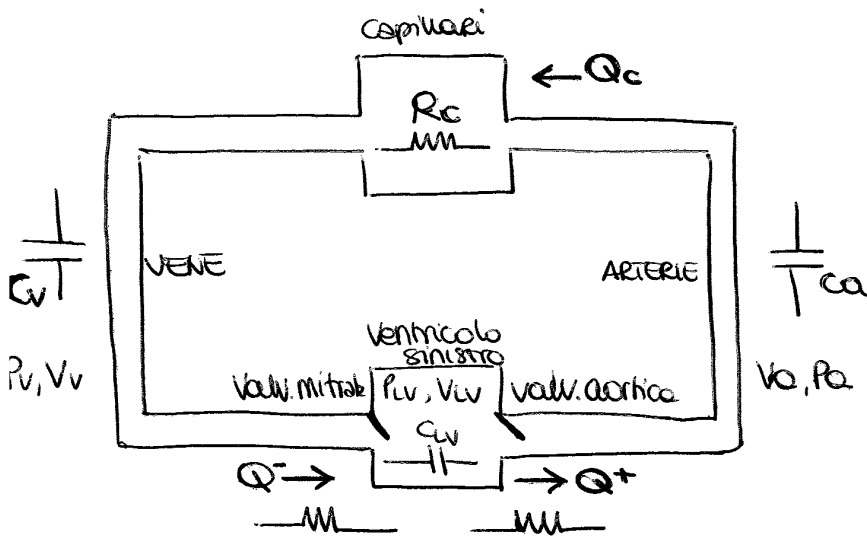
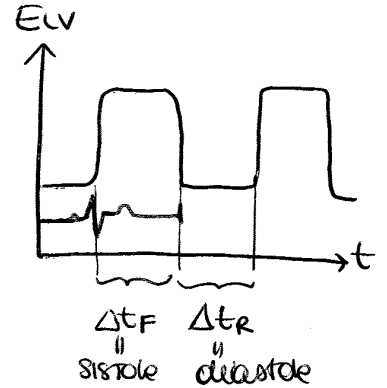
$$Q = - \frac{A_0^2}{8\pi\mu L} \Delta p$$

Otteniamo lo stesso risultato precedente per vari rigidi. La compliance fa aumentare il flusso perché ci sono termini addizionali per i vi.

3. MODELLO COMPARTIMENTALE

$$V_{LV} = V_0 + C_{LV} P_{LV} = V_0 + \frac{1}{E_{LV}} P_{LV}$$

\uparrow
 $C_{LV} = C_{LV}(t)$
 elastanza



- Valvole $\left\{ \begin{array}{l} \text{open: } p > 0 \\ \text{close: } p < 0 \end{array} \right.$
- $R_c \gg R_e, R_v$
- $C_v \gg C_e$

$$\begin{cases} Q_+ = \frac{1}{R_a} (P_{LV} - P_a)_+ \\ Q_- = \frac{1}{R_v} (P_v - P_{LV})_+ \end{cases}$$

Relazioni di chiusura

Solo se AORTA è aperta, $P_{LV} > P_a$
 Solo se MITRALE è aperta, $P_v > P_{LV}$

Avendo vari elastici i flussi sono \neq :

$$\begin{cases} C_a \frac{dP_a}{dt} = Q_+ - Q_c \\ C_v \frac{dP_v}{dt} = Q_c - Q_- \end{cases}$$

Eq differenziali che ci interessano per avere le pressioni nel tempo

Ventricolo:

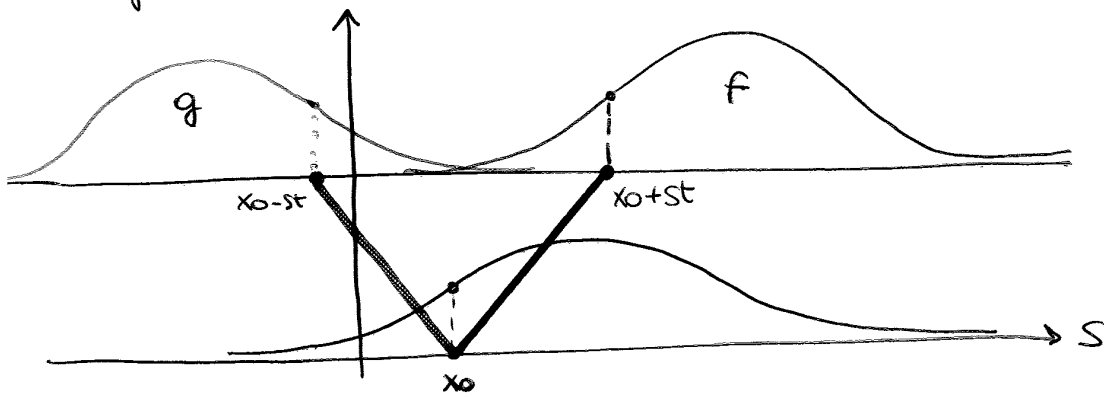
$$\frac{d}{dt} \left(\frac{P_{LV}}{E_{LV}} \right) = Q_- - Q_+$$

Flusso nei capillari

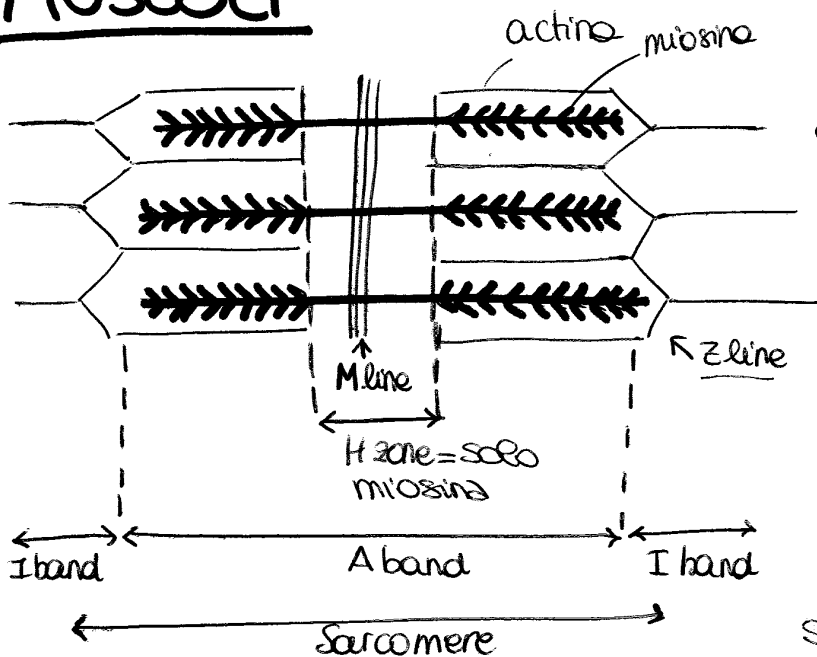
$$Q_c = \frac{1}{R_c} (P_a - P_v)$$

relazione di chiusura \rightarrow

Propagazione in un mezzo



MUSCOLI

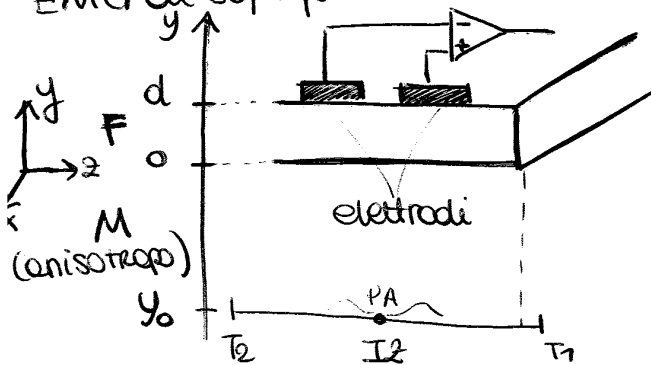


Fibre muscolari separate di sarcolemma. Il citoplasma delle cellule muscolari è chiamato sarcoplasma. Il reticolo sarcoplasmatico \equiv reticolo endoplasmatico incorporato i SARCO TUBOLI che contengono le MIO FIBRILLE.
 Successione di zone chiare e scure
 zone chiare: I-zone \rightarrow ACTINA
 zone scure: A-band \rightarrow MIOSINA
 la porzione di miofibrilla tra 2 successive Z-line è il SARCOMERO = unità di contrazione.

SLIDING FILAMENT THEORY: H-zone diminuisce. I filamenti di actina si avvicinano durante la contrazione.

① Modello elettrico: volume conduttore

EMG di superficie



Modello a strati piani

T_1, T_2 = tendini

F = fat

I_2 = zone di innervazione

Descrizione della relazione tra V ed I in un volume conduttore:

$\nabla \cdot \mathbf{J} = I$ \mathbf{J} = densità di corrente

$\mathbf{J} = \sigma \cdot \mathbf{E}$ σ = conducibilità

$\mathbf{E} = -\sigma \nabla \varphi$ φ = potenziale

Poisson: $-\nabla \cdot \sigma \nabla \varphi = I$ $\sigma(x) \Rightarrow$ non posso portare fuori dalle div. σ non è omogenea.

- Suppongo di avere un SINGOLO CARICO: potenziale quadrupolo cubico I in un mezzo conduttivo decade come $\frac{1}{r}$ dove r è la distanza (69)
- Suppongo una sorgente a DIPLO: abbiamo la differenza tra 2 impulsi vicini ($\Sigma=0$) che "guardandoli da lontano" è come se fossero lo stesso (distanze infinitesime e differenza \rightarrow derivata). Il dipolo decade come $\frac{1}{r^2}$.
- Suppongo un TRIPLO: derivata seconda "un po' sbilanciata". Il dipolo decade come $1/r^3$ perciò:
 - NEAR FIELD: i potenziali d'azione decadono velocemente ($1/r^3$) **TRIPLO**
 - FAR FIELD: i potenziali d'azione decadono lentamente ($1/r^2$) **DIPLO**

■ Da vicino li vedo

■ Da lontano li vedo

Risolviamo: $\varphi(x, y, z, t)$ devo trasformarlo con Fourier:

$$\hat{\varphi}(k_x, y, k_z, t) = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} \varphi(x, y, z, t) e^{jk_x x} e^{jk_z z} dx dz$$

Derivate seconde

$$\begin{cases} \partial_{yy} \hat{\varphi}_F = \underbrace{(k_x^2 + k_z^2)}_{k_y^2} \hat{\varphi}_F \\ \partial_{yy} \hat{\varphi}_M = \underbrace{(k_x^2 + (\sigma_L/\sigma_T)k_z^2)}_{k_{y2} = \text{ANISOTROPIA}} \hat{\varphi}_M - \hat{I}(k_x, y, k_z, t) \end{cases}$$

solo qui ho la dipendenza con il tempo
 $\left(\frac{\sigma_L}{\sigma_T} = \text{Rapporto di anisotropia} \right)$

Problema lineare con forzante \rightarrow Rix dell'impulso e forzante e faccio la convoluzione.

Voglio risolvere: $I = \delta(x) \delta(y-y_0) \delta(z)$ $\hat{I} = \delta(y-y_0)$ sin tempo invariante

$\xrightarrow{\text{CONVOLUZIONE}}$

RICAPITOLANDO:

$$\begin{cases} \sigma_F \Delta \varphi_F = 0, & 0 < y < d \\ \sigma_T (\partial_{xx} \varphi_M + \partial_{yy} \varphi_M) + \sigma_L \partial_{zz} \varphi_M = -\delta(x) \delta(y-y_0) \delta(z), & y < 0 \\ \frac{\partial \varphi_F}{\partial y} \Big|_d = 0 \\ \varphi_F \Big|_{0^+} = \varphi_M \Big|_{0^-} \\ \sigma_F \frac{\partial \varphi_F}{\partial x} \Big|_{y=0^+} = \sigma_M \frac{\partial \varphi_M}{\partial x} \Big|_{y=0^-} \end{cases} \rightarrow$$

2) DINAMICA DEL CALCO

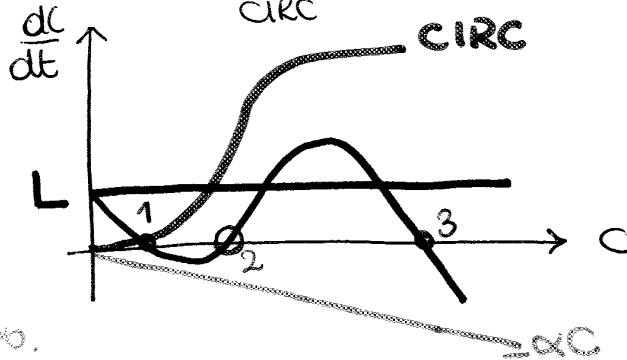
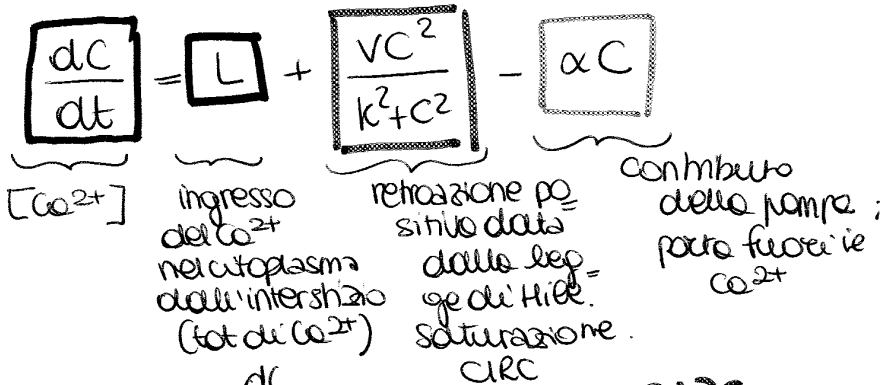
(71)

$$[Ca^{2+}]_i \approx 0,1 \mu M$$

$$[Ca^{2+}]_e \approx 1 mM$$

$\uparrow [Ca^{2+}] \rightarrow$ feedback positivo che causa un ulteriore aumento di rilascio del calcio dalle cells muscolari che lo immagazzinano
 \downarrow CIRC = calcium induced calcium release

Modello : accoppiamento elettomeccanico :



CURVA SOMMA :

\sim curve cubiche delle isodrone.

1. C è bassa
- 1 e 2 si avvicinano fino a coincidere man mano che $\uparrow L$

$\downarrow \uparrow [Ca^{2+}]$
 \downarrow non è finto.

TWO-POOL MODEL

2 variabili di stato :
 C = concentra Ca^{2+} nel citoplasma
 C_s = concentra Ca^{2+} nel reticolo sarcoplasmatico

$$\begin{cases} \frac{dC}{dt} = r - kC - f(C, C_s) \\ \frac{dC_s}{dt} = f(C, C_s) \end{cases}$$

r = flusso steady di Ca^{2+} nel fluido intracellulare. Sorgente esterna ($\approx L$)

$-kC$ = velocità alla quale Ca^{2+} è pompato fuore dal citoplasma.

$f(C, C_s)$ = funzione non lineare che rappresenta il flusso dal citoplasma al retic. sarcop.

$$F(C, C_s) = J_{uptake} - J_{release} - \alpha C_s$$

$J_{uptake} = \frac{v_1 C^n}{k_1^n + C^n}$: velocità alla quale gli ioni calcio sono trasferiti dal citoplasma al reticolo sarcoplasmatico.

$J_{release} = \frac{v_2 C^m}{k_2^m + C^m} \cdot \frac{C_s^k}{k_3^k + C_s^k}$: primo termine è legato al CIRC, il secondo indice quanto calcio c'è nel reticolo.

$k_3 C_s \Rightarrow$ loss term

Supponiamo di applicare una forza isocinetica + isometrica:

(73)

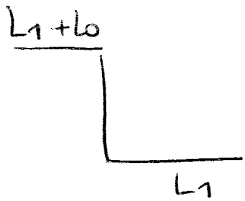
$$\frac{dp}{dt} = \alpha \left[u + b \frac{p_0 - p}{p+a} \right]$$

La soluz è analoga alla precedente

Modello di Hill non funzione:



$$L = L_1 + L_0 - L_0 H(t) \quad \frac{dp}{dt} = \alpha \left[\frac{dl}{dt} + b \frac{p - p_0}{p+a} \right] \quad [H(t) = \text{Heaviside step function}]$$



derivando: $\delta(t)$

$$\frac{dp}{dt} = \alpha \left[-L_0 \delta(t) + b \frac{p - p_0}{p+a} \right]$$

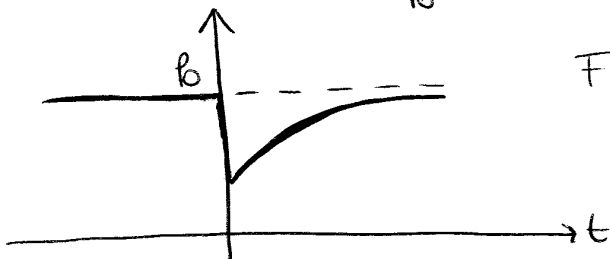
Integro in un intorno di zero (dove $\delta(t) \neq 0$):

$$\int_{-e}^e \frac{dp}{dt} dt = \int_{-e}^e \left(-\alpha L_0 \delta(t) + b \frac{p - p_0}{p+a} \right) dt$$

$p(e) - (p(-e))$ $-\alpha L_0$

$$p(0+) = p(0-) - \alpha L_0$$

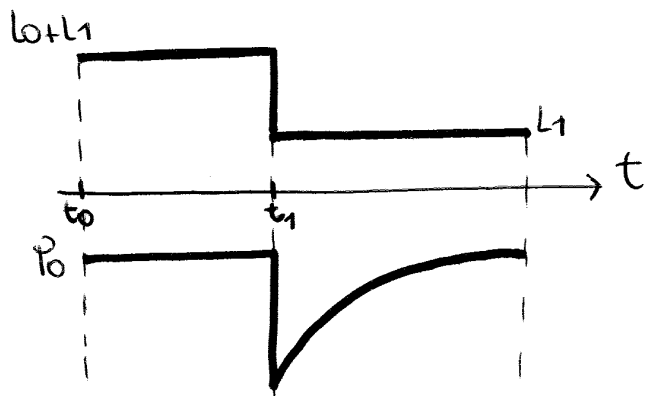
Stesso problema iniziale, ma parto da $p_0 - \alpha L_0$



Fittato con dati sperimentali non funzione.

Perciò otteniamo:

$$\begin{cases} \frac{dp}{dt} = \alpha b \frac{p_0 - p}{p+a} \\ p(0+) = p_0 - \alpha L_0 \end{cases}$$



④ HUXLEY CROSS-BRIDGE MODEL

Le teste di miosina sono attaccate ai filamenti di actina nel punto di equilibrio, nel quale non sono stressate e non è applicata nessuna forza.

x = posizione alla quale il cross bridge è legato.



SANGUE

(75)

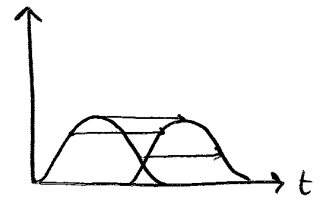
$n(t,x)$ numero di RBC al tempo t che sono x vecchie.
Vogliamo ottenere una relazione che legghi il tempo con l'età:

$$\boxed{n_t + n_x = 0} \quad n(t,x) = n_0(x-t)$$

La soluz è del tipo travelling wave:

Vogliamo determinare la curva lungo la quale l'eqz diventa una ODE:

$$\Gamma(s) : \begin{pmatrix} x(s) \\ s \end{pmatrix}, \quad s = \text{parametro}$$



Metodo delle caratteristiche: lungo le linee caratteristiche ottengo eqz ordinarie dalle differenziali.

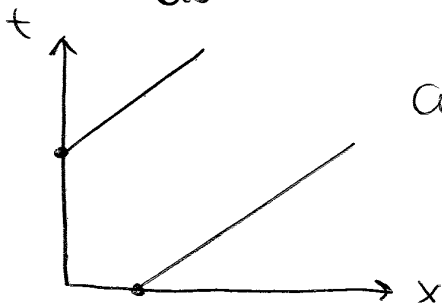
Eqz ordinaria: $\frac{dn}{ds} \quad n(t(s), x(s)) = n(s)$

$$\frac{dn}{ds} = \frac{\partial n}{\partial t} \left\{ \frac{dt}{ds} \right\} + \frac{\partial n}{\partial x} \left\{ \frac{dx}{ds} \right\}$$

devono essere uguali ai termini che moltiplicano $n_t + n_x = 0$, ovvero 1.

$$\frac{dt}{ds} = 1, \quad \frac{dx}{ds} = 1 \quad \rightarrow \quad \boxed{\frac{dn}{ds} = 0}$$

Perciò il numero di RBC è una costante lungo le curve caratteristiche.



Curve caratteristiche

Ora supponiamo che RBC quando invecchiano muoiano in una certa %

$$\boxed{n_t + n_x = -\beta n}$$

$-\beta =$ velocità di morte

$\beta = \beta(x)$ ma noi l'assumiamo cost

Inoltre nessun RBC può sopravvivere oltre $X =$ lifetime max ≈ 120 giorni se $-\beta n$ non basta. perciò il mio dominio è $[0, X]$. perciò il numero totale di RBC in circolazione è:

$$N(t) = \int_0^X n(x,t) dx$$

Adesso supponiamo che la produzione di RBC sia controllata dal numero totale N e che una volta che le colla si sono formate nelle ossa...