

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI  
BOLOGNA

---

FACOLTÀ DI SCIENZE MATEMATICHE, FISICHE E NATURALI  
Corso di Laurea Triennale in Matematica

## OSCILLATORI BIOLOGICI

*Tesi di Laurea in :*

**Biomatematica**

**Relatore:**

*Chiar.mo Prof. Vettori Carla*

**Presentata da:**

*Monti Arianna*

**Sessione II**

**Anno Accademico 2009-2010**



*A chi mi ha sempre voluto bene...*



# Indice

<b>Introduzione</b>	<b>iii</b>
<b>1 Nozioni di base per lo studio di modelli di oscillatori</b>	<b>1</b>
1.1 Fondamenti matematici per l'esistenza di oscillatori . . . . .	1
1.1.1 La teoria di Poincarè-Bendixson . . . . .	2
1.1.2 Il teorema di biforcazione di Hopf . . . . .	5
1.2 Oscillatori e switches per due o più specie . . . . .	6
1.3 Sistemi di Feedback . . . . .	13
<b>2 Modelli specifici di oscillatori</b>	<b>19</b>
2.1 Modello di Sel'kov per la glicolisi . . . . .	20
2.2 Modello di Goodwin . . . . .	28
<b>Bibliografia</b>	<b>31</b>



# Introduzione

In biologia l'approccio usuale è di porre l'attenzione alle caratteristiche degli organismi che si stanno studiando, focalizzandosi sulle differenze piuttosto che sulle analogie e cercando di descrivere e caratterizzare con la massima precisione i sistemi in esame. Questo tipo di approccio, però, non sempre consente la possibilità di effettuare generalizzazioni tanto vaste della biologia.

Ad esempio, negli scorsi decenni, si è affermato un paradigma fortemente riduzionista, della ricerca del 'gene responsabile', volta allo studio delle complesse interazioni fra il gene e l'ambiente. A questa tendenza genocentrica si è opposta la cosiddetta biologia sistemica (*systems biology*). Essa vuole mostrare l'interazione fra geni, i diversi sottosistemi biologici e l'ambiente. A questo tipo di approccio, però, è marginale la caratteristica di astrazione, che porterebbe alla ricerca di 'proprietà generali'<sup>1</sup> degli esseri viventi.

Nel Capitolo I di questa tesi si analizzano i fondamenti matematici per lo studio dei cosiddetti 'processi oscillatori', processi biologici che si ripetono nel tempo ad intervalli che vanno da pochi secondi, a ore, a giorni e persino settimane. Nel Capitolo II si considerano alcuni esempi importanti di oscillatori: la *glicolisi*, il processo che scompone il glucosio per fornire energia per il metabolismo cellulare. Dal punto di vista biologico, la glicolisi è la prima fase della disintegrazione metabolica del glucosio, nella quale una

---

<sup>1</sup>Si tratta di un'abbreviazione del concetto di 'proprietà comuni ad un'ampia classe di sistemi.'

molecola di glucosio si scinde in due molecole di acido lattico. Viene quindi studiato in maniera approfondita tale processo attraverso l'analisi del modello semplificato di Sel'kov. Un secondo modello di oscillatore è quello descritto dall'americano Goodwin. Tale modello di oscillatore a feedback negativo descrive piuttosto bene il presunto meccanismo molecolare del ritmo circadiano di *Neurospora* e *Drosophila*, ed ha applicazioni in altri campi.

# Capitolo 1

## Nozioni di base per lo studio di modelli di oscillatori

### 1.1 Fondamenti matematici per l'esistenza di oscillatori

Nel mondo biologico, gli oscillatori si riscontrano spesso in meccanismi retti da reazioni biochimiche. Questo è il motivo per cui le variabili in gioco sono le concentrazioni delle sostanze che intervengono. Indichiamo con  $\mathbf{u}(t)$  il vettore delle concentrazioni e con  $\mathbf{f}$  la funzione che descrive la reazione cinetica e caratterizza i meccanismi degli oscillatori biologici. Con tali notazioni, allora, notiamo che i modelli di oscillatori sono retti in molti casi da sistemi di equazioni differenziali ordinarie della seguente forma :

$$\frac{d\mathbf{u}}{dt} = \mathbf{f}(\mathbf{u}), \quad (1.1)$$

$$\forall \mathbf{u} \in \mathcal{D} \subset \mathbb{R}^n, f(\mathbf{u}) \in C^1(\mathcal{D}).$$

Sono stati fatti molti studi sugli oscillatori biologici, ma la maggior parte di questi non è stato rilevante per i modelli biologici reali. Nonostante ciò,

Howard<sup>1</sup> (1979) ha fornito un importante apporto allo studio di tali sistemi dal punto di vista matematico. Lo studio dei modelli di oscillatori è indirizzato a ricercare le soluzioni periodiche di (1.1), cioè tali che:

$$\mathbf{u}(t + T) = \mathbf{u}(t), \quad (1.2)$$

dove  $T$  è il periodo.

I modelli biologici realistici, qualitativi e quantitativi sono tali che le relative equazioni differenziali coinvolgono parametri, genericamente indicati con  $\mu$ . Da ciò segue che il comportamento delle soluzioni  $\mathbf{u}(t; \mu)$  varia in base alla scelta dei suddetti parametri. Generalmente le soluzioni all'equilibrio di (1.1), cioè le soluzioni di  $\mathbf{f}(\mathbf{u}) = 0$ , sono globalmente stabili solo per precisi valori di  $\mu$ , e sono instabili appena  $\mu$  oltrepassa un valore critico,  $\mu_c$ , detto *punto di biforcazione*. Quando il modello coinvolge soltanto due variabili, allora l'analisi di (1.1) può essere completamente effettuata nel 'piano delle fasi'. Per quanto riguarda l'esistenza di soluzioni periodiche o ciclo limite, vale la Teoria di Poincarè-Bendixson. Per i sistemi di ordine superiore, invece, la teoria a disposizione non è certamente completa: un importante risultato è il Teorema di biforcazione di Hopf.

### 1.1.1 La teoria di Poincarè-Bendixson

Consideriamo il sistema di equazioni differenziali ordinarie:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = f(x, y) \\ \frac{dy}{dt} = g(x, y) \end{cases} \quad (1.3)$$

---

<sup>1</sup>L.N. Howard. Nonlinear oscillations. *Amer. Math. Soc. Lect. Notes in Appl. Math.*, 17:1-67, 1979.

Riportiamo qualche notazione che verrà utilizzata in seguito:

$\Gamma(X_0, t)$  : traiettoria partendo da un tempo  $t = 0$  e condizioni iniziali  $(x(0), y(0)) = X_0$ .

$\Gamma^+(X_0, t)$  : restrizione di  $\Gamma(X_0, t)$  per  $t > 0$ .

$\omega(X_0)$  : insieme omega limite del punto  $X_0$ , insieme di tutti i punti ai quali  $\Gamma(X_0, t)$  tende per  $t \rightarrow \infty$

$\alpha(X_0)$  : insieme alfa limite del punto  $X_0$ , insieme di tutti i punti ai quali  $\Gamma(X_0, t)$  tende per  $t \rightarrow -\infty$

**Teorema 1.1.1** (Teorema di Poincarè-Bendixson). *Sia  $\Gamma^+(X_0, t)$  un'orbita positiva di (1.3) che rimane confinata in una regione di piano chiusa e limitata. Supponiamo che l'insieme  $\omega(X_0)$  non contenga alcun punto di equilibrio. Allora, una delle condizioni seguenti risulta verificata:*

1.  $\Gamma^+(X_0, t)$  è un'orbita periodica (E così  $\Gamma^+(X_0, t) = \omega(X_0)$ ); oppure
2.  $\omega(X_0)$  è un'orbita periodica

Una delle applicazioni più importanti è la cosiddetta **'tricotomia di Poincarè-Bendixson'**: se una traiettoria nel piano è limitata, allora tende o all'equilibrio, o ad un'orbita periodica ('ciclo limite'), o a un insieme finito di punti di equilibrio connesso da traiettorie. Più precisamente:

**Teorema 1.1.2** (Tricotomia di Poincarè-Bendixson). *Sia  $\Gamma^+(X_0, t)$  un'orbita positiva di (1.3) tale che rimanga confinata in una regione chiusa e limitata  $B$  di piano. Supponiamo che  $B$  contenga solo un numero finito di punti di equilibrio. Allora l'insieme  $\omega(X_0)$  tende a una delle seguenti forme:*

1.  $\omega(X_0)$  tende all'equilibrio.
2.  $\omega(X_0)$  tende a un ciclo limite.

3.  $\omega(X_0)$  contiene un numero finito di punti di equilibrio e un insieme di traiettorie  $\Gamma_i$  dei quali gli insiemi alfa limite e omega limite consistono in uno di questi punti di equilibrio per ogni traiettoria  $\Gamma_i$ .

Ci sono alcuni criteri di esistenza e non-esistenza di cicli limite. Riportiamone un paio :

**Criterio 1.1.3** (Esistenza di cicli limite). *Consideriamo il campo  $\mathbf{F}(x, y) = (f(x, y), g(x, y))$  del sistema (1.3). Sia  $B$  una regione limitata di piano, e assumiamo che il flusso di (1.3) non esca dalla regione ; per esempio, che*

$$\mathbf{N}(x, y) \cdot \mathbf{F}(x, y) < 0$$

$\forall (x, y) \in \partial B$ , dove  $\mathbf{N}(x, y)$  è il vettore normale a  $B$  diretto verso l'esterno.

*Se  $B$  contiene o nessun punto di equilibrio, o solo un solo punto di equilibrio repulsivo, allora  $B$  contiene un ciclo limite.*

**Criterio 1.1.4** (Criterio di Poincarè: non-esistenza di un ciclo limite). *Se  $B$  è un dominio semplicemente connesso e se*

$$\operatorname{div} \mathbf{F} = \frac{\partial f}{\partial x} + \frac{\partial g}{\partial y}$$

*non è identicamente nulla e non cambia segno all'interno di  $B$ , allora non esistono cicli limite (cioè non esistono soluzioni periodiche) in  $B$ .*

### 1.1.2 Il teorema di biforcazione di Hopf

**Teorema 1.1.5** (Teorema di Hopf: caso bidimensionale). *Consideriamo un sistema di 2 equazioni nel parametro  $\mu$ .*

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = f(x, y; \mu) \\ \frac{dy}{dt} = g(x, y; \mu) \end{cases} \quad (1.4)$$

dove  $f$  e  $g$  sono funzioni continue e differenziabili nelle incognite  $x$  e  $y$  e nel parametro  $\mu$ . Supponiamo che per ogni valore di  $\mu$  il sistema ammetta un punto di equilibrio, il cui valore dipende da  $\mu$ , cioè,  $(\bar{x}(\mu), \bar{y}(\mu))$ . Consideriamo la matrice Jacobiana calcolata in tale punto di equilibrio. Assumiamo, inoltre, che gli autovalori di questa matrice siano  $\lambda(\mu) = a(\mu) \pm b(\mu)$ . Supponiamo, infine, che ci sia un valore  $\mu_c$ , chiamato **valore di biforcazione**, tale che  $a(\mu_c) = 0$  e  $b(\mu_c) \neq 0$  e tale che, quando  $\mu$  si avvicina a  $\mu_c$ , le parti reali degli autovalori cambiano segno ( $da/d\mu \neq 0$  per  $\mu = \mu_c$ ). Sotto tali ipotesi, si possono presentare le seguenti possibilità:

1. per  $\mu = \mu_c$  il punto di equilibrio  $(\bar{x}, \bar{y})$  è un centro e, come tale, è circondato da orbite chiuse concentriche;
2. per certi valori di  $\mu$  tali che  $\mu_c < \mu < c$  esiste una singola orbita chiusa (ciclo limite) che circonda  $(\bar{x}, \bar{y})$ . Al variare di  $\mu$ , il diametro dell'orbita varia in proporzione a  $\sqrt{|\mu - \mu_c|}$ . Non ci sono altre orbite chiuse vicino a  $(\bar{x}, \bar{y})$ . Dato che esiste un ciclo limite per valori  $\mu > \mu_c$ , questo fenomeno è noto come **'biforcazione supercritica'**.
3. Le stesse conclusioni tratte per il punto 2 valgono anche nel caso in cui  $d < \mu < \mu_c$ . In questo caso, però, si nota che il ciclo limite esiste per valori  $\mu$  inferiori a  $\mu_c$ ; questo fenomeno è noto come **'biforcazione subcritica'**.

**Teorema 1.1.6** (Teorema di Hopf: caso n-dimensionale). *Consideriamo un sistema di n equazioni in n variabili:*

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{F}(\mathbf{x}, \mu) \quad (1.5)$$

dove

$$\begin{aligned} \mathbf{x} &= (x_1, x_2, \dots, x_n), \\ \mathbf{F} &= (f_1(\mathbf{x}, \mu), f_2(\mathbf{x}, \mu), \dots, f_n(\mathbf{x}, \mu)), \end{aligned}$$

assumendo che  $f_i$  siano funzioni regolari nella variabile  $\mathbf{x}$  e nel parametro  $\mu$ . Se  $\bar{x}$  è un generico punto di equilibrio del sistema, linearizzando il sistema in  $\bar{x}$ , le radici del polinomio caratteristico sono gli  $n$  autovalori:

$$\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_{n-2}, a + bi, a - bi,$$

dove gli autovalori  $\lambda_1$  fino a  $\lambda_{n-2}$  hanno parte reale negativa e  $\lambda_{n-1}, \lambda_n$  (precisamente questi due) sono autovalori complessi coniugati che attraversano l'asse immaginario quando  $\mu$  assume un valore critico, allora il teorema dimostra l'esistenza di traiettorie chiuse (cicli limite).

## 1.2 Oscillatori e switches per due o più specie

I modelli di due specie che interagiscono l'una con l'altra possono mostrare oscillazioni periodiche con ciclo limite. Vediamo qualche risultato generale riguardante il carattere qualitativo delle reazioni cinetiche che possono mostrare tali soluzioni periodiche.

Consideriamo due specie  $u$  e  $v$  tali che per esse sussistano le seguenti equazioni:

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = f(u, v) \\ \frac{dv}{dt} = g(u, v) \end{cases} \quad (1.6)$$

dove certamente  $f$  e  $g$  non sono funzioni lineari. Le soluzioni all'equilibrio  $(u_0, v_0)$  sono date da

$$f(u_0, v_0) = g(u_0, v_0) = 0, \quad (1.7)$$

delle quali, però, sono da considerare solamente le soluzioni positive. Linearizzando il sistema (1.6) in  $(u_0, v_0)$  si ottiene

$$\begin{pmatrix} \frac{d(u - u_0)}{dt} \\ \frac{d(v - v_0)}{dt} \end{pmatrix} = \mathcal{A} \begin{pmatrix} u - u_0 \\ v - v_0 \end{pmatrix}, \quad \mathcal{A} = \begin{pmatrix} f_u & f_v \\ g_u & g_v \end{pmatrix}_{(u_0, v_0)}.$$

La stabilità di  $(u_0, v_0)$  è data dal segno della parte reale degli autovalori  $\lambda$  della matrice Jacobiana  $\mathcal{A}$ . Essi sono le radici del polinomio caratteristico, cioè:

$$\begin{aligned} \lambda^2 - (tr\mathcal{A})\lambda + |\mathcal{A}| &= 0. \\ \Rightarrow \lambda &= \frac{1}{2} \left\{ tr\mathcal{A} \pm \sqrt{(tr\mathcal{A})^2 - 4|\mathcal{A}|} \right\} \end{aligned} \quad (1.8)$$

Condizioni necessarie e sufficienti per la stabilità sono:

$$tr\mathcal{A} = f_u + g_v < 0 \quad , \quad |\mathcal{A}| = f_u g_v - f_v g_u > 0 \quad , \quad (1.9)$$

dove qui, e anche in seguito, le derivate parziali sono calcolate nel punto di equilibrio  $(u_0, v_0)$ . Dunque la validità di (1.9) è legata all'inclinazione delle nullcline nel punto di equilibrio. A tal proposito si osservi Figura 1.1

In un intorno dello stato di equilibrio  $\mathcal{S}(u_0, v_0)$ , nel piano delle fasi  $(u, v)$ , le nullcline  $f(u, v) = 0$ ,  $g(u, v) = 0$  possono localmente intersecarsi in molteplici modi, ad esempio come mostrato in Figura 1.1. Si nota che la figura (a)

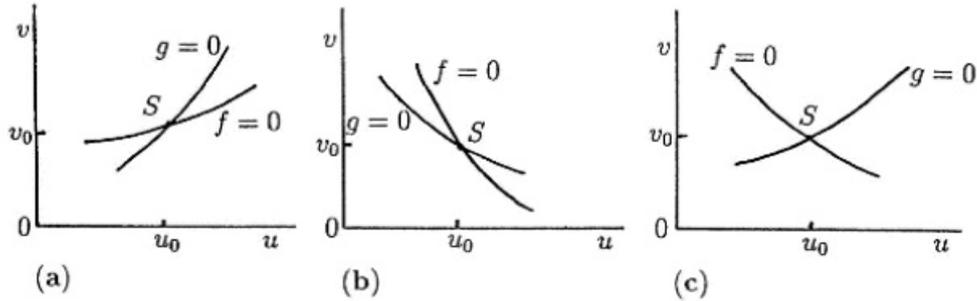


Figura 1.1: *Comportamento locale delle nullcline  $f = 0$  e  $g = 0$  nello stato di equilibrio  $S(u_0, v_0)$ .*

è qualitativamente equivalente alla (b): è semplicemente la (b) ruotata. Per quanto riguarda, invece, la figura (c), essa è del tutto differente dalle due precedenti.

Supponiamo ora che  $f(u, v)$  e  $g(u, v)$  siano tali che la (1.6) abbia un flusso confinato in una regione B nel primo quadrante (il quadrante positivo), che contiene un punto di equilibrio. Allora, per il teorema di Poincarè-Bendixson, possono esistere soluzioni periodiche con ciclo limite se  $(u_0, v_0)$  è un nodo o un fuoco instabile, ma non se è un punto di sella. Condizioni necessarie e sufficienti per l'esistenza di un nodo o fuoco instabile sono

$$\text{tr}\mathcal{A} > 0, \quad |\mathcal{A}| > 0 \quad (1.10)$$

Inoltre

$$(\text{tr}\mathcal{A})^2 \begin{cases} > 4|\mathcal{A}| \\ < 4|\mathcal{A}| \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} \text{nodo} \\ \text{fuoco} \end{cases} \text{ INSTABILE.}$$

Consideriamo ora la figura (a). Nel punto di equilibrio  $(u_0, v_0)$  il gradiente  $\frac{dv}{du}$  risulta positivo, con

$$\begin{aligned} \left. \frac{dv}{du} \right]_{g=0} &> \left. \frac{dv}{du} \right]_{f=0}, \text{ quindi} \\ \left. \frac{dv}{du} \right]_{g=0} &= -\frac{g_u}{g_v} > \left. \frac{dv}{du} \right]_{f=0} = -\frac{f_u}{f_v} > 0 \\ \Rightarrow |\mathcal{A}| &= f_u g_v - f_v g_u > 0 \end{aligned}$$

considerando che  $f_v$  e  $g_v$  siano concordi. Come detto già in precedenza  $\frac{dv}{du} > 0$ . Questo implica che, in  $\mathcal{S}$ ,  $f_u$  e  $f_v$  hanno segni opposti, così come  $g_u$  e  $g_v$ . Ora, per la (1.8) deve risultare che  $\text{tr}\mathcal{A} > 0$ , ma questo avviene se e solo se una delle condizioni seguenti risulta verificata:

1.  $f_u$  e  $g_v$  hanno segno opposto
2.  $f_u$  e  $g_v$  sono entrambe positive

Quindi la matrice  $\mathcal{A}$  deve essere del tipo

$$\mathcal{A} = \begin{pmatrix} + & - \\ + & - \end{pmatrix} \quad \text{oppure} \quad \begin{pmatrix} - & + \\ - & + \end{pmatrix} \quad (1.11)$$

Come mostrato in precedenza  $|\mathcal{A}| > 0$ . Per poter procedere oltre, in riferimento a Figura 1.1, determiniamo i segni di  $f_u$ ,  $f_v$ ,  $g_u$ ,  $g_v$  nel punto di equilibrio. Si consideri la Figura 1.1(a): ci sono ben quattro possibilità, come mostrate in Figura 1.2. Analizzando i diversi casi, si giunge alla conclusione che la matrice  $\mathcal{A}$  può avere i seguenti segni:

$$\begin{aligned} \begin{pmatrix} - & + \\ + & - \end{pmatrix} & \circ \begin{pmatrix} - & + \\ - & + \end{pmatrix} & \circ \begin{pmatrix} + & - \\ + & - \end{pmatrix} & \circ \begin{pmatrix} + & - \\ - & + \end{pmatrix} & (1.12) \\ \text{(a)} & & \text{(b)} & & \text{(c)} & & \text{(d)} \end{aligned}$$

Per esempio, per ottenere il segno di  $f_u$  in  $\mathcal{S}$  in Figura 1.2 (a) si agisce nella maniera seguente: si nota che se ci si muove lungo una linea parallela all'asse  $u$  per  $\mathcal{S}$ ,  $f$  decresce, poichè  $f > 0$  per valori  $u < u_0$  e  $f < 0$  per valori

$u > u_0$ . Se ora paragoniamo queste possibili matrici dei segni con quelle della (1.11) notiamo che le uniche scelte possibili nella 1.12 sono la (b) e la (c). Per quanto riguarda il caso (d),  $|\mathcal{A}| < 0$ ; ciò permette di concludere che  $\mathcal{S}$  è un punto di sella (che è certamente instabile) e quindi, per il teorema di Poincarè-Bendixson, non esiste la possibilità di avere soluzioni periodiche in un intorno di  $\mathcal{S}$ .

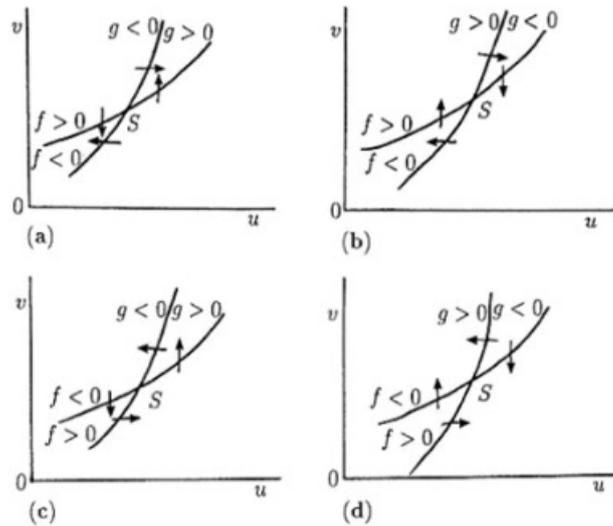


Figura 1.2: Possibili segni di  $f(u,v)$  e  $g(u,v)$ . Le frecce indicano, qualitativamente, le direzioni delle traiettorie tipiche nell'intorno di  $\mathcal{S}$ .

Consideriamo ora due tipici esempi che illustrano l'approccio qualitativo appena descritto. Supponiamo che esista un parametro  $\lambda$  tale che, in base ai valori che assume, le nullcline della (1.6) siano rappresentabili come in Figura 1.3. Per essere precisi scegliamo segni specifici per  $f$  e per  $g$  su entrambi i lati delle nullcline, come indicato. Notiamo che c'è un dominio limitato sul bordo del quale il vettore  $(du/dt, dv/dt)$  punta verso l'interno: tale dominio è indicato da  $ABCD$  in Figura 1.3 (a).

Ora consideriamo i casi in Figura 1.3. Figura 1.3 (a) è, dal punto di vista

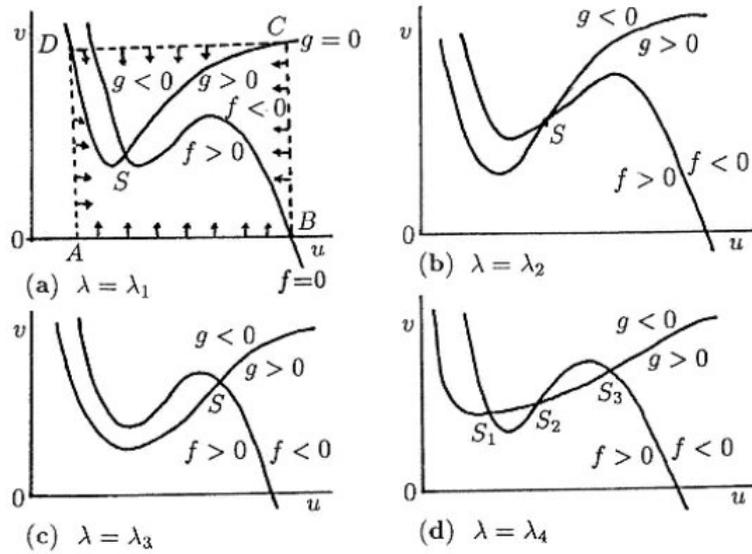


Figura 1.3: *Forma qualitativa delle nullcline per la (1.6) al variare del parametro  $\lambda : \lambda_1 \neq \lambda_2 \neq \lambda_3 \neq \lambda_4$ . C'è un dominio limitato per la (1.6): esso è, per esempio, il rettangolo ABCD, come indicato in (a).*

qualitativo, equivalente a Figura 1.1 (c). Così in un intorno di  $\mathcal{S}$

$$\left. \frac{dv}{du} \right|_{f=0} = -\frac{f_u}{f_v} < 0, \quad f_u < 0, \quad f_v < 0,$$

$$\left. \frac{dv}{du} \right|_{g=0} = -\frac{g_u}{g_v} > 0, \quad g_u > 0, \quad g_v < 0.$$

Quindi la matrice della stabilità  $\mathcal{A}$  ha come segni

$$\mathcal{A} = \begin{pmatrix} - & - \\ + & - \end{pmatrix} \Rightarrow \text{tr} \mathcal{A} < 0, \quad |\mathcal{A}| > 0 \quad (1.13)$$

che non corrisponde a nessun caso della (1.11) ; dalla (1.8),  $\text{Re} \lambda < 0$ , quindi lo stato di equilibrio in Figura 1.3 (a) è sempre stabile e non sono possibili soluzioni periodiche per la (1.6) in questo caso. Si nota che questo caso è esattamente lo stesso di quello in Figura 1.3 (c) e quindi si possono trarre

le medesime conclusioni. Da un'analisi del tutto analoga alla precedente otteniamo per la Figura 1.3 (b)

$$\mathcal{A} = \begin{pmatrix} + & - \\ + & - \end{pmatrix}$$

che è la stessa della (c) in (1.12), ed è anche uno dei possibili casi della (1.6) che potrebbe ammettere soluzioni periodiche.

Consideriamo ora la Figura 1.3 (d). Come si vede ci sono tre punti di equilibrio:  $\mathcal{S}_1$ ,  $\mathcal{S}_2$  e  $\mathcal{S}_3$ .  $\mathcal{S}_1$  ed  $\mathcal{S}_3$  sono posizionati nello stesso modo delle Figure 1.3 (a) e (c), quindi essi sono sempre linearmente asintoticamente stabili. Per quanto riguarda  $\mathcal{S}_2$  abbiamo

$$\begin{aligned} f_u > 0, \quad f_v < 0, \quad g_u > 0, \quad g_v < 0 \\ 0 < \left. \frac{dv}{du} \right|_{g=0} < \left. \frac{dv}{du} \right|_{f=0} &\Rightarrow 0 < -\frac{g_u}{g_v} < -\frac{f_u}{f_v} \\ \Rightarrow |\mathcal{A}| = f_u g_v - f_v g_u < 0 \end{aligned}$$

dunque il punto di equilibrio  $\mathcal{S}_2$  è un punto di sella; questo tipo di singolarità non ammette soluzioni periodiche per il teorema di Poincarè-Bendixson. Questo caso è quindi di considerevole importanza, come vedremo in seguito. Ricordiamo che in una situazione simile a quella in Figura 1.3 (a) e (c), se una perturbazione è sufficientemente grande le traiettorie di  $u$  e  $v$  possono essere molto ampie prima di ritornare allo stato di equilibrio.

Questo fenomeno è illustrato in Figura 1.4 (a) e (b).

Se ora ritorniamo al caso (d) di Figura 1.3 notiamo che  $\mathcal{S}_1$  e  $\mathcal{S}_3$  sono rispettivamente equivalenti a  $\mathcal{S}$  in Figura 1.4 (a) e (b). Notiamo in Figura 1.4 (c) che se perturbiamo  $(u, v)$  da  $\mathcal{S}_1$  a  $\mathcal{P}_1$ , la traiettoria della soluzione sarà qualitativamente come mostrata. Ora, al posto di ritornare in  $\mathcal{S}_1$ , la soluzione muove verso  $\mathcal{S}_3$ , il secondo punto di equilibrio stabile. In questo modo si genera uno 'switch' da  $\mathcal{S}_1$  a  $\mathcal{S}_3$ . Così, in modo del tutto analogo, può verificarsi uno switch da  $\mathcal{S}_3$  a  $\mathcal{S}_1$  attraverso, per esempio, una perturbazione

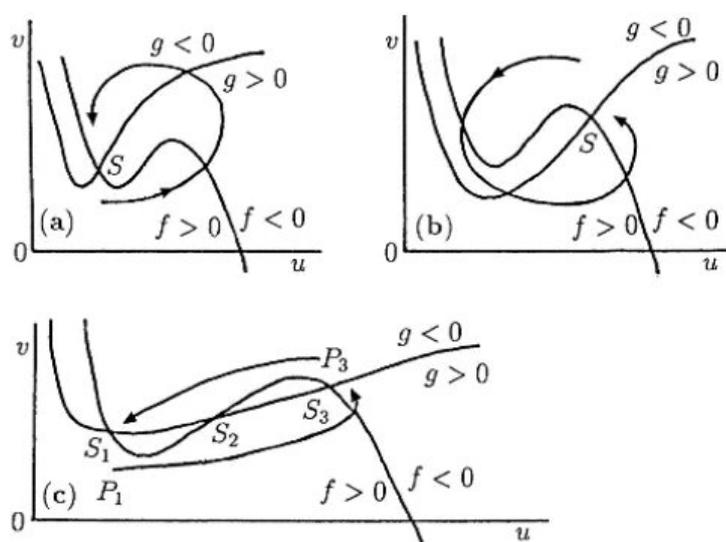


Figura 1.4: *Fenomeni di soglia per la (1.6). Nella (c) una perturbazione opportuna da uno stato di equilibrio linearmente stabile può causare un cambiamento permanente agli altri stati di equilibrio stabili.*

dallo stato di equilibrio  $\mathcal{S}_3$  a  $\mathcal{P}_3$ . E' anche possibile che un parametro nella funzione  $g$  possa essere variato in modo tale che la nullclina sia traslata verticalmente al crescere del parametro, ad esempio.

Riassumendo, è quindi chiaro che il comportamento qualitativo delle soluzioni può essere spesso dedotto da uno studio geometrico delle pendenze delle nullcline e del comportamento delle traiettorie nel piano delle fasi.

## 1.3 Sistemi di Feedback

E' risaputo che in un gran numero di colture cellulari alcuni enzimi coinvolti mostrano un periodico incremento nella loro attività durante la divisione cellulare, e questi riflettono cambiamenti periodici nel tasso della sintesi enzimatica. In ogni caso, i meccanismi di regolazione cellulare richiedono alcuni tipi di controllo a feedback. In natura, si intende per **retroazione** (a cui si preferisce solitamente il termine **feedback**) la capacità di un siste-

ma di autoregolarsi, tenendo conto degli effetti scaturiti dalla modificazione delle caratteristiche del sistema stesso. Nei sistemi biologici esistono normalmente due tipi di retroazione: feedback positivo e feedback negativo. La retroazione positiva tende ad accelerare un processo, mentre la retroazione negativa a rallentarlo. Il feedback negativo aiuta a mantenere la stabilità di un sistema, contrastando i cambiamenti dell'ambiente esterno. In questo senso, è strettamente collegato all'omeostasi, poichè contribuisce notevolmente al suo mantenimento. Il feedback positivo amplifica invece le possibilità di divergenza, di evoluzione: è un meccanismo che permette il cambiamento, la crescita, e dà al sistema la capacità di raggiungere nuovi livelli di equilibrio. A differenza di quelli positivi, i feedback negativi sono dei comuni meccanismi di controllo metabolico.

Il sistema che regola il livello di glucosio nel sangue è un esempio di sistema di controllo fisiologico con feedback negativo. Quando i livelli di glucosio nel plasma sono elevati, viene stimolata la secrezione di insulina. L'aumento del livello di insulina nel sangue facilita l'assorbimento di glucosio da parte dei tessuti, e porta quindi ad una diminuzione nella concentrazione del glucosio nel sangue, e in definitiva ad una riduzione nella produzione di insulina.

Come ulteriore esempio, si cita il processo di controllo della temperatura nel corpo umano (o più in generale di animali a sangue 'caldo'). La temperatura è controllata da una regione nel cervello chiamata *ipotalamo*. Il feedback all'ipotalamo avviene attraverso la circolazione del sangue, mentre il controllo avviene mediante opportuno aggiustamento nel ritmo di respirazione, del livello di zucchero nel sangue e della velocità di metabolismo.

Un esempio di feedback positivo è rappresentato dalla generazione del potenziale d'azione lungo l'assone dei neuroni. Una depolarizzazione di membrana iniziale, di piccole intensità, causa un aumento nella permeabilità al sodio che, a sua volta, determina un aumento della depolarizzazione della membrana.

Supponiamo di avere  $n$  sostanze con concentrazione  $u_1, \dots, u_n$ ; fra le sostanze si innesca una reazione a catena descritta dalle seguenti equazioni:

$$\begin{cases} \frac{du_1}{dt} = f(u_n) - k_1 u_1 \\ \frac{du_r}{dt} = u_{r-1} - k_r u_r \quad \text{per } r = 2, 3, \dots, n, \end{cases} \quad (1.14)$$

dove  $k_r > 0$  e, posto  $u = u_n$  per semplicità,  $f(u)$ , che è sempre positiva, è la funzione non-lineare di feedback. All'interno dei sistemi di feedback assumono molta importanza gli *attivatori* e *inibitori*, i primi sono sostanze che aggiunte a un catalizzatore ne aumentano l'attività, i secondi, invece, sono sostanze capaci di rallentare o arrestare reazioni indesiderate. A tal proposito notiamo che in questa reazione a cascata il termine  $-k_i u_i$  mi dice che ogni sostanza è inibitore di se stessa. In base alla monotonia della funzione  $f(u)$ , la (1.14) può essere un feedback positivo o negativo. Per essere più chiari, se

- $f'(u) > 0 \quad \forall u \in \mathcal{D}$ , cioè  $f(u)$  è crescente, allora (1.14) rappresenta un feedback positivo. In altri termini  $u_n$  è attivatore di  $u_1$ ;
- $f'(u) < 0 \quad \forall u \in \mathcal{D}$ , cioè  $f(u)$  è decrescente, allora (1.14) rappresenta un feedback negativo. In altri termini  $u_n$  è inibitore di  $u_1$ .

Le soluzioni di equilibrio di (1.14) sono date da

$$\begin{aligned} f(u_n) &= k_1 k_2 \cdots k_n u_n \\ u_{n-1} &= k_n u_n, \dots, \quad u_1 = k_2 k_3 \cdots k_n u_n \end{aligned} \quad (1.15)$$

la prima delle quali è facilmente analizzabile graficamente disegnando  $f(u)$  e notando le intersezioni con la retta  $k_1 k_2 \dots k_n u$ . Se  $f(u)$  è una funzione di feedback positivo allora sono possibili molteplici punti di equilibrio, mentre, se siamo in presenza di un feedback negativo allora c'è sempre e solo un unico punto di equilibrio.

**Esempio 1.1** (Studio di un particolare sistema di feedback). Sia dato il sistema di feedback retto dalle seguenti equazioni :

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = \frac{a}{b+v} - cu =: f(u, v) \\ \frac{dv}{dt} = du - ev =: g(u, v) \end{cases} \quad \text{con } a, b, c, d, e > 0$$

1. Determinare il punto di equilibrio,
2. Studiarne la stabilità,
3. Stabilire inoltre di che tipo di feedback si tratta.

Ricordiamo che i punti di equilibrio si trovano ponendo  $f(u, v) = 0$  e  $g(u, v) = 0$ . Quindi si ha

$$\frac{a}{b+v} = cu \tag{1.16}$$

$$du = ev \tag{1.17}$$

$$\Rightarrow \frac{a}{b+v} = \frac{cev}{d} = kv \quad \text{con } k = \frac{ce}{d}$$

$$\Rightarrow a = kv(b+v)$$

$$\Rightarrow kv^2 + kvb - a = 0$$

$$\Rightarrow \Delta = k^2b^2 + 4ak > 0$$

$$\Rightarrow \exists \text{ radici reali, una positiva e l'altra negativa.}$$

L'unico punto di equilibrio che abbia senso biologico è quello per cui  $v^* > 0$ . Si trova il punto di equilibrio  $\mathcal{S} = (u^*, v^*)$  in forma generica.

Per studiare la stabilità utilizziamo il metodo di linearizzazione, con lo studio di  $\text{tr}\mathcal{J}(\mathcal{S})^2$  e di  $\det \mathcal{J}(\mathcal{S})$ . Calcoliamo quindi inizialmente la matrice

---

<sup>2</sup> $\mathcal{J}(\mathcal{S})$  è la matrice jacobiana calcolata in  $\mathcal{S}$

Jacobiana e la successiva matrice dei segni.

$$\mathcal{J}(u, v) = \begin{pmatrix} -c & -\frac{a}{(b+v)^2} \\ d & -e \end{pmatrix} \longrightarrow \begin{pmatrix} - & - \\ + & - \end{pmatrix}$$

Notiamo immediatamente che  $\text{Tr}\mathcal{J}(\mathcal{S}) < 0$  e  $\text{Det}\mathcal{J}(\mathcal{S}) > 0$ , condizioni necessarie e sufficienti affinché  $\mathcal{S}$  sia un punto di equilibrio stabile.

Per scoprire il tipo di feedback basta studiare la derivata prima di  $f(v)$  e vedere se è positiva o negativa  $\forall v \in \mathcal{D}$ .

$$f(v) = \frac{a}{b+v} \longrightarrow f'(v) = -\frac{a}{(b+v)^2} < 0 \Rightarrow \textit{feedback negativo}$$



## Capitolo 2

# Modelli specifici di oscillatori

Le principali sostanze dalle quali le cellule ricavano energia sono l'ossigeno ( $O_2$ ) e le sostanze nutritive che provengono dagli alimenti: carboidrati, grassi e proteine. Nell'organismo umano, praticamente tutti i carboidrati sono convertiti in glucosio prima di giungere alla cellula, le proteine sono degradate ad amminoacidi e i grassi neutri ad acidi grassi. All'interno della cellula le sostanze nutritive reagiscono chimicamente con l'ossigeno sotto l'influenza di vari enzimi. L'energia liberata dalle sostanze nutritive viene utilizzata per formare adenosintrifosfato (*adenosine triphosphate*), ATP.

Il processo di estrarre energia utile dai legami chimici è detto **metabolismo**. Il metabolismo è un insieme di reazioni chimiche, che in genere comportano modificazioni energetiche, che avvengono negli organismi viventi e permettono loro di accrescersi e mantenersi in vita. Con *metabolic pathway* viene indicata la sequenza delle reazioni enzimatiche che hanno luogo nel trasferimento di energia chimica da una forma a un'altra.

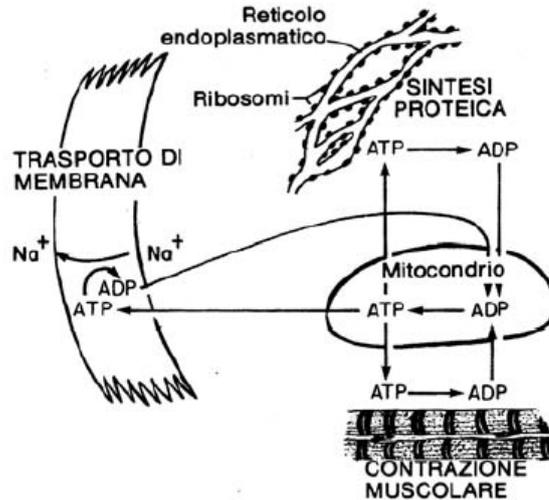
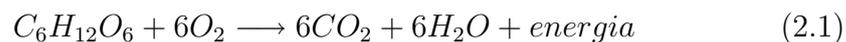


Figura 2.1: Utilizzazione dell'ATP per fornire energia per tre principali funzioni cellulari: trasporto di membrana, sintesi proteica, contrazione muscolare.

## 2.1 Modello di Sel'kov per la glicolisi

La glicolisi è un meccanismo molto complesso che regola la concentrazione di glucosio in un individuo. L'energia necessaria per effettuare il lavoro chimico è resa disponibile alla cellula tramite l'ossidazione del glucosio in anidride carbonica ( $\text{CO}_2$ ) e acqua ( $\text{H}_2\text{O}$ ). Una certa quantità di tale energia è dissipata per diffusione del calore, ma fortunatamente, un'altra quantità è memorizzata in legami chimici. In termini 'macroscopici' la reazione chimica corrispondente all'ossidazione del glucosio può essere scritta nel modo seguente:



ma, certamente, questa non è una reazione elementare. Infatti, essa 'riassume' una serie di reazioni enzimatiche elementari, con tre gruppi di reazioni principali: la *glicolisi* (glycolysis), il *ciclo di Krebs* (Krebs cycle) e il *sistema di trasporto elettronico* (electron transport, o cytochrome). In particolare,

la **glicolisi** coinvolge 11 reazioni elementari enzimatiche. Consideriamo un modello semplificato dei passi iniziali; i primi tre passi della glicolisi sono :

1. la fosforilazione (phosphorylation) del glucosio (glucose) a glucosio 6-fosfato (glucose 6-phosphate);
2. la isomerizzazione (isomerization) del glucosio 6-fosfato a fruttosio 6-fosfato (fructose 6-phosphate);
3. la fosforilazione del fruttosio 6-fosfato a fruttosio 1,6-bifosfato (fructose 1,6-biphosphate).

L'ultima reazione è catalizzata dall'enzima fosfofruttochinasi (phosphofruktokinase, PFK1). L'enzima PFK1 è un esempio di enzima allosterico (al-

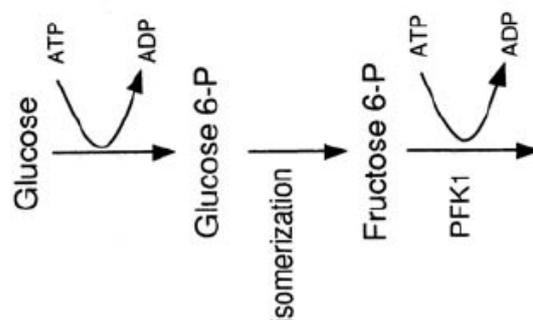


Figura 2.2: *Le prime tre reazioni nella glicolisi.*

lostericamente inibito dell'ATP). Gli enzimi allosterici sono quegli enzimi la cui attività può essere modificata dalla presenza di altre molecole (effettori allosterici) che si legano all'enzima in un sito diverso dal sito catalitico. Queste molecole sono dette attivatori o inibitori, rispettivamente se aumentano o diminuiscono l'efficacia dell'enzima a cui si legano.

Osserviamo che l'ATP è sia un substrato del PFK1, legandosi a un sito catalitico, che un inibitore allosterico, legandosi a un sito regolatore (regulatory site). L'inibizione dovuta all'ATP è rimossa dall'AMP (*adenosine*

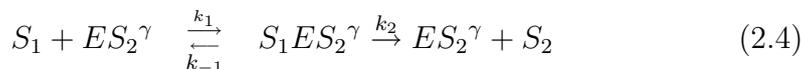
*monophosphate*), e allora l'attività del PFK1 aumenta al diminuire del rapporto di ATP e AMP. Come il PFK1 fosforilizza il fruttosio 6-P, l'ATP è convertito a ADP (*adenosine di phosphate*) e l'ADP, a sua volta, è riconvertito in ATP e AMP attraverso la reazione



che è catalizzata dall'enzima adenilatochinasi (adenylate kinase). Dal momento che, normalmente, vi è una piccola quantità di AMP nelle cellule, la conversione di ADP in ATP e AMP serve a diminuire significativamente il rapporto ATP/AMP, attivando quindi il PFK1. Questo è un esempio di *positive feedback loop*: più grande è l'attività del PFK1, più piccolo è il rapporto ATP/AMP, e allora aumenta ulteriormente l'attività del PFK1. Di particolare interesse è la possibilità che, in certe condizioni, l'attività della glicolisi abbia comportamento *oscillatorio*, o anche *caotico*. Un modello matematico che descrive tale comportamento è stato proposto da Sel'kov (1968), successivamente modificato da Goldbeter e Lefever (1972). Questo modello, però, 'cattura' solo il feedback positivo e non tiene conto del processo feedback negativo, messo in evidenza più recentemente. Lo schema di reazioni proposto da Sel'kov è il seguente: PFK1 (indicato con E) è attivato o disattivato a seguito di associazioni o dissociazioni con  $\gamma$  molecole di ADP (indicato con  $S_2$ )



e ATP (indicato con  $S_1$ ) può legarsi con una forma attivata di enzima per produrre ADP. Inoltre si suppone che  $S_1$  sia aggiunto con velocità stazionaria, mentre il prodotto  $S_2$  è rimosso irreversibilmente. Si ottiene quindi



Applicando la legge di massa-azione, si ha il seguente sistema differenziale

$$(s_1 = [S_1], s_2 = [S_2], e = [E], x_1 = [ES_2^\gamma], x_2 = [S_1ES_2^\gamma])$$

$$\frac{ds_1}{dt} = \nu_1 - k_1 s_1 x_1 + k_{-1} x_2 \quad (2.6)$$

$$\frac{ds_2}{dt} = k_2 x_2 - k_3 s_2^\gamma e + k_{-3} x_1 - \nu_2 s_2 \quad (2.7)$$

$$\frac{dx_1}{dt} = -k_1 s_1 x_1 + (k_{-1} + k_2) x_2 + k_3 s_2^\gamma e - k_{-3} x_1 \quad (2.8)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = k_1 s_1 x_1 - (k_{-1} + k_2) x_2 \quad (2.9)$$

$$\frac{de}{dt} = -k_3 e s_2^\gamma + k_{-3} x_1 \quad (2.10)$$

Il numero delle equazioni differenziali può essere ridotto tenendo presente che la quantità totale di enzima disponibile è conservata:  $e + x_1 + x_2 = e_0$ .

Possiamo, quindi, introdurre le seguenti variabili adimensionali

$$\sigma_1 = \frac{k_1 s_1}{k_2 + k_{-1}}, \quad \sigma_2 = \left( \frac{k_3}{k_{-3}} \right)^{\frac{1}{\gamma}} s_2, \quad u_1 = \frac{x_1}{e_0}, \quad u_2 = \frac{x_2}{e_0}, \quad t = \frac{k_2 + k_{-1}}{e_0 k_1 k_2} \tau \quad .$$

Si ottiene

$$\frac{d\sigma_1}{d\tau} = \nu - \frac{k_2 + k_{-1}}{k_2} u_1 \sigma_1 + \frac{k_{-1}}{k_2} u_2 \quad (2.11)$$

$$\frac{d\sigma_2}{d\tau} = \alpha \left[ u_2 - \frac{k_{-3}}{k_2} \sigma_2^\gamma (1 - u_1 - u_2) + \frac{k_{-3}}{k_2} u_1 \right] - \eta \sigma_2 \quad (2.12)$$

$$\epsilon \frac{du_1}{d\tau} = u_2 - \sigma_1 u_1 + \frac{k_{-3}}{k_2 + k_{-1}} [\sigma_2^\gamma (1 - u_1 - u_2) - u_1] \quad (2.13)$$

$$\epsilon \frac{du_2}{d\tau} = \sigma_1 u_1 - u_2 \quad (2.14)$$

dove

$$\epsilon = \frac{e_0 k_1 k_2}{(k_2 + k_{-1})^2}, \quad \nu = \frac{\nu_1}{k_2 e_0}, \quad \eta = \frac{\nu_2 (k_2 + k_{-1})}{k_1 k_2 e_0}, \quad \alpha = \frac{k_2 + k_{-1}}{k_1} \left( \frac{k_3}{k_{-3}} \right)^{\frac{1}{\gamma}}$$

Assumendo  $\epsilon \ll 1$  si ha che  $u_1, u_2$  sono variabili ‘fast’ e possono essere poste uguali ai valori quasi-stazionari

$$u_1 = \frac{\sigma_2^\gamma}{\sigma_2^\gamma \sigma_1 + \sigma_2^\gamma + 1}, \quad u_2 = \frac{\sigma_1 \sigma_2^\gamma}{\sigma_2^\gamma \sigma_1 + \sigma_2^\gamma + 1} = f(\sigma_1, \sigma_2)$$

e con questi valori l’evoluzione di  $\sigma_1, \sigma_2$  è descritta dal sistema differenziale

$$\frac{d\sigma_1}{d\tau} = \nu - f(\sigma_1, \sigma_2) \quad (2.15)$$

$$\frac{d\sigma_2}{d\tau} = \alpha f(\sigma_1, \sigma_2) - \eta \sigma_2 \quad (2.16)$$

L’obiettivo dell’analisi seguente è dimostrare che questo sistema di equazioni differenziali ammette soluzioni periodiche per opportuni valori dell’ ‘input’  $\nu$ . Innanzitutto osserviamo che, a causa della saturazione, la funzione  $f(\sigma_1, \sigma_2)$  è limitata ad 1. Così, se  $\nu > 1$ , le soluzioni delle equazioni differenziali non sarebbero limitate. Per questa ragione, allora, consideriamo solo  $0 < \nu < 1$ . Le nullcline corrispondenti sono date dalle equazioni

$$\sigma_1 = \frac{\nu}{1-\nu} \frac{1+\sigma_2^\gamma}{\sigma_2^\gamma} \quad \left( \frac{d\sigma_1}{d\tau} = 0 \right), \quad (2.17)$$

$$\sigma_1 = \frac{1+\sigma_2^\gamma}{\sigma_2^{\gamma-1}(p-\sigma_2)} \quad \left( \frac{d\sigma_2}{d\tau} = 0 \right), \quad (2.18)$$

dove  $p = \frac{\alpha}{\eta}$ . Queste due nullcline sono mostrate in Figura 2.3: l’una è rappresentata dalla linea punteggiata, l’altra dalla linea tratteggiata.

La soluzione all’equilibrio è unica e soddisfa

$$\sigma_2 = p\nu, \quad (2.19)$$

$$\sigma_1 = \frac{\nu(1+\sigma_2^\gamma)}{(1-\nu)\sigma_2^\gamma} \quad (2.20)$$

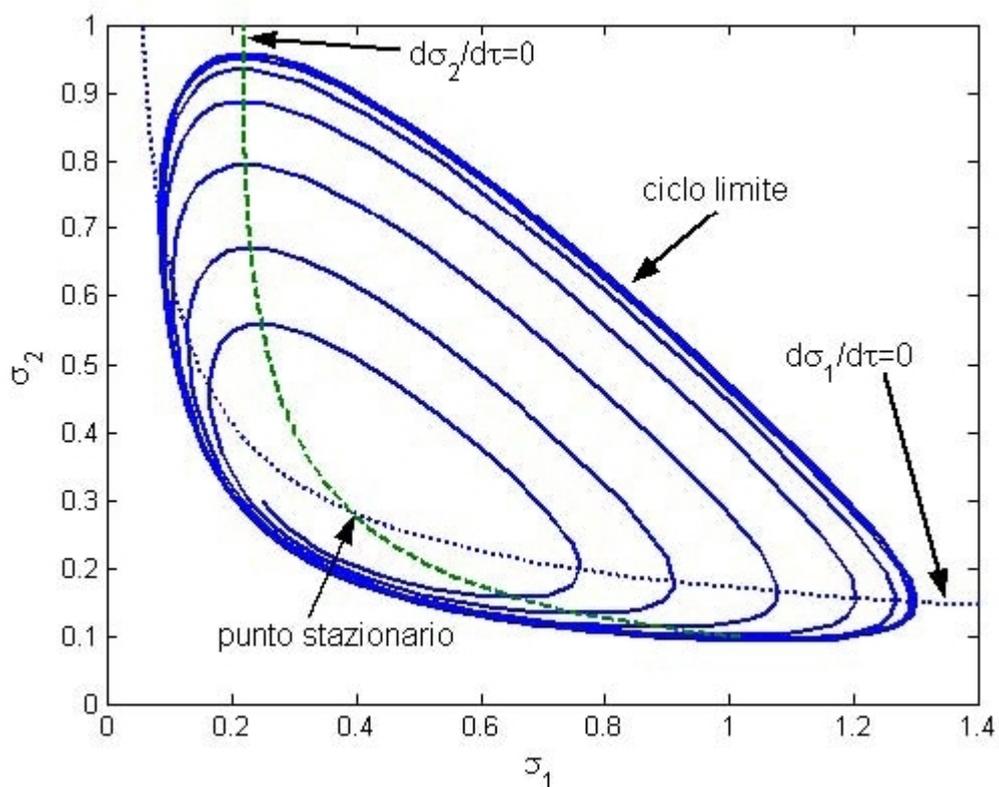


Figura 2.3: 'Phase portrait' corrispondente al modello della glicolisi di Sel'kov, con  $\nu = 0.0285$ ,  $\mu = 0.1$ ,  $\alpha = 1.0$ ,  $\gamma = 2$ . Curva punteggiata:  $\frac{d\sigma_1}{d\tau} = 0$ ; curva tratteggiata:  $\frac{d\sigma_2}{d\tau} = 0$ .

Possiamo trovare la stabilità del punto di equilibrio attraverso la linearizzazione del sistema di equazioni differenziali nel punto di equilibrio ed esaminando gli autovalori del sistema linearizzato. Il sistema linearizzato è della seguente forma

$$\frac{d\tilde{\sigma}_1}{d\tau} = -f_1\tilde{\sigma}_1 - f_2\tilde{\sigma}_2, \quad (2.21)$$

$$\frac{d\tilde{\sigma}_2}{d\tau} = \alpha f_1\tilde{\sigma}_1 + (\alpha f_2 - \eta)\tilde{\sigma}_2, \quad (2.22)$$

dove  $f_i = \frac{\partial f}{\partial \sigma_i}$ ,  $i = 1, 2$ , valutate nel punto di equilibrio, e dove  $\tilde{\sigma}_i$  rappresentano la variazione dal valore di equilibrio di  $\sigma_i$ . L'equazione caratteristica per gli autovalori  $\lambda$  del sistema lineare (2.21)-(2.22) è

$$\lambda^2 - (\alpha f_2 - \eta - f_1)\lambda + f_1\eta = 0. \quad (2.23)$$

Dato che  $f_1$  è sempre positiva, la stabilità del sistema lineare è determinato dal segno di  $H = \alpha f_2 - \eta - f_1$ . Avremo un punto di equilibrio stabile se  $H < 0$ , instabile se  $H > 0$ . Notiamo, quindi, che eventuali cambiamenti di stabilità si verificano per  $H = 0$ .

La funzione  $H(\nu)$  è data da

$$H(\nu) = \frac{(1-\nu)}{(1+y)} (\eta\gamma + (\nu-1)y) - \eta \quad (2.24)$$

$$y = (p\nu)^\gamma. \quad (2.25)$$

Chiaramente, per  $\gamma > 1$ , si ha  $H(0) = \eta(\gamma-1)$ ,  $H(1) = -\eta$ . Questo consente di affermare che c'è almeno un punto di biforcazione di Hopf, cosicché per  $\nu$  leggermente al di sotto del valore di biforcazione, esiste un ciclo limite stabile.

Un esempio di ciò è mostrato in Figura 2.3 con coefficienti  $\nu = 0.0285$ ,  $\eta = 0.1$ ,  $\alpha = 1.0$  e  $\gamma = 2$ . L'evoluzione nel tempo di  $\sigma_1$  e  $\sigma_2$  è mostrata in Figura 2.4.

Il modello di Sel'kov ora illustrato, pur riproducendo in maniera qualitativa alcune caratteristiche del sistema della glicolisi, non è in grado di interpretare correttamente diversi dati sperimentali. Hess e Boiteux (1973) mostrarono che per tassi di iniezione di substrato sia alti che bassi, c'è un punto di equilibrio stabile. Ci sono, inoltre, due punti di biforcazione, l'uno a un tasso di 20 mM/hr, l'altro a 160 mM/hr. Tutto ciò si oppone al modello di Sel'kov che presenta un solo punto di biforcazione di Hopf.

Per riprodurre queste caratteristiche sperimentali aggiuntive è necessario considerare un modello più dettagliato della reazione. Nel 1972, Goldbeter

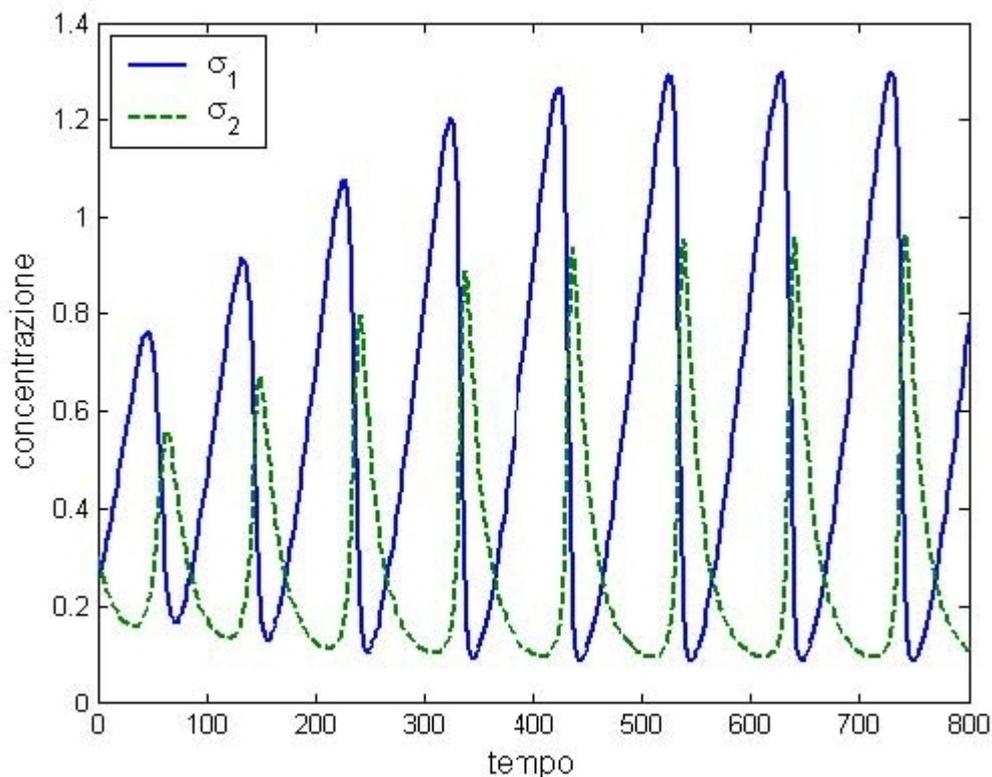


Figura 2.4: Evoluzione di  $\sigma_1$  e  $\sigma_2$  verso una soluzione periodica nel modello della glicolisi di Sel'kov.

e Lefever<sup>1</sup> propongono un tipo di modello, particolarmente complesso, che fornisce una descrizione notevolmente più accurata delle oscillazioni. Più recentemente, Smolen<sup>2</sup>(1995) mostra che un tale livello di complessità non è affatto necessario; il suo modello assume che il PFK1 è costituito da quattro subunità identiche e indipendenti, e riproduce bene le oscillazioni osservate.

<sup>1</sup>Goldbeter, A. e R. Lefever (1972) Dissipative structures for an allosteric model; application to glycolytic oscillations, *Biophysical Journal*, 12: 1302-1315.

<sup>2</sup>Smolen, P. (1995). A model for glycolytic oscillations based on skeletal muscle phosphofructokinase kinetics, *Journal of Theoretical Biology*, 174: 137-148.

## 2.2 Modello di Goodwin

Più di 30 anni fa Goodwin (1963, 1965) propose un modello di oscillatori che ora sembra essere, in tutta la sua sostanza, una descrizione corretta degli elementi principali dei ritmi circadiani di *Neurospora*, *Drosophila* e mammiferi. Di questo modello sono state fatte varie modifiche per rispecchiare meglio i comportamenti biologici da descrivere.

Il modello è basato sulla trascrizione e traduzione di un ‘clock-gene’ (nella *Neurospora* si tratta del *frequency (frq)*-gene) in (*frq*)-mRNA e (FRQ)-protein e la successiva formazione di un inibitore. Questo modello non solo mostra la corretta azione dei livelli di *frq*-mRNA e FRQ-protein rispetto ai risultati sperimentali, ma inoltre, le curve in risposta a cambiamenti di temperatura sono qualitativamente in accordo con le curve sperimentali di entrambe *Drosophila* e *Neurospora*.

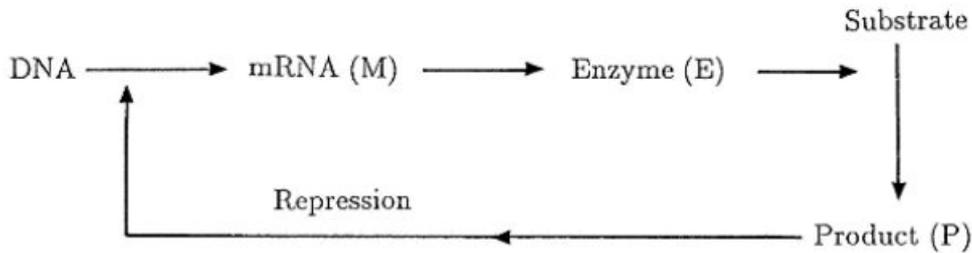


Figura 2.5: *Sistema schematico di controllo della produzione di un enzima (E) secondo il modello della (2.26).*

Una generalizzazione del modello di Goodwin (1965), schematizzato in Figura 2.5, è la seguente :

$$\begin{cases} \frac{dM}{dt} = \frac{V}{D + P^m} - aM , \\ \frac{dE}{dt} = bM - cE , \\ \frac{dP}{dt} = dE - eP , \end{cases} \quad (2.26)$$

dove  $M$ ,  $E$  e  $P$  rappresentano rispettivamente le concentrazioni di mRNA, di enzima e di prodotto della reazione fra enzima e substrato;  $V$ ,  $D$ ,  $m$  (il coefficiente di Hill) e  $a$ ,  $b$ ,  $c$  e  $e$  sono costanti positive. Dato che il DNA è fornito esternamente nel processo, non è indispensabile fornire un'equazione della sua concentrazione.

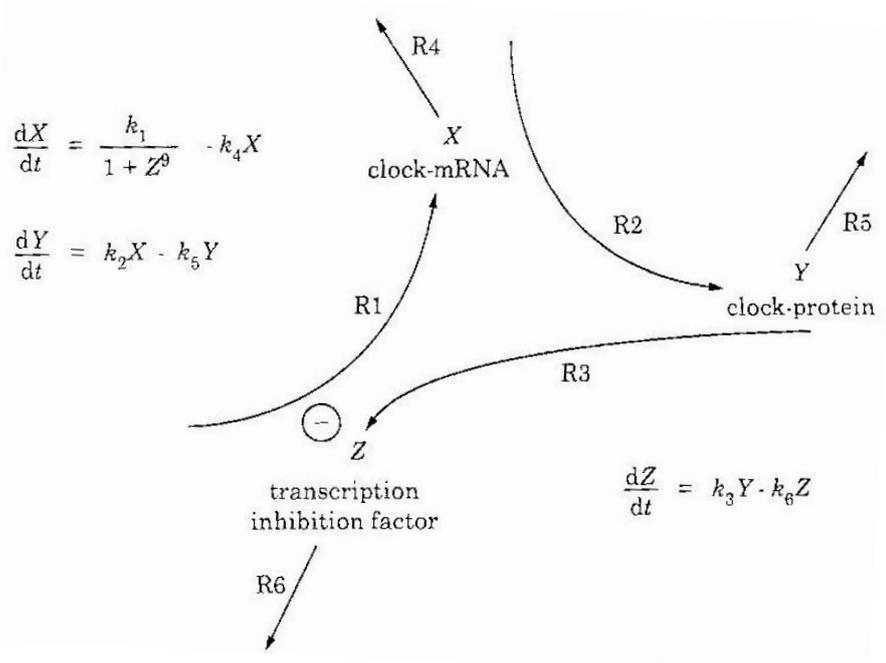


Figura 2.6: Il modello di Goodwin. La reazione R1 sta per la formazione di X; la reazione R2 per la sintesi di Y e la reazione R3 per la produzione dell'inibitore Z. R4, R5 e R6 rappresentano le reazioni di decadimento.

Facendo riferimento a Figura 2.6, dove  $M$ ,  $E$ ,  $P$  sono rispettivamente  $X$ ,  $Y$ ,  $Z$ , notiamo che uno degli elementi più importanti del modello è la formazione di *frq*-mRNA (variabile  $X$ ) a partire dal *frq*-gene. Questo processo, cioè la trascrizione del gene e il trasporto del *frq*-mRNA verso il liquido intracellulare è rappresentato dalla reazione R1 in Figura 2.6. Nel liquido intracellulare l' *frq*-mRNA è tradotto in FRQ-protein (reazione R2, variabile  $Y$ ). Successivamente, dal liquido intracellulare, l'FRQ-protein è trasportata verso il nucleo, dove l'FRQ o una sua forma modificata (variabile  $Z$ ) è assunta

per inibire la trasformazione di *frq*. L'entrata di FRQ nel nucleo, la trasformazione di FRQ in un fattore inibitore e l'inibizione di *frq*-transcription sono riassunte, nel modello di Goodwin, nella reazione R3. Le reazioni R4, R5, R6 sono reazioni di decadimento di *frq*-mRNA (X), FRQ-protein (Y) e fattore inibitore (Z), rispettivamente.

Dal punto di vista matematico il tasso di trascrizione è considerato costante e descritto da una singola costante  $k_1$ . Il tasso di traduzione varia all'aumentare di mRNA ed è scritto come  $k_2X$ . Allo stesso modo il tasso di formazione del fattore inibitore Z è rappresentato dal termine  $k_3Y$ . L'inibizione di trascrizione è introdotta dal fattore  $\frac{1}{1+Z^9}$  in relazione con il tasso di trascrizione non inibito ( $k_1$ ).

Una caratteristica particolare del modello di Goodwin, evidenziata da Ruoff e Rensing<sup>3</sup>, è che le reazioni di decadimento R4, R5 e R6 determinano il periodo di oscillazione, mentre le reazioni di sintesi R1, R2 e R3 hanno una piccola influenza sul periodo. Se queste caratteristiche del modello fossero vere anche per il ritmo biologico, allora si potrebbe dire che la stabilità di 'clock-protein' o di 'clock-mRNA' sono i principali fattori che determinano il periodo circadiano sia nella *Neurospora* che nella *Drosophila*. Infatti, simulando l'effetto di temperature costanti all'interno del lungo o breve periodo di decadimento della proteina in *Neurospora* e *Drosophila*, si è osservata una certa corrispondenza fra i calcoli teorici e gli esperimenti pratici.

Considerando la stabilità dello stato di equilibrio, Griffith<sup>4</sup> (1968) ha mostrato che non sono possibili oscillazioni a meno che il coefficiente di Hill sia sufficientemente grande, approssimativamente più grande di 8. Con questa particolare scelta di  $m$  il sistema ammette oscillazioni con cicli limite.

---

<sup>3</sup>Ruoff, P. & Rensing, L. (1996). The temperature-compensated Goodwin model simulates many circadian clock properties. *J. theor. Biol.* 179, 275-285

<sup>4</sup>Griffith (1968). Mathematics of Cellular Control Processes. I. Negative Feedback to one gene, *J. Theor. Biol.* 20: 202-208.

# Bibliografia

- [1] COMINCIOLI, V.: *Biomatematica* , ed. Apogeo (online) 2007.
- [2] GOODWIN, B. C. (1963). *Temporal Organization in Cells. A Dynamic Theory of Cellular Control Processes*. New York: Academic Press.
- [3] GOODWIN, B. C. (1965). Oscillatory behavior in enzymatic control processes. In: *Advances in Enzyme Regulation*, Vol 3 (Weber, G., ed.) pp.425-438. Oxford: Pergamon Press.
- [4] HALE, JACK H. & KOCAK, HUSEYN: *Dynamics and Bifurcations*, Springer-Verlag, New York, 1991.
- [5] J. KEENER, J. SNEYD: *Mathematical physiology*, Springer, 1998
- [6] MURRAY, J.D.: *Mathematical Biology VOL I*, Springer-Verlag 2002.
- [7] SEL'KOV, E. E.: *Self-oscillations in glycolysis*, European J. Biochem, 1998
- [8] [www.wikipedia.it](http://www.wikipedia.it)



# Ringraziamenti

Vorrei iniziare ringraziando il mio relatore Carla Vettori, che mi ha permesso di conoscere il bellissimo mondo della biomatematica: grazie alla sua disponibilità e gentilezza sono riuscita ad affrontare la questione ‘tesi’ in piena serenità e discreta tranquillità.

Vorrei ringraziare la mia famiglia, i miei genitori e i miei fratelli, perchè questo percorso sarebbe stato sicuramente più difficile senza il loro appoggio e incoraggiamento quotidiano.

Infine vorrei ringraziare tutti i miei compagni di corso perchè questi tre anni sono stati impegnativi, divertenti e per questo indimenticabili.