

Theoretical Biophysics

Autore: Elisabetta Agnello

anno: 2024/2025

github.com/elisabettagnello

Indice

1 Lezione 1	1
1.1 Il Rumore	1
1.2 Moto Browniano	1
1.3 Random Walk	2
1.3.1 Generalizzazione Multi-dimensionale	3
1.3.2 Caso con una forza esterna	4
1.3.3 Diffusione Anomala	4
1.4 Equazione di Langevin	5
1.4.1 Caso overdamped	8
2 Lezione 2	9
2.1 Equazione di Langevin	9
2.1.1 Cosa accade dal punto di vista della fisica statistica?	9
2.1.2 Soluzione dell'equazione di Langevin assenza di forze esterne:	10
2.1.3 Limite overdamped	11
2.2 Teorema di fluttuazione-dissipazione	11
2.2.1 Equazione di Stokes-Einstein	13
2.3 Processo di Wiener	14
3 Lezione 3	17
3.1 Equazione di diffusione	17
3.1.1 Derivazione della legge di Fick e d8 diffusione	18
3.2 Metabolismo nei batteri	19
3.3 Equazione di Langevin in presenza di forze esterne	21
3.3.1 Equazione di Fokker-Planck	22
3.3.2 Potenziale di Membrana	23
4 Lezione 4	25
4.1 Potenziale di Membrana	25
4.2 Distribuzione di Boltzmann	26
4.3 L'Oscillatore Armonico Stocastico (Ornstein Uhlenbeck)	26
4.3.1 Soluzione dell'Equazione Omogenea	27
4.3.2 Soluzione completa con il metodo del propagatore	28
4.3.3 Spostamento Quadratico Medio	28
5 Lezione 5	33
5.1 Correlazione e Smorzamento	33
5.2 Regimi Temporali del Moto Browniano	33
5.3 Problemi di Superamento di Barriera	34

5.3.1	Stima del Tempo di Salto	34
6	Lezione 6	37
6.1	Comportamento dei Batteri	37
6.1.1	Ipotesi 1: Particella Passiva	38
6.1.2	Ipotesi 2: Il Modello "Run and Tumble"	39
6.1.3	Giustificazione Fluidodinamica del Regime Sovrasmorzato	41
7	Lezione 7	43
7.1	Chemiotassi	43
7.2	Analogia elettromagnetica	46
7.3	Signal-transduction pathway	47
8	Lezione 8	51
8.1	Chemiotassi	51
8.2	Modello MWC (modello a due stati)	52
9	Lezione 9	55
9.1	Dinamica chemiotattica	55
9.1.1	Analisi con l'espansione lineare	58
9.1.2	Analisi senza espansione lineare	59
9.2	Linear Response Theory	60
10	Lezione 10	65
10.1	Dimostrazione dell'andamento lineare di α	65
10.2	Modello di Keller-Segel	67
10.3	Fotorecettori	68
10.3.1	Struttura dell'apparato visivo	69
10.3.2	Esperimento di Baylor	71
11	Lezione 11	75
11.1	Fotorecettori	75
11.1.1	Threshold della corrente	76
11.1.2	Numero di soglia dei fotoni assorbiti	77
11.1.3	Dark noise	78
11.2	Analisi del potenziale di membrana	79
12	Lezione 12	85
12.1	Signal to Noise Ratio	85
13	Lezione 13	95
13.1	Analisi della Risposta dei Fotorecettori	95
13.2	Biochemical Pathway	96
13.3	Isomerizzazione del Retinale	96
13.4	Cinetica Enzimatica (Michaelis-Menten)	100
14	Lezione 14	105
14.1	Cinetica di Michaelis-Menten	105
14.1.1	Stato Stazionario	107
14.1.2	Regime Efficente	108

14.1.3 Guadagno e Amplificazione nel Regime Efficiente	109
14.1.4 Collegamento con la Corrente di Membrana	110
15 Lezione 15	113
15.1 Il Ruolo del cGMP	113
15.2 Cinetica dell'Apertura e Chiusura dei Canali Ionici	113
15.3 Modello a Due Stati per il legame del cGMP	116
15.4 Modellizzazione del Segnale e del Rumore	118

github.com/elisabettagnello

Lezione 1

Data: 28/02/2025

1.1 Il Rumore

Ciascun sistema vive in un ambiente, ovvero è in contatto con un bagno termico (reservoir); ciò comporta che vi siano delle fluttuazioni d'energia. Queste fluttuazioni possono essere descritte in termini di rumore. Se i corpi presi in considerazione sono macroscopici, a temperatura ambiente le scale energetiche delle fluttuazioni possono essere trascurate. Per sistemi che vivono in scale microscopiche, invece, l'ordine delle fluttuazioni energetiche è sufficientemente grande da diventare rilevante. Il **rumore termico** influenza la cinematica di un sistema microscopico.

Possono esserci anche altre sorgenti di rumore oltre a quello termico (es. behavioral noise per sistemi macroscopici).

1.2 Moto Browniano

Se si immerge un granello di polline (ordine di **pm** come una cellula) in acqua, questo non resterà fermo ma inizierà a muoversi anche in assenza di forze esterne. Il moto del polline è irregolare ed è causato dalle collisioni casuali e provenienti da ciascuna direzione che avvengono con le molecole d'acqua. In questo contesto le collisioni casuali coincidono con il rumore. Durante tali collisioni, le molecole d'acqua cedono dell'energia al polline.

L'energia cinetica di ciascuna molecola d'acqua è:

$$\begin{aligned} K &= \frac{3}{2} K_b T \\ &\simeq \frac{3}{2} \cdot 1.38 \cdot 10^{-23} \text{ J K}^{-1} \cdot 295 \text{ K} \\ &\simeq 4.1 \cdot 10^{-21} \text{ J} \\ &\simeq \mathbf{10^{-2} eV} \end{aligned}$$

La velocità tipica di una molecola d'acqua è:

$$\frac{3}{2} K_b T = \frac{1}{2} m v^2$$

$$v = \sqrt{\frac{3K_b T}{m}} \simeq \mathbf{10^3 \frac{m}{s}}$$

Si considera che la distanza tipica tra due molecole sia paragonabile alle dimensioni di una molecola stessa, quindi dell'ordine di nm.

Il tempo tipico tra due collisioni è:

$$\tau = \frac{d}{v} \simeq 10^{-12} \text{ s} \quad (1.1)$$

Gli urti avvengono su una scala temporale microscopica, che non è accessibile direttamente con un'osservazione normale. Quello che si può osservare è il comportamento risultante dall'effetto di moltissimi urti successivi. Quindi, ciò che vediamo a livello macroscopico è il moto browniano, che è un fenomeno su larga scala nel tempo.

Se osserviamo il nostro granello di polline in un contenitore d'acqua e lo seguiamo nel tempo, vedremo che inizierà lentamente a muoversi. Se aspettiamo abbastanza tempo, il granello esplorerà un'area sempre più grande. Questo è un tipico esempio di diffusione.

Se il granello di polline inizialmente è in moto in una direzione, l'effetto delle collisioni provenienti da direzioni casuali è quello di rallentare il sistema e deviarne la traiettoria. Nel caso in cui, invece, il granello di polline sia inizialmente in quiete, a causa delle collisioni il sistema verrà messo in moto; è un esempio di diffusione.

1.3 Random Walk

Vogliamo dare una descrizione matematica che parta dalla scala microscopica e ci porti a quella macroscopica. Faremo questo in due modi: inizieremo con la descrizione più semplice, che è il random walk.

Consideriamo un *random walk* unidimensionale in cui ad ogni intervallo di tempo τ corrisponde un **random step** di lunghezza casuale l_n (il pedice n fa riferimento al numero dello *step*). La distribuzione della variabile casuale l_n è $P_n(l_n)$. La distribuzione è caratterizzata da un valor medio $\langle l \rangle$ e da una deviazione standard $\langle \delta l^2 \rangle$, che assumiamo essere **finiti**.

Riprendiamo l'esempio del granello di polline in acqua e consideriamo il moto del granello causato dalle collisioni come se fosse un random walk. Dopo un tempo $t \gg \tau$, la posizione del polline è: $X_t = \sum_{n=1}^N l_n$, dove $N = \frac{t}{\tau}$.

Per il **teorema del limite centrale** la distribuzione della posizione finale X sarà approssimativamente una distribuzione gaussiana se N è sufficientemente grande:

$$\langle X \rangle = N \langle l \rangle \quad (1.2)$$

$$\sigma_x^2 = \langle (X - \langle X \rangle)^2 \rangle = N \langle \delta l^2 \rangle \quad (1.3)$$

Per N molto grande, la distribuzione, quindi, tende ad una distribuzione gaussiana:

$$\begin{aligned} P(x, t) &= \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_x^2}} \exp\left(-\frac{(X - \langle X \rangle)^2}{2\sigma_x^2}\right) \\ &= \frac{1}{\sqrt{2\pi t \frac{\langle \delta l^2 \rangle}{\tau}}} \exp\left(-\frac{(X - t \frac{\langle l \rangle}{\tau})^2}{2t \frac{\langle \delta l^2 \rangle}{\tau}}\right) \end{aligned} \quad (1.4)$$

La **velocità di drift** è definita come: $V = \frac{\langle X \rangle}{t} = \frac{N \langle l \rangle}{t} = \frac{\langle l \rangle}{\tau}$.

Definendo la **diffusione** $D = \frac{\langle \delta l^2 \rangle}{2\tau}$, si ottiene: $\sigma_x^2 = 2Dt$.

La distribuzione può essere riscritta come:

$$P(x, t) = \frac{1}{\sqrt{4\pi D t}} \exp\left(-\frac{(X - Vt)^2}{4Dt}\right) \quad (1.5)$$

Questa equazione ci permette di capire il comportamento del sistema nel lungo periodo. Dopo un tempo t , la distribuzione della posizione del camminatore segue una gaussiana con media Vt e varianza $2Dt$. Il coefficiente di diffusione e la velocità di deriva hanno anche una chiara interpretazione fenomenologica. Se immaginiamo un esperimento con molte particelle che si muovono in modo casuale (ad esempio, particelle di polline in un fluido), possiamo misurare la posizione media e la varianza a diversi istanti di tempo. Tracciando un grafico della posizione media in funzione del tempo, otteniamo una retta la cui pendenza è V . Allo stesso modo, tracciando la varianza della posizione in funzione del tempo, otteniamo una retta con pendenza $2D$.

Immaginiamo di porre al tempo $t = 0$ un gran numero di molecole d'acqua tutte nell'origine; dopo un grande intervallo di tempo (durante il quale ciascuna ha eseguito un *random walk*), le molecole saranno distribuite in modo completamente simmetrico in una regione di spazio di dimensioni $\langle(X - \langle X \rangle)^2\rangle$, quindi la distanza tra le molecole cresce linearmente nel tempo (standard diffusion behavior).

Nel caso in cui la relazione non sia lineare, si parla di **diffusione anomala**. Questa può essere caratterizzata a partire dal valore di z :

$$\sigma_x^2 \simeq t^{\frac{2}{z}}$$

- $z = 2$ standard
- $z < 2$ super-diffusione: il moto è più rapido della diffusione normale
- $z > 2$ sub-diffusione: il moto è più lento

1.3.1 Generalizzazione Multi-dimensionale

Nel caso in cui il moto avviene in d dimensioni in modo isotropico, si può generalizzare:

$$\langle \bar{X} \rangle = \bar{V}t \quad (1.6)$$

$$\langle(\bar{X} - \langle \bar{X} \rangle)^2\rangle = 2Dt \quad (1.7)$$

$$D = d \frac{\langle \delta l^2 \rangle}{2\tau} = d D_1 \quad (1.8)$$

La distribuzione in questo caso diventa:

$$P(\bar{x}, t) = \frac{1}{(4\pi d D_1 t)^{d/2}} \exp\left(-\frac{(\bar{X} - \bar{V}t)^2}{4d D_1 t}\right) \quad (1.9)$$

Assumiamo che ciascuno *step* possa avvenire con uguale probabilità sia a destra che a sinistra dell'origine, in questo caso si ha che $\langle l \rangle = 0$ e che $V = 0$.

Mentre se è presente un *bias* nei confronti della direzione in cui avviene ciascuno spostamento (ad esempio in presenza di un campo esterno o di una forza esterna), $\langle l \rangle \neq 0$ e $V \neq 0$. Il fatto di avere una velocità di deriva diversa da zero è dovuto alla presenza di forze esterne che introducono un bias nel moto dell'oggetto.

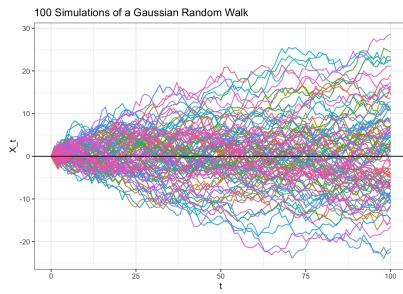


Figura 1.1: Random Walk senza drift.

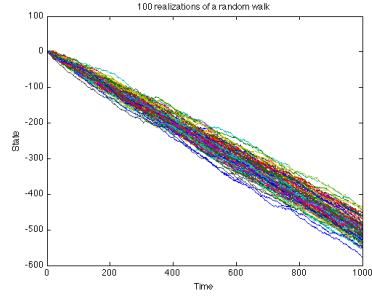


Figura 1.2: Random Walk con drift.

1.3.2 Caso con una forza esterna

Osserviamo il granulo di polline tra due urti consecutivi. Ogni volta che avviene un urto, c'è un effetto di casualità, ma tra due urti c'è solo l'effetto della forza esterna.

$$F = ma$$

$$\frac{l}{\tau} = \frac{1}{2} a \frac{\tau^2}{\tau} = \frac{1}{2} \frac{F \tau^2}{m \tau}$$

$$V = \frac{\tau}{2m} F = \frac{1}{\zeta} F$$

Questa relazione ci dice che esiste una relazione lineare tra la velocità di deriva e la forza applicata al sistema. E da questa relazione possiamo introdurre il parametro $\zeta = \frac{2m}{\tau}$, che è un parametro di **frizione** che può essere ricavato sperimentalmente.

Il coefficiente di diffusione delle molecole all'interno di un batterio è $D \simeq 1 \frac{\mu m^2}{ms}$. Dato un batterio lungo circa $1 \mu m$, una molecola impiega circa $0.17 ms$ per attraversarlo.

1.3.3 Diffusione Anomala

Ipotesi imposte fino ad ora:

- varianza e valor medio finiti
- l è una variabile casuale, l_n e l_{n+1} non sono correlate

Se $P(l)$ non decresce abbastanza velocemente, il secondo momento non è definito. Ci troviamo quindi in un caso in cui la distribuzione ha code molto lunghe, ciò significa che i grandi spostamenti sono ragionevolmente probabili. Quindi la diffusione nello spazio sarà più rapida rispetto al caso in cui la distribuzione ha code più corte. Questo caso di superdiffusione prende il nome di **diffusione di Lévy**.

Un altro caso in cui si può ottenere una superdiffusione è in presenza di una distribuzione con momenti finiti ma con correlazioni tra le variabili. Quando le variabili non sono più indipendenti, può accadere che, se ad un certo punto, per qualche motivo, si compie un passo più grande, allora il prossimo passo avrà una probabilità maggiore di essere anch'esso grande. Quindi anche se non ogni passo singolarmente è grande, si possono avere sequenze di passi più lunghi che portano a spostamenti maggiori.

Supponiamo che sia l che τ siano variabili casuali, ciascuna con la propria distribuzione. Ognuna di queste distribuzioni avrà un valore medio e una varianza. Fintanto che il valore medio di τ è ben definito non cambia nulla rispetto il caso standard. Se la distribuzione dei tempi ha una media infinita, ad esempio se i tempi di attesa sono distribuiti secondo una legge di potenza con code lunghe, potrebbe accadere che tra un passo e l'altro si debba attendere un tempo molto lungo. Ciò significa che il movimento sarà più lento, e infatti si può dimostrare che questo è un caso di sottodiffusione. In molti sistemi fisici, la presenza di code pesanti nella distribuzione dei tempi è dovuta alla presenza di trappole energetiche.

1.4 Equazione di Langevin

L'equazione di Langevin è un'equazione fenomenologica stocastica, ovvero include un termine di rumore casuale. L'idea è quella di descrivere il moto di una particella soggetta a forze deterministiche e a forze casuali.

$$m \frac{dv}{dt} = -\zeta v + \delta F + F_{ext} \quad (1.10)$$

- $-\zeta v$ è una forza viscosa che rappresenta l'attrito con il fluido circostante
- δF è un termine di rumore casuale
- F_{ext} è una forza deterministica nota

Questa equazione descrive il moto di una particella in un fluido. Il fluido ha due effetti distinti: un effetto dissipativo, descritto dal coefficiente di attrito, che tende a smorzare il moto, e un effetto eccitante, dovuto agli impulsi casuali ricevuti nel tempo, che è rappresentato dal termine di rumore.

δF è una variabile casuale quindi dobbiamo specificare le sue proprietà statistiche: Supponiamo che abbia media **nulla** $\langle \delta F(t) \rangle = 0$, facciamo questa assunzione perché se la media fosse diversa da zero, potremmo semplicemente traslare il valore medio nel termine corrispondente. Poiché si tratta di un processo definito nel tempo, è possibile che le variabili casuali estratte a tempi diversi siano correlate tra loro. Dobbiamo quindi specificare il correlatore di queste variabili nel tempo. Nel caso più semplice, che è quello che consideriamo, assumeremo che le variabili casuali in istanti di tempo distinti siano **indipendenti**:

$$\langle \delta F(t) \delta F(t') \rangle = 2B\delta(t - t') \quad (1.11)$$

Se $F_{ext} = 0$, l'equazione di Langevin diventa:

$$m \frac{dv}{dt} = -\zeta v + \delta F \quad (1.12)$$

La soluzione dell'equazione di Langevin è:

$$v(t) = v_0 e^{-\frac{\zeta}{m}t} + \int_0^t e^{-\frac{\zeta}{m}(t-t')} \frac{\delta F(t')}{m} dt' \quad (1.13)$$

La soluzione ha due contributi:

- Il primo termine rappresenta la memoria delle condizioni iniziali. L'esponenziale indica che questa memoria decade con una scala temporale caratteristica. Per tempi molto più grandi di $\tau = \frac{m}{\zeta}$, la memoria della condizione iniziale si perde.

- Il secondo termine descrive l'effetto del rumore. Anche l'effetto del rumore viene memorizzato con lo stesso kernel esponenziale, indicando che il sistema mantiene traccia del passato con una certa persistenza, che diminuisce nel tempo.

Ci sono due modi per derivare la soluzione dell'equazione di Langevin: uno rapido e uno più lento.

Metodo rapido

Osservando la presenza del termine dissipativo, ovvero quello con l'attrito, si può intuire che la soluzione debba contenere un esponenziale decrescente. La scala caratteristica di questo esponenziale può essere determinata solo da m/ζ per ragioni dimensionali. Infatti, m/ζ ha le dimensioni di un tempo, ed è l'unica quantità in grado di definire una scala temporale in questo modello. Di conseguenza, mi aspetto che la soluzione del sistema abbia questa forma.

Considero quindi la funzione $v(t)$ e la scrivo nel modo seguente:

$$v(t) = g(t)e^{-\frac{\zeta}{m}t} \quad (1.14)$$

A questo punto, il mio problema diventa quello di determinare $g(t)$. Sostituisco questa forma nella mia equazione per verificare cosa succede. L'equazione originale è:

$$m \frac{dv}{dt} = -\zeta v + \delta F \quad (1.15)$$

Sostituendo $v(t)$ si ha:

$$m \frac{d}{dt} \left(g(t)e^{-\frac{\zeta}{m}t} \right) = -\zeta g(t)e^{-\frac{\zeta}{m}t} + \delta F \quad (1.16)$$

Derivando il prodotto:

$$m \left(\frac{dg}{dt} e^{-\frac{\zeta}{m}t} - \frac{\zeta}{m} g(t) e^{-\frac{\zeta}{m}t} \right) = -\zeta g(t)e^{-\frac{\zeta}{m}t} + \delta F \quad (1.17)$$

I termini $-\zeta g(t)e^{-\frac{\zeta}{m}t}$ si cancellano e rimane:

$$m \frac{dg}{dt} e^{-\frac{\zeta}{m}t} = \delta F \quad (1.18)$$

Dividendo per m :

$$\frac{dg}{dt} = \frac{\delta F}{m} e^{\frac{\zeta}{m}t} \quad (1.19)$$

Integrando:

$$g(t) = g_0 + \int_0^t dt' \frac{\delta F(t')}{m} e^{\frac{\zeta}{m}t'} \quad (1.20)$$

Una volta ottenuto $g(t)$, si può sostituire per ottenere $v(t)$:

$$v(t) = g_0 e^{-\frac{\zeta}{m}t} + \int_0^t dt' e^{-\frac{\zeta}{m}(t-t')} \frac{\delta F(t')}{m} \quad (1.21)$$

Ora dobbiamo verificare la condizione iniziale. A $t = 0$, l'integrale è nullo e otteniamo $v(0) = g_0$, il che è coerente.

Metodo lento

Ora possiamo trovare la soluzione anche in un altro modo, più complesso ma utile in seguito. L'equazione data è un'equazione differenziale del primo ordine:

$$m \frac{dv}{dt} = -\zeta v + \delta F \quad (1.22)$$

Si può risolvere con il metodo generale delle equazioni differenziali, trovando prima la soluzione dell'equazione omogenea, e poi una soluzione particolare.

L'equazione omogenea è:

$$m \frac{dv}{dt} = -\zeta v \quad (1.23)$$

ha soluzione:

$$v_{\text{omogenea}}(t) = v_0 e^{-\frac{\zeta}{m} t} \quad (1.24)$$

Ora cerchiamo una soluzione particolare con il **metodo del propagatore**. Consideriamo l'equazione con un termine forzante delta:

$$m \frac{dv}{dt} + \zeta v = \delta(t) \quad (1.25)$$

Denotiamo la soluzione di questa equazione come $G(t)$, chiamata propagatore.

$$\left(m \frac{d}{dt} + \zeta \right) G(t) = \delta(t) \quad (1.26)$$

Passiamo alla trasformata di Fourier:

$$i\omega m G(\omega) + \zeta G(\omega) = 1 \implies G(\omega) = \frac{1}{i\omega m + \zeta} = \frac{1}{im(\omega - i\frac{\zeta}{m})} \quad (1.27)$$

$G(t)$ e la sua trasformata di Fourier $G(\omega)$ sono legate dalla seguente relazione:

$$G(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{d\omega}{2\pi} e^{i\omega t} G(\omega) \quad (1.28)$$

Quindi si ha:

$$G(t) = \int \frac{d\omega}{2\pi} \frac{e^{i\omega t}}{im(\omega - i\frac{\zeta}{m})} \quad (1.29)$$

L'integrale può essere calcolato chiudendo il contorno nel piano complesso e usando il teorema dei residui. In questo caso vi è solo un polo in corrispondenza di $\bar{\omega} = i\frac{\zeta}{m}$; il residuo corrispondente è:

$$\text{Res}(\bar{\omega}_k) = \lim_{\omega \rightarrow i\zeta/m} (\omega - i\zeta/m) \frac{e^{i\omega t}}{im(\omega - i\frac{\zeta}{m})} = \frac{e^{-\frac{\zeta}{m} t}}{im} \quad (1.30)$$

Quindi la soluzione è:

$$G(t) = 2\pi i \frac{\text{Res}(\bar{\omega})}{2\pi i} = \frac{e^{-\frac{\zeta}{m} t}}{m} \theta(t) \quad (1.31)$$

Osserviamo che la funzione $\theta(t)$ garantisce la **causalità**. Trovato $G(t)$, possiamo ottenere la soluzione particolare come:

$$v(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} dt' G(t-t') \delta F(t') = \int_0^t dt' e^{-\frac{\zeta}{m}(t-t')} \frac{\delta F(t')}{m} \quad (1.32)$$

Soluzione completa:

$$v(t) = v_0 e^{-\frac{\zeta}{m} t} + \int_0^t dt' e^{-\frac{\zeta}{m}(t-t')} \frac{\delta F(t')}{m} \quad (1.33)$$

1.4.1 Caso overdamped

Se osserviamo il sistema a tempi molto più grandi di τ (o in casi in cui τ diventa molto piccolo), possiamo semplificare l'equazione e ottenere il cosiddetto **limite overdamped**. In questo caso, la condizione iniziale può essere trascurata, mentre l'esponenziale nell'integrale diventa una funzione a delta di Dirac. La soluzione diventa:

$$v(t) = \frac{\delta F(t)}{\zeta} \quad (1.34)$$

Lezione 2

Data: 04/03/2025

2.1 Equazione di Langevin

$$m \frac{dv}{dt} = F_{ext} - \zeta v + \delta F \quad (2.1)$$

- F_{ext} è una forza deterministica nota
- ζv è un termine di dissipazione che rappresenta l'attrito con il fluido circostante
- δF è un termine di rumore casuale

Questa equazione descrive il moto di una particella in un fluido. Il fluido ha due effetti distinti:

- Un effetto dissipativo, descritto dal coefficiente di attrito, che tende a smorzare il moto.
- Un effetto eccitante, dovuto agli impulsi casuali ricevuti nel tempo, che è rappresentato dal termine di rumore.

Dunque i due termini $-\zeta v$ e δF derivano dal fatto che il sistema si trova in un bagno termico nel caso di una particella browniana, o più in generale in un ambiente con certe sorgenti di rumore.

La prima parte dell'equazione ($m \frac{dv}{dt} = F_{ext}$), invece, è reversibile.

2.1.1 Cosa accade dal punto di vista della fisica statistica?

Quando descriviamo i sistemi nella meccanica statistica, suddividiamo l'universo in due parti: il sistema di interesse e il resto dell'universo, che agisce come un serbatoio termico. Integrando le variabili del serbatoio, si ottiene una descrizione efficace per il sistema di interesse.

Nel contesto della fisica statistica dell'equilibrio, si deriva l'ensemble canonico considerando l'universo come un sistema microcanonico isolato, con energia conservata. Partendo dalla distribuzione microcanonica dell'universo, si ottiene la distribuzione canonica per il sistema integrando le variabili del serbatoio:

$$P(S_U) = \frac{\delta(H(S_U) - E)}{\Gamma(E)}$$

$$S_U = (S_{\text{sistema}}, S_{\text{reservoir}})$$

$$P(S_s) = \sum_k P(S_k, S_r)$$

$$P(S_s) = \frac{e^{-\beta H}}{z}$$

Nel caso descritto dall'Equazione (2.1), invece, l'approccio è diverso: si considera la distribuzione di probabilità a livello **dinamico**. Per tenere conto dell'ambiente, si introducono: il termine di rumore casuale e il termine di dissipazione. Il termine di rumore esprime matematicamente l'effetto del serbatoio. In particolare, il serbatoio può scambiare energia con il sistema di interesse. Un esempio è il moto browniano: la particella riceve "colpi" dall'acqua circostante, il che si traduce in una descrizione stocastica del moto.

Questo approccio è utile perché è dinamico, permettendo di studiare il comportamento temporale del sistema. A lungo termine, se il sistema raggiunge uno stato di equilibrio con l'ambiente, si deve ottenere la stessa distribuzione di probabilità derivata dall'ensemble canonico.

Se il sistema è ergodico, ovvero esplora densamente lo spazio delle sue configurazioni microcanoniche, e se raggiunge uno stato di equilibrio con l'ambiente, allora la dinamica deve esplorare uniformemente lo spazio dei microstati. Ci sono vari regimi di diffusione che influenzano la velocità con cui questo avviene, ma non necessariamente la completezza dell'esplorazione.

Le equazioni che stiamo considerando non sono uniche. Ad esempio, per il moto di una particella:

$$m \frac{d\mathbf{v}}{dt} = \mathbf{F}_{ext}(\mathbf{x}) - \zeta \mathbf{v} + \delta \mathbf{F}, \quad (2.2)$$

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{v} \quad (2.3)$$

Queste due equazioni accoppiate, una per la velocità e una per la posizione, sono generalmente difficili da risolvere, tranne in casi semplici come forze lineari o elastiche.

Al posto di queste due equazioni differenziali di primo ordine, si può scrivere una sola equazione di secondo ordine per la posizione:

$$m \frac{d^2\mathbf{x}}{dt^2} = \mathbf{F}_{ext}(\mathbf{x}) - \zeta \frac{d\mathbf{x}}{dt} + \delta \mathbf{F}(t) \quad (2.4)$$

Questa è una formulazione alternativa, utile per simulazioni numeriche.

2.1.2 Soluzione dell'equazione di Langevin assenza di forze esterne:

Nella lezione precedente abbiamo risolto il caso più semplice: assumendo l'assenza di forze esterne ($F_{ext} = 0$), l'equazione della velocità diventa indipendente dalla posizione e può essere risolta direttamente. La soluzione ottenuta è:

$$\mathbf{v}(t) = \mathbf{v}_0 e^{-\frac{\zeta}{m} t} + \frac{1}{m} \int_0^t e^{-\frac{\zeta}{m}(t-t')} \delta \mathbf{F}(t') dt' \quad (2.5)$$

Abbiamo osservato che il termine esponenziale agisce come un **memory kernel** per il sistema, pesando il contributo della condizione iniziale e del rumore nel tempo. Ciò

significa che gli eventi del passato remoto hanno un peso minore rispetto a quelli del passato recente.

Il nucleo di memoria ha una sua scala temporale, un tempo caratteristico microscopico determinato dalla relazione:

$$\tau = \frac{m}{\zeta} \quad (2.6)$$

Questo nucleo di memoria è dovuto alla presenza di inerzia nel sistema. In effetti, si può ribaltare l'argomento e affermare che **l'inerzia è un modo per modellare la presenza della memoria**.

Molti biologi non gradiscono il termine *inerzia*, poiché è un concetto tipicamente meccanico. Per i fisici, invece, è una nozione intuitiva e familiare. Tuttavia, i biologi comprendono bene il concetto di memoria. A livello filosofico, quindi, l'inerzia corrisponde alla memoria: è il tipo più semplice di memoria che si possa avere, in cui il passato viene pesato esponenzialmente.

2.1.3 Limite overdamped

Se si prende il limite in cui la massa tende a zero ($m \rightarrow 0$), oppure se si considerano scale temporali molto più grandi di τ ($t \gg \tau$), è possibile trascurare il memory kernel. In questo caso, la soluzione dell'equazione del moto diventa:

$$\mathbf{v}(t) = \frac{1}{\zeta} \delta \mathbf{F} \quad (2.7)$$

Può essere riscritta anche come:

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} \zeta = \delta \mathbf{F} \quad (2.8)$$

Questa porta all'**equazione generale di Langevin nel limite overdamped**:

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} \zeta = \delta \mathbf{F} + \mathbf{F}_{ext} \quad (2.9)$$

Questo limite è valido quando si considerano tempi molto più lunghi di τ . Un esempio realistico è il moto browniano: per una particella in un fluido, il tempo caratteristico τ è dell'ordine di $10^{-12} s$, mentre i tempi di osservazione sperimentali sono molto più lunghi (millisecondi o secondi). Questo significa che **per il moto browniano si è sempre nel limite overdamped**.

2.2 Teorema di fluttuazione-dissipazione

Consideriamo il ruolo del parametro B , che caratterizza le fluttuazioni del rumore.

$$\langle \delta F_\alpha(t) \delta F_\beta(t') \rangle = 2B \delta_{\alpha\beta} \delta(t - t') \quad (2.10)$$

Le variabili α e β rappresentano le coordinate spaziali x, y, e z.

Supponiamo di avere una particella browniana immersa in un fluido. Dopo molte interazioni con le molecole del fluido, la particella raggiunge l'equilibrio termico in cui vale il teorema di equipartizione e in cui la sua energia cinetica media è data dalla relazione:

$$\frac{1}{2} m \langle v^2 \rangle_{eq} = \frac{1}{2} d k_B T \quad (2.11)$$

Nel caso generale, questa relazione si generalizza a:

$$\frac{1}{2}m \sum_{\alpha} \langle v_{\alpha}^2 \rangle = \frac{1}{2} d k_B T \quad (2.12)$$

Vogliamo calcolare la media di $v^2(t)$. Questa media dipende dal tempo, e per $t \rightarrow \infty$, ci aspettiamo che sia uguale al valore di equilibrio di v^2 :

$$\langle v^2(t) \rangle \longrightarrow \langle v^2 \rangle_{eq} \quad \text{per } t \rightarrow +\infty$$

Questa media è calcolata utilizzando la distribuzione canonica di equilibrio. Effettuare una media in questo problema dinamico stocastico significa fare una media rispetto alla distribuzione del rumore, ovvero dobbiamo considerare le fluttuazioni del rumore stesso.

Assumiamo che la distribuzione del rumore sia gaussiana:

$$P[\delta F] = \exp\left(-\frac{\int dt' \delta^2 F(t')}{2B}\right)$$

È un funzionale in quanto δF dipende dal tempo.

Non è necessario conoscere l'intera distribuzione del rumore; per i nostri scopi, basta conoscere il valore medio e la sua varianza:

- $\langle \delta F(t) \rangle = 0$
- $\langle \delta F_{\alpha}(t) \delta F_{\beta}(t') \rangle = 2B\delta_{\alpha\beta}\delta(t - t')$

Poiché ogni coordinata si comporta in modo indipendente, possiamo esaminarle singolarmente. Quindi consideriamo dapprima il problema in una dimensione.

$$\begin{aligned} \langle v_{\alpha}^2(t) \rangle &= v_{0\alpha}^2 e^{-\frac{2\zeta}{m}t} \\ &+ v_{0\alpha} e^{-\frac{\zeta}{m}t} \int_0^t dt' e^{-\frac{\zeta}{m}(t-t')} \frac{\langle \delta F_{\alpha}(t') \rangle}{m} \\ &+ \int_0^t dt' e^{-\frac{\zeta}{m}(t-t')} \int_0^t dt'' e^{-\frac{\zeta}{m}(t-t'')} \frac{\langle \delta F_{\alpha}(t') \delta F_{\alpha}(t'') \rangle}{m \cdot m} \end{aligned} \quad (2.13)$$

- Il primo termine è una costante e non dipende dal rumore.
- Il secondo termine è nullo poiché stiamo considerando per ipotesi che il valor medio del rumore sia pari a 0.
- Il terzo termine è l'unico di cui devo effettivamente calcolare il valore medio; questo è dato semplicemente dalla varianza del rumore (risultato già noto).

$$\begin{aligned} \langle v_{\alpha}^2(t) \rangle &= v_{0\alpha}^2 e^{-\frac{2\zeta}{m}t} \\ &+ \int_0^t dt' e^{-\frac{\zeta}{m}(t-t')} \int_0^t dt'' e^{-\frac{\zeta}{m}(t-t'')} \frac{2B\delta(t' - t'')}{m^2} \end{aligned} \quad (2.14)$$

Poiché sia l'intervallo di integrazione di t'' che quello di t' vanno da 0 a t , possiamo sfruttare la funzione a delta per eliminare uno degli integrali.

$$\begin{aligned} \langle v_{\alpha}^2(t) \rangle &= v_{0\alpha}^2 e^{-\frac{2\zeta}{m}t} + \frac{2B}{m^2} \int_0^t dt' e^{-\frac{2\zeta}{m}(t-t')} \\ &= v_{0\alpha}^2 e^{-\frac{2\zeta}{m}t} + \frac{2B}{m^2} e^{-\frac{2\zeta}{m}t} \frac{m}{2\zeta} (e^{+\frac{2\zeta}{m}t} - 1) \end{aligned} \quad (2.15)$$

$$\langle v_\alpha^2(t) \rangle = v_{0\alpha}^2 e^{-\frac{2\zeta}{m}t} + \frac{B}{m\zeta} (1 - e^{-\frac{2\zeta}{m}t}) \quad (2.16)$$

Trovata la soluzione per una dimensione, bisogna sommare su tutti gli α .

$$\langle v^2(t) \rangle = v_0^2 e^{-\frac{2\zeta}{m}t} + \frac{dB}{m\zeta} (1 - e^{-\frac{2\zeta}{m}t}) \quad (2.17)$$

Consideriamo il comportamento a lungo termine, nella condizione di equilibrio nel limite per $t \rightarrow \infty$. Quando t tende a infinito, il primo termine tende a zero, così come l'altro termine esponenziale nella parentesi. Quindi si ha:

$$\langle v^2 \rangle_{eq} = \frac{dB}{m\zeta} \quad (2.18)$$

Sfruttando la relazione (2.11):

$$\langle v^2 \rangle_{eq} = \frac{dB}{m\zeta} = \frac{d k_b T}{m} \quad (2.19)$$

Si ritrova così l'equazione del **Teorema di fluttuazione-dissipazione**:

$$B = k_b T \zeta \quad (2.20)$$

Questo teorema mette in relazione le proprietà del rumore stocastico (che guida la dinamica) con la temperatura. Mette in relazione l'ampiezza del rumore stocastico B anche con il coefficiente di attrito; esprime la relazione che esiste tra la frizione (che tende a fermare il moto della particella) e il rumore (che tende a mantenere il sistema in moto).

2.2.1 Equazione di Stokes-Einstein

Ora vogliamo trovare la relazione che sussiste con il coefficiente di diffusione.

L'espressione per il coefficiente di diffusione è data da: $\langle \delta x^2 \rangle = 2Dt$

$$D = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\langle \delta x^2 \rangle}{2t} \quad (2.21)$$

Bisogna, quindi, trovare il valore medio di δx^2 .

Poiché per ipotesi $\langle x \rangle = 0$, si ha:

$$\begin{aligned} \langle \delta x^2 \rangle &= \sum_{\alpha} \langle (x_{\alpha}(t) - x_{\alpha}(0))^2 \rangle \\ &= \sum_{\alpha} \langle x_{\alpha}(t)^2 \rangle \end{aligned} \quad (2.22)$$

Dove è stato sfruttato il fatto che abbiamo ipotizzato di porre nell'istante iniziale il granello di polline nell'origine, per cui $x_{\alpha}(t=0) = 0$.

Usando l'equazione nel **limite overdamped** si ha:

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \frac{1}{\zeta} \delta \mathbf{F} \quad \longrightarrow \quad \mathbf{x}(t) = \mathbf{x}_0 + \int_0^t dt' \frac{\delta \mathbf{F}(t')}{\zeta} = \int_0^t dt' \frac{\delta \mathbf{F}(t')}{\zeta} \quad (2.23)$$

Quindi dobbiamo calcolare:

$$\begin{aligned}
 \langle x_\alpha(t)^2 \rangle &= \left\langle \int_0^t dt' \frac{\delta \bar{F}_\alpha(t')}{\zeta} \int_0^t dt'' \frac{\delta \bar{F}_\alpha(t'')} \zeta \right\rangle \\
 &= \frac{1}{\zeta^2} \int_0^t dt' \int_0^t dt'' \langle \delta F_\alpha(t') \delta F_\alpha(t'') \rangle \\
 &= \frac{1}{\zeta^2} \int_0^t dt' \int_0^t dt'' 2k_b T \zeta \delta(t' - t'') \\
 &= \frac{2 k_b T t}{\zeta}
 \end{aligned} \tag{2.24}$$

Trovata la soluzione per una dimensione, bisogna sommare su tutti gli α .

$$\begin{aligned}
 \langle \delta x^2 \rangle &= \sum_\alpha \langle x_\alpha(t)^2 \rangle = \sum_\alpha \frac{2 k_b T t}{\zeta} \\
 &= \frac{2 d k_b T t}{\zeta}
 \end{aligned} \tag{2.25}$$

Usando la relazione (2.21), si trova:

$$D = \frac{d k_b T}{\zeta} \tag{2.26}$$

L'espressione di ζ è determinata dalla forma dell'oggetto e dalle proprietà del fluido. In generale nel caso di una particella sferica in contatto con un fluido con viscosità η si ha: $\zeta = 6\pi R\eta$.

Se indichiamo con A il fattore geometrico, si trova: $\zeta = A\eta$

Si ottiene così l'**Equazione di Stokes-Einstein** :

$$D = \frac{d k_b T}{A\eta} \tag{2.27}$$

2.3 Processo di Wiener

Consideriamo l'equazione nel caso overdamped.

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} \zeta = \delta \mathbf{F} \tag{2.28}$$

Per rendere l'equazione più semplice si può porre il coefficiente d'attrito uguale a 1; in questo modo si ottiene un'equazione più semplice, ma tramite un metodo formalmente non corretto.

Per eliminare il parametro in modo matematicamente corretto, si deve riscalare tutto. Consideriamo la relazione:

$$\langle \delta F(t_1) \delta F(t_2) \rangle = 2B\delta(t_1 - t_2) \tag{2.29}$$

Ora riscaliamo il tempo $t' = \frac{t}{\zeta}$, e riscriviamo la (2.28) in funzione di t' :

$$\frac{dx(t)}{dt'} = \delta F(t) \tag{2.30}$$

Definiamo delle nuove variabili:

$$\tilde{x}(t) = x(t) = x(\zeta t') \quad (2.31)$$

$$\xi(t') = \delta F(\zeta t') \quad (2.32)$$

Così facendo otteniamo:

$$\frac{d\tilde{x}(t')}{dt'} = \xi(t') \quad (2.33)$$

Verifichiamo che così facendo anche la varianza del rumore non dipende più dall'attrito:

$$\langle \xi(t'_1)\xi(t'_2) \rangle = \langle \delta F(\zeta t'_1)\delta F(\zeta t'_2) \rangle = 2k_b T \zeta \delta(\zeta(t'_1 - t'_2)) \quad (2.34)$$

Usiamo la proprietà della delta di Dirac:

$$\langle \xi(t'_1)\xi(t'_2) \rangle = 2k_b T \zeta \frac{\delta(t'_1 - t'_2)}{\zeta} = 2k_b T \delta(t'_1 - t'_2) \quad (2.35)$$

In questo modo abbiamo eliminato l'attrito sia dall'equazione di Langevin che dalla varianza del rumore. Matematicamente, ciò equivale a ridefinire l'unità microscopica di misura del tempo.

Da qui in poi per alleggerire la notazione al posto di t' usiamo semplicemente t .

Passiamo ora al **processo di Wiener**. La relazione $\frac{dx(t)}{dt} = \xi(t)$ in matematica, viene scritta come:

$$dx = dW \quad (2.36)$$

$$W = \xi(t)dt \quad (2.37)$$

Questo perché, scritta nel primo modo, l'equazione non è differenziabile. Consideriamo il valore medio di dx^2 su un intervallo di tempo infinitesimo:

$$\begin{aligned} \langle (dx)^2 \rangle &= \langle (x(t+dt) - x(t))^2 \rangle \\ &= \int_t^{t+dt} dt' \int_t^{t+dt} dt'' \langle \xi(t')\xi(t'') \rangle = 2k_b T \delta(t' - t'') \end{aligned} \quad (2.38)$$

Quindi si ha:

$$\begin{aligned} dx^2 &\simeq dt \quad \rightarrow \quad dx \simeq dt^{1/2} \\ \frac{dx}{dt} &\simeq \frac{1}{dt^{1/2}} \longrightarrow +\infty \quad \text{per } dt \rightarrow 0 \end{aligned}$$

Quindi mandando $dt \rightarrow 0$, il risultato diverge, il che implica che l'equazione non è differenziabile.

Risulta più corretto da un punto di vista formale, pertanto, usare la notazione del processo di Wiener:

$$\begin{cases} dx = dW \\ W = \xi(t)dt \end{cases}$$

github.com/elisabettagnello

Lezione 3

Data: 07/03/2025

3.1 Equazione di diffusione

Ripartiamo dall'equazione di Langevin nel caso overdamped:

$$\frac{d\bar{x}}{dt}\zeta = \delta\bar{F} \quad (3.1)$$

Abbiamo visto che quello descritto da questa equazione è un processo stocastico non differenziabile. La descrizione matematica corretta si ottiene riscalando:

$$dx = dW \quad (3.2)$$

$$\langle dW^2 \rangle = 2Dt \quad (3.3)$$

W^2 è una quantità casuale che scala con l'intervallo di tempo.

Suddividiamo l'asse temporale in piccoli intervalli, ognuno dei quali è dato da dt , e indichiamo con dx lo spostamento effettuato in ogni intervallino. La distanza totale percorsa in un tempo t è:

$$x(t) = \sum_{\tau=0}^t dx \quad (3.4)$$

Questo è esattamente lo stesso risultato ottenuto con il formalismo del random walk discreto.

Grazie al teorema del limite centrale, possiamo concludere che la distribuzione della distanza percorsa in un tempo t segue una distribuzione Gaussiana:

$$P(x, t) = \frac{e^{-\frac{x^2}{4Dt}}}{\sqrt{4\pi Dt}} \quad (3.5)$$

Questa distribuzione (nel caso multi-dimensionale) soddisfa la seguente equazione differenziale:

$$\frac{\partial P}{\partial t} = D \nabla^2 P \quad (3.6)$$

che è nota come **equazione della diffusione**.

L'equazione della diffusione può essere riscritta come equazione di continuità:

$$\frac{\partial P}{\partial t} + \nabla \cdot \bar{J} = 0 \quad (3.7)$$

Dove \bar{J} è la **corrente di probabilità**, data dalla **legge di Fick**:

$$\bar{J} = -D \nabla \cdot P \quad (3.8)$$

Questa relazione implica che esiste una corrente che è diretta dalle regioni con maggiore concentrazione verso quelle con minore concentrazione.

3.1.1 Derivazione della legge di Fick e d8 diffusione

Consideriamo il caso unidimensionale e discretizziamo lo spazio in intervalli di lunghezza δx , in modo che:

$$\langle \delta x^2 \rangle = 2D\delta t \quad (3.9)$$

$$\delta x = \sqrt{2D\delta t} \quad (3.10)$$

La (3.10) rappresenta il comportamento medio, non il comportamento reale di una singola traiettoria.

Supponiamo di avere una popolazione che al tempo zero si trova nell'origine. Dalla posizione iniziale, dopo un certo tempo t , la popolazione si muoverà verso valori più alti dell'asse. Consideriamo la posizione x , $x - \delta x$ a sinistra e $x + \delta x$ a destra. Ci saranno più particelle a sinistra e meno a destra.

Vogliamo calcolare la corrente sulla superficie di separazione x . **La corrente è definita come il numero di particelle che attraversano una superficie di separazione in unità di tempo, diviso per la superficie.** In questo caso, la superficie è solo un punto, quindi non è necessario dividere.

Poiché il movimento è casuale, metà delle particelle che si trovano su x andrà a sinistra e metà andrà a destra (si muovono in direzioni opposte, quindi dobbiamo sottrarre un numero all'altro).

$$J(x, t) = \frac{1}{2}[N(x - \delta x) - N(x)] \cdot \frac{1}{\delta t} \quad (3.11)$$

Il numero di particelle in un dato intervallo è definito come:

$$N(x, t) = P(x, t)\delta x \quad (3.12)$$

dove $P(x, t)$ è la densità di probabilità.

Segue:

$$\begin{aligned} J(x, t) &= \frac{1}{2}[P(x - \delta x) - P(x)] \cdot \frac{\delta x}{\delta t} \\ &= -\frac{1}{2}[-P(x - \delta x) + P(x)] \cdot \frac{1}{\delta x} \frac{\delta x^2}{\delta t} \\ &= -\frac{1}{2} \frac{\partial P}{\partial x} 2D \\ &= -D \frac{\partial P}{\partial x} \end{aligned} \quad (3.13)$$

Dove abbiamo considerato il limite di δx che tende a zero, in modo da poter definire la derivata. Attraverso questo processo, abbiamo derivato la legge di Fick.

Ritroviamo ora l'equazione di diffusione:

$$\delta N(x, t) = [J(x - \delta x, t) - J(x, t)]\delta t \quad (3.14)$$

$$\begin{aligned} N(x, t + \delta t) - N(x, t) &= \delta x[P(x, t + \delta t) - P(x, t)] \\ &= -\delta t[J(x, t) - J(x - \delta x, t)] \end{aligned} \quad (3.15)$$

$$\frac{P(x, t + \delta t) - P(x, t)}{\delta t} = -\frac{J(x, t) - J(x - \delta x, t)}{\delta x} \quad (3.16)$$

$$\frac{\partial P}{\partial t} = -\frac{\partial J}{\partial x} \quad (3.17)$$

3.2 Metabolismo nei batteri

Possiamo applicare le equazioni della diffusione anche ad un problema biologico, come il flusso di molecole di ossigeno verso un batterio in un lago. Schematizziamo il batterio come una sfera di raggio R . Ogni volta che una molecola di ossigeno, diffondendosi in acqua, arriva sulla superficie del nostro batterio, viene assorbita. La corrente di particelle che raggiunge la superficie del batterio è correlata alla concentrazione di ossigeno e alla dimensione del batterio.

Il batterio ha bisogno di una certa quantità di ossigeno per unità di tempo per sopravvivere. Poiché si trova nel lago e le molecole di ossigeno continueranno a diffondersi, continueranno ad arrivare sulla superficie del batterio. Il fabbisogno (intake), la quantità di nutrienti di cui una cellula ha bisogno per sopravvivere, cresce con il volume della cellula stessa. Possiamo assumere che il fabbisogno sia una costante:

$$I = \alpha R^3 \quad (3.18)$$

Ciò che dobbiamo calcolare è il numero di particelle di ossigeno che arrivano sulla superficie del batterio per unità di tempo, ovvero la corrente di molecole che arriva sulla superficie del batterio. L'equazione che descrive il movimento delle molecole di ossigeno è precisamente l'equazione di diffusione.

Formalizziamo il problema chiamando $c(x, t)$ la concentrazione di molecole di ossigeno nel lago (è l'analogo della probabilità P usata precedentemente). In assenza del batterio, possiamo aspettarci che questa distribuzione sia completamente uniforme. Tuttavia, una volta inserito il batterio nel lago, poiché inizierà ad assorbire l'ossigeno, modificherà la concentrazione.

Poniamo l'origine del nostro sistema di riferimento al centro del batterio. Possiamo assumere che quando $x \gg 1$, ovvero a distanza molto grande dal batterio, la concentrazione sarà uguale alla concentrazione senza batterio: $c(x \gg 1, t) = c_0$. Mentre quando ci avviciniamo al batterio, ci sarà una modifica della concentrazione a causa del fatto che ogni volta che le molecole arrivano al confine, esse scompaiono.

L'equazione che descrive come la concentrazione varia nello spazio e nel tempo è l'equazione di diffusione:

$$\frac{\partial c}{\partial t} + \nabla \cdot J = 0 \quad (3.19)$$

Non siamo interessati alla dipendenza temporale della concentrazione. Dopo un certo tempo transitorio, il sistema infatti raggiungerà un nuovo stato stazionario, per cui possiamo supporre che la concentrazione non dipenda dal tempo $c(x, t) = c(x)$. Nello **stato stazionario** si ha:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = 0 \quad \longrightarrow \quad \nabla \cdot J = 0 \quad (3.20)$$

A questo punto si può applicare il teorema della divergenza. Se calcolo il flusso del vettore corrente attraverso una superficie chiusa, questo deve essere uguale a zero:

$$\int \bar{J} \cdot \bar{n} dS = 0 \quad (3.21)$$

Quindi si può considerare una superficie chiusa in questo spazio tridimensionale e calcolare il flusso della corrente attraverso di essa. Poiché il batterio è sferico, anche il problema deve avere una **simmetria sferica**, quindi tutto è completamente **isotropo** rispetto agli angoli e dipende solo dalla distanza dall'origine: $\bar{J}(\bar{x}) = J(r)$

Per applicare il teorema della divergenza, scelgo un volume costituito da due sfere concentriche. La sfera più piccola ha raggio R_1 e la sfera più grande ha raggio R_2 .

Poiché J ha una simmetria sferica, è un vettore orientato radialmente verso il centro del sistema di riferimento. Quindi la corrente entrerà perpendicolarmente al mio volume dall'esterno verso l'interno, e la direzione sarà entrante sulla sfera esterna e uscente sulla sfera interna.

Applicando il teorema della divergenza si trova:

$$4\pi R_1^2 J(R_1) - 4\pi R_2^2 J(R_2) = 0 \quad , \forall R_1, R_2 \quad (3.22)$$

$$4\pi r^2 J(r) = A = \text{costante} \quad (3.23)$$

$$J(r) = \frac{A}{4\pi r^2} \quad (3.24)$$

Ora voglio sfruttare la relazione che collega la corrente alla concentrazione stessa. La definizione generale della corrente è:

$$\bar{J} = -D \nabla \cdot c \quad (3.25)$$

Poiché il problema ha una simmetria sferica, è conveniente riesprimere il gradiente in coordinate radiali. Sappiamo che le coordinate che dipendono dagli angoli sono zero; l'unica non nulla quindi è quella che dipende dalla distanza dall'origine:

$$J(r) = -D \frac{d}{dr} c(r) \quad (3.26)$$

È conveniente integrare dalla superficie del batterio (che ha raggio R) perché so che ogni volta che le molecole di ossigeno arrivano lì, scompaiono. Quindi, so che la concentrazione lì deve essere zero. Segue che:

$$\begin{aligned}
c(r) &= -\frac{1}{D} \int_R^r J(r') dr' + c(R) \\
&= -\frac{1}{D} \int_R^r J(r') dr' \\
&= -\frac{1}{D} \int_R^r dr' \frac{A}{4\pi r'^2} \\
&= \frac{A}{4\pi D} \left(\frac{1}{r} - \frac{1}{R} \right)
\end{aligned} \tag{3.27}$$

Per $r \rightarrow +\infty$ la concentrazione deve tendere a c_0 , quindi posso riscrivere la costante A in termini della concentrazione stazionaria delle molecole di ossigeno nel lago:

$$c(r \rightarrow \infty) = c_0 = -\frac{A}{4\pi DR} \quad \rightarrow \quad A = -4\pi c_0 DR \tag{3.28}$$

Sostituiamo nella (3.24) e nella (3.27):

$$J(r) = -\frac{DRc_0}{r^2} \tag{3.29}$$

$$c(r) = c_0 \left(1 - \frac{R}{r} \right) \tag{3.30}$$

La (3.30) è un'espressione molto intuitiva, poiché ci dice che quando r tende all'infinito otteniamo c_0 , e che la concentrazione diminuisce man mano che ci avviciniamo al batterio.

A questo punto dobbiamo calcolare il numero di particelle che arrivano sulla superficie del batterio per unità di tempo, e che conseguentemente vengono assorbite. Dobbiamo calcolare $J(R)$ moltiplicato per la superficie del batterio:

$$J(R) \cdot 4\pi R^2 = \frac{DRc_0}{R^2} \cdot 4\pi R^2 = 4\pi DRc_0 \tag{3.31}$$

Imponiamo la condizione di sopravvivenza, per cui **il batterio sarà in grado di sopravvivere se il numero di molecole di ossigeno che arriva sulla superficie è maggiore del suo fabbisogno**:

$$4\pi DRc_0 \geq \alpha R^3 \tag{3.32}$$

Ricaviamo così la **dimensione critica del batterio** (batteri più piccoli di questa dimensione critica possono sopravvivere e batteri più grandi non possono):

$$R \leq \left(\frac{4\pi Dc_0}{\alpha} \right)^{\frac{1}{2}} \tag{3.33}$$

3.3 Equazione di Langevin in presenza di forze esterne

Forma generale dell'equazione di Langevin:

$$\begin{cases} \frac{d\bar{v}}{dt} &= \bar{F}_{ext}(\bar{x}) - \zeta \bar{v} + \delta \bar{F}, \\ \frac{d\bar{x}}{dt} &= \bar{v} \end{cases} \tag{3.34}$$

Consideriamo il caso in cui $F_{ext} \neq 0$, ma facciamo un'assunzione semplificata: assumiamo che questa forza sia una costante e non dipenda dalla posizione.

Possiamo usare le tecniche che abbiamo adottato per derivare la soluzione dell'equazione completa in assenza di forza e poi sostituire δF con $\delta F + F_{ext}$, in questo modo troviamo:

$$\bar{v}(t) = v_0 e^{-\frac{\zeta}{m}t} + \int_0^t e^{-\frac{\zeta}{m}(t-t')} \left[\frac{\delta \bar{F}(t')}{m} + \frac{\bar{F}_{ext}(t')}{m} \right] dt' \quad (3.35)$$

Se F_{ext} è costante, possiamo portarla fuori dall'integrale:

$$\bar{v}(t) = v_0 e^{-\frac{\zeta}{m}t} + \frac{\bar{F}_{ext}}{m} \int_0^t e^{-\frac{\zeta}{m}(t-t')} dt' + \int_0^t e^{-\frac{\zeta}{m}(t-t')} \frac{\delta \bar{F}(t')}{m} dt' \quad (3.36)$$

Risolviamo il primo integrale:

$$\frac{\bar{F}_{ext}}{m} \int_0^t e^{-\frac{\zeta}{m}(t-t')} dt' = \frac{\bar{F}_{ext}}{m} \frac{m}{\zeta} e^{-\frac{\zeta}{m}t} \left(e^{+\frac{\zeta}{m}t} - 1 \right) = \frac{\bar{F}_{ext}}{\zeta} \left(1 - e^{-\frac{\zeta}{m}t} \right) \quad (3.37)$$

Sostituendo troviamo una soluzione completa in presenza di rumore e di una forza esterna costante:

$$\bar{v}(t) = v_0 e^{-\frac{\zeta}{m}t} + \frac{\bar{F}_{ext}}{\zeta} \left(1 - e^{-\frac{\zeta}{m}t} \right) + \int_0^t e^{-\frac{\zeta}{m}(t-t')} \frac{\delta \bar{F}(t')}{m} dt' \quad (3.38)$$

Ora, calcoliamo il valore medio di v . Se non avessi la forza esterna, otterrei solo il contributo dovuto alla condizione iniziale, poiché il valore medio di δF è nullo. In presenza di forze esterne, invece, si ha:

$$\langle \bar{v}(t) \rangle = v_0 e^{-\frac{\zeta}{m}t} + \frac{\bar{F}_{ext}}{\zeta} \left(1 - e^{-\frac{\zeta}{m}t} \right) \quad (3.39)$$

Per $t \rightarrow \infty$ (ovvero $t \gg \frac{m}{\zeta} = \tau$) si ha:

$$\langle \bar{v} \rangle_\infty = \frac{\bar{F}_{ext}}{\zeta} \quad (3.40)$$

L'espressione trovata coincide con quella della drift velocity del moto browniano.

Se guardo a scale temporali molto più grandi di quella microscopica, vedrò che particella browniana si muoverà in modo erratico, ma in media si muoverà lungo la direzione della forza esterna.

3.3.1 Equazione di Fokker-Planck

Analizziamo cosa succede a livello della distribuzione di probabilità, ovvero come evolve nel tempo la probabilità di trovare una particella nella posizione x al tempo t . Per determinare il comportamento risultante, possiamo fare riferimento all'equazione della diffusione.

$$\frac{\partial P}{\partial t} + \nabla \cdot \bar{J} = 0 \quad (3.41)$$

Questa equazione deriva dal bilancio tra l'afflusso e il deflusso di particelle in un intervallo dato, in assenza di forze esterne.

Consideriamo ora l'effetto di una forza esterna che spinge le particelle in una direzione specifica.

Se consideriamo la forza esterna, le particelle acquisiscono una velocità di deriva $v = \frac{\bar{F}_{ext}}{\zeta}$ per cui $\delta x = v\delta t$.

Quindi si ha:

$$\bar{J}_{drift} = v \cdot P = \frac{\bar{F}_{ext}}{\zeta} \cdot P \quad (3.42)$$

La corrente totale $\bar{J} = -D \nabla \cdot P + \bar{J}_{drift}$ delle particelle sarà:

$$\bar{J} = -D \nabla \cdot P + \frac{\bar{F}_{ext}}{\zeta} P \quad (3.43)$$

Imponendo la conservazione della probabilità ($\frac{\partial P}{\partial t} = -\nabla \cdot \bar{J}$), otteniamo l'**equazione di Fokker-Planck**:

$$\frac{\partial P}{\partial t} = D \nabla^2 P - \nabla \left(\frac{\bar{F}_{ext}}{\zeta} P \right) \quad (3.44)$$

3.3.2 Potenziale di Membrana

Consideriamo ora un'applicazione biologica dell'equazione di Fokker-Planck per stimare la differenza di potenziale elettrico attraverso la membrana di un neurone.

I neuroni contengono ioni come Na^+ e Cl^- con concentrazioni diverse dentro e fuori la membrana. Supponiamo che la membrana sia permeabile al sodio (Na^+), con una concentrazione interna C_{int} maggiore di quella esterna C_{out} . Gli ioni si muoveranno per diffusione dall'interno all'esterno, creando uno squilibrio di carica che genera un campo elettrico opposto al flusso diffusivo.

All'equilibrio, la corrente totale si annulla:

$$\bar{J} = -D \frac{dc}{dx} + \frac{\bar{F}_{ext}}{\zeta} c = 0 \quad \rightarrow \quad D \frac{dc}{dx} = \frac{\bar{F}_{ext}}{\zeta} c \quad (3.45)$$

Integrando questa equazione e usando la relazione tra diffusione e temperatura ($D = \frac{k_B T}{\zeta}$), otteniamo la **relazione di Nernst**:

$$K_b T \int_{in}^{out} \frac{dc}{c} = \int_{in}^{out} F_{ext} dx = e \int_{in}^{out} E dx \quad (3.46)$$

$$K_b T [\ln(c_{out}) - \ln(c_{in})] = -e(V_{out} - V_{in}) \quad (3.47)$$

$$c_{out} = c_{in} e^{-\beta e \Delta V} \quad (3.48)$$

Usando valori tipici ($T \approx 300$ K, $C_{int}/C_{out} \approx 10$), otteniamo $\Delta V \approx 58$ mV, un valore in buon accordo con i dati sperimentali.

github.com/elisabettagnello

Lezione 4

Data: 11/03/2025

4.1 Potenziale di Membrana

Nella lezione precedente, abbiamo cercato di stimare il potenziale di membrana utilizzando la Legge di Fick e l'equazione di Fokker-Planck. La corrente di probabilità J è data da:

$$J = -D \frac{\partial P}{\partial x} + \frac{F_{ext}}{\zeta} P \quad (4.1)$$

Possiamo identificare la densità di probabilità P con la concentrazione C . L'equazione diventa quindi l'equazione di Nernst-Planck:

$$J = -D \frac{\partial C}{\partial x} + \frac{qE}{\zeta} C \quad (4.2)$$

Utilizzando la relazione di Einstein, $D = \frac{k_B T}{\zeta}$, possiamo riscriverla come:

$$J = D \left[-\frac{\partial C}{\partial x} + \frac{qE}{k_B T} C \right] \quad (4.3)$$

Considerando una membrana permeabile che separa due compartimenti, uno interno (int) e uno esterno (ext), con concentrazioni C_{int} e C_{ext} e potenziali V_{int} e V_{ext} , abbiamo raggiunto la condizione di equilibrio quando la forza elettrica bilancia quella chimica (diffusiva). Il risultato trovato era:

$$\ln \left(\frac{C_{ext}}{C_{int}} \right) = -q \frac{\Delta V}{k_B T} \quad (4.4)$$

Questa relazione può essere riscritta per evidenziare una distribuzione di tipo Boltzmann:

$$\frac{C_{int}}{C_{ext}} = e^{-q \frac{\Delta V}{k_B T}} = e^{-\beta q \Delta V} \quad (4.5)$$

Questa è una distribuzione di Boltzmann, e ci chiediamo se sia una proprietà generale.

4.2 Distribuzione di Boltzmann

Torniamo all'equazione di Fokker-Planck (FP) in una dimensione:

$$\frac{\partial P}{\partial t} = D \frac{\partial^2 P}{\partial x^2} - \frac{1}{\zeta} \frac{\partial}{\partial x} [F_{ext} P] \quad (4.6)$$

Questa è un'equazione di continuità $\frac{\partial P}{\partial t} + \frac{\partial J}{\partial x} = 0$.

Se la forza è conservativa, può essere derivata da un potenziale $U(x)$:

$$F_{ext} = -\frac{d}{dx} U(x) \quad (4.7)$$

Vogliamo verificare se la distribuzione di equilibrio è una distribuzione di Boltzmann.

La corrente $J(x)$ può essere riscritta in una forma conveniente:

$$J(x) = -D e^{-\beta U} \frac{\partial}{\partial x} (e^{\beta U} P) \quad (4.8)$$

Proponiamo come soluzione stazionaria la distribuzione di Boltzmann:

$$P(x) = \frac{e^{-\beta U(x)}}{Z} \quad (4.9)$$

dove Z è una costante di normalizzazione. Sostituendo questa forma nella corrente otteniamo:

$$J(x) = -D e^{-\beta U} \frac{\partial}{\partial x} \left(e^{\beta U} \frac{e^{-\beta U}}{Z} \right) = -D e^{-\beta U} \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{1}{Z} \right) = 0 \quad (4.10)$$

Poiché la corrente di probabilità è zero ovunque ($J = 0$), il movimento netto di probabilità è nullo. Dall'equazione di continuità, se $J = 0$, allora $\frac{\partial P}{\partial t} = 0$. Questo significa che la distribuzione è stazionaria, cioè non cambia nel tempo.

Nota importante: Abbiamo dimostrato che una distribuzione di Boltzmann è *una* soluzione di equilibrio per l'equazione di FP quando la forza è conservativa. Non abbiamo dimostrato come il sistema raggiunga questo equilibrio, né che questa sia l'unica soluzione possibile.

Ogni volta che la forza deriva da un potenziale, il sistema raggiungerà uno stato di equilibrio descritto da una distribuzione di Boltzmann. Questo stato rappresenta un bilancio tra un contributo energetico (che spinge le particelle verso il minimo del potenziale) e un contributo entropico (dovuto alla temperatura, che tende a sparpagliare le particelle). L'energia domina solo a basse temperature. Se aspettiamo un tempo sufficientemente lungo, il sistema "termalizza", raggiungendo una distribuzione di Boltzmann, proprio come in meccanica statistica.

4.3 L'Oscillatore Armonico Stocastico (Ornstein Uhlenbeck)

Consideriamo ora un nuovo esempio: un oscillatore armonico stocastico. Si tratta di una particella soggetta a una forza elastica, che si muove in un potenziale quadrattico.

$$U(x) = \frac{1}{2} K x^2 \Rightarrow F(x) = -K x \quad (4.11)$$

Vogliamo studiare questo sistema immerso in un bagno termico, quindi dobbiamo aggiungere un termine di frizione (dissipazione) e un termine di rumore (forza stocastica). L'equazione di Langevin per la particella è:

$$m \frac{d^2x}{dt^2} = -Kx - \zeta \frac{dx}{dt} + \delta F \quad (4.12)$$

Essendo un'equazione lineare nella variabile x , possiamo risolverla analiticamente.

4.3.1 Soluzione dell'Equazione Omogenea

Iniziamo risolvendo l'equazione omogenea associata ($\delta F = 0$):

$$\left[m \frac{d^2}{dt^2} + \zeta \frac{d}{dt} + K \right] x(t) = 0 \quad (4.13)$$

Cercando soluzioni della forma $x(t) = Ae^{i\omega t}$, otteniamo l'equazione caratteristica per ω :

$$-m\omega^2 + i\zeta\omega + K = 0 \quad (4.14)$$

Dividendo per $-m$ e introducendo la pulsazione propria $\omega_0^2 = K/m$ e introducendo la scala temporale $\tau = m/\zeta$, otteniamo:

$$\omega^2 - i\frac{1}{\tau}\omega - \omega_0^2 = 0 \quad (4.15)$$

Le soluzioni sono:

$$\omega_{\pm} = \frac{i}{2\tau} \pm \frac{1}{2} \sqrt{4\omega_0^2 - \frac{1}{\tau^2}} = \frac{i}{2\tau} \pm \frac{1}{2\tau} \sqrt{4\omega_0^2\tau^2 - 1} \quad (4.16)$$

Introduciamo il parametro adimensionale $\epsilon = \omega_0^2\tau^2$. Questo parametro distingue due regimi:

1. Regime sovrasmorzato (overdamped): $4\epsilon < 1$

L'argomento della radice è negativo, le soluzioni ω_{\pm} sono puramente immaginarie, il che corrisponde a decadimenti esponenziali reali, senza oscillazioni. L'attrito domina e "distrugge" l'inerzia prima che il sistema possa compiere un'oscillazione.

2. Regime sottosmorzato (underdamped): $4\epsilon > 1$

L'argomento della radice è positivo, ω_{\pm} hanno una parte reale e una immaginaria, portando a oscillazioni smorzate.

Per semplicità, analizziamo in dettaglio il **regime sovrasmorzato** con $\epsilon \ll 1$. In questo limite, possiamo approssimare le radici ω_{\pm} :

$$\omega_+ \approx \frac{i}{\tau}(1 - \epsilon), \quad \omega_- \approx \frac{i\epsilon}{\tau} \quad (4.17)$$

La soluzione omogenea generale è:

$$x_{om}(t) = ae^{i\omega_+ t} + be^{i\omega_- t} \quad (4.18)$$

Imponendo le condizioni iniziali $x(0) = 0$ e $v(0) = v_0$, si possono determinare le costanti. Il risultato per la posizione media è:

$$\langle x(t) \rangle = x_{om}(t) = \frac{v_0\tau}{1 - 2\epsilon} \left[e^{-\frac{te}{\tau}} - e^{-\frac{t(1-\epsilon)}{\tau}} \right] \quad (4.19)$$

4.3.2 Soluzione completa con il metodo del propagatore

Per trovare la soluzione completa, usiamo il metodo del propagatore (o funzione di Green). La soluzione per $x(t)$ è data dalla somma della soluzione omogenea e di una convoluzione tra il propagatore $G(t - t')$ e la forza stocastica $\delta F(t')$.

$$\left(m \frac{d^2}{dt^2} + \zeta \frac{d}{dt} + k \right) G(t) = \delta F(t) \quad (4.20)$$

$G(t)$ e la sua trasformata di Fourier $G(\omega)$ sono legate dalla seguenti relazioni:

$$G(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{d\omega}{2\pi} e^{i\omega t} G(\omega) \quad (4.21)$$

$$G(\omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} dt e^{-i\omega t} G(t) \quad (4.22)$$

Passiamo allo spazio di Fourier:

$$\hat{G}(\omega) = \frac{1}{-m(\omega - \omega_+)(\omega - \omega_-)} \quad (4.23)$$

La soluzione particolare è data da:

$$x_{\text{particolare}}(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} G(t - t') \delta F(t') dt' \quad (4.24)$$

Troviamo $G(t)$ applicando il teorema dei residui:

$$G(t) = 2\pi i \sum \text{Res}[\omega_i] = \frac{2\pi i}{2\pi} \left(-\frac{1}{m} \right) \left[\frac{e^{i\omega_+ t}}{(\omega_+ - \omega_-)} + \frac{e^{i\omega_- t}}{(\omega_- - \omega_+)} \right] \quad (4.25)$$

La soluzione particolare quindi è:

$$x_{\text{particolare}} = \frac{\tau}{m(2\epsilon - 1)} \int_0^t dt' \left[e^{-(1-\epsilon)\frac{(t-t')}{\tau}} - e^{-\frac{\epsilon(t-t')}{\tau}} \right] \delta F(t') \quad (4.26)$$

L'equazione completa per la posizione quindi è:

$$x(t) = \frac{v_0 \tau}{(2\epsilon - 1)} \left[e^{-(1-\epsilon)\frac{t}{\tau}} - e^{-\frac{\epsilon t}{\tau}} \right] + \frac{\tau}{m(2\epsilon - 1)} \int_0^t dt' \left[e^{-(1-\epsilon)\frac{(t-t')}{\tau}} - e^{-\frac{\epsilon(t-t')}{\tau}} \right] \delta F(t') \quad (4.27)$$

Poiché $\langle \delta F(t) \rangle = 0$, e $\langle x(t) \rangle = x_{\text{homo}}$ per studiare l'evoluzione del moto, considerando agli effetti della diffusione, consideriamo $\langle x^2(t) \rangle$.

4.3.3 Spostamento Quadratico Medio

Lo spostamento quadratico medio (MSD), $\langle x^2(t) \rangle$, è la quantità che descrive l'esplorazione dello spazio da parte della particella.

$$\begin{aligned} \langle x^2(t) \rangle &= x_{\text{homo}}^2 + \\ &\quad \frac{\tau^3 2K_b T \zeta}{m^2 (2\epsilon - 1)^2} \left[\frac{1}{2\epsilon} (1 - e^{-2\epsilon \frac{t}{\tau}}) - 2(1 - e^{-\frac{t}{\tau}}) + \frac{1}{2(1-\epsilon)} (1 - e^{-2(1-\epsilon)\frac{t}{\tau}}) \right] \end{aligned} \quad (4.28)$$

Dove il secondo termine è stato ottenuto facendo un doppio integrale in dt e dt' e usando la relazione $\langle \delta F(t) \delta F(t') \rangle = 2K_b T \zeta \delta(t - t')$.

La fisica del fenomeno è la seguente:

1. Agli istanti iniziali, la particella si muove in **modo balistico**, a causa della sua velocità iniziale v_0
2. Successivamente, l'attrito smorza il moto, distruggendo la memoria della condizione iniziale.
3. La particella inizia a muoversi per diffusione, senza ancora "sentire" l'effetto del potenziale confinante.
4. Quando la particella si allontana troppo dall'origine, la forza di richiamo del potenziale diventa significativa e la "respinge" indietro.
5. Infine, il sistema termalizza all'interno del potenziale. Lo spostamento quadratico medio non cresce più all'infinito (come nella diffusione libera) ma si satura a un valore finito, dettato dall'equilibrio tra energia potenziale e energia termica, in accordo con il teorema di equipartizione dell'energia.

Analizziamo i diversi regimi temporali per $\langle x^2(t) \rangle$:

Regime balistico ($t \ll \tau$)

$$\langle x^2(t) \rangle = x_{\text{homo}}^2 + \Omega^2 \quad (4.29)$$

- $\Omega^2 \simeq \tau^3$

$$\begin{aligned} x_{\text{homo}} &= \frac{v_0 \tau}{(2\epsilon - 1)} \left[e^{-(1-\epsilon)\frac{t}{\tau}} - e^{-\frac{\epsilon t}{\tau}} \right] \simeq C \left[1 - (1-\epsilon)\frac{t}{\tau} - 1 + \frac{\epsilon t}{\tau} \right] \\ &\simeq C \left[(2\epsilon - 1)\frac{t}{\tau} \right] \end{aligned} \quad (4.30)$$

$$x_{\text{homo}}^2 \simeq \left(\frac{v_0 \tau}{(2\epsilon - 1)} \right)^2 (2\epsilon - 1)^2 \frac{t^2}{\tau} = (v_0 t)^2 \quad (4.31)$$

- $x_{\text{homo}}^2 \simeq (v_0 t)^2$

L'MSD cresce quadraticamente con il tempo:

$$\langle x^2(t) \rangle \approx v_0^2 t^2 \quad (4.32)$$

Il grafico log-log di $\langle x^2(t) \rangle$ VS t ha una pendenza di 2.

Regime diffusivo ($\tau \ll t \ll \tau/2\epsilon$)

$$x_{\text{homo}} \simeq C \left[e^{-\frac{t}{\tau}} e^{\epsilon \frac{t}{\tau}} - e^{-\frac{\epsilon t}{\tau}} \right] = \frac{v_0 \tau}{(2\epsilon - 1)} (0 - 1) = -\frac{v_0 \tau}{(2\epsilon - 1)} \quad (4.33)$$

$$x_{\text{homo}}^2 \simeq \left(\frac{v_0 \tau}{(2\epsilon - 1)} \right)^2 \quad (4.34)$$

$$\begin{aligned} \Omega^2 &\simeq \frac{\tau^3 2K_b T \zeta}{m^2 (2\epsilon - 1)^2} \left[\frac{1}{2\epsilon} \left(1 - 1 + 2\epsilon \frac{t}{\tau} + o(t^2) \right) - 2 + \frac{1}{2(1-\epsilon)} \right] \\ &\simeq \frac{\tau^3 2K_b T \zeta}{m^2 (2\epsilon - 1)^2} \frac{t}{\tau} = \frac{2K_b T t}{\zeta (2\epsilon - 1)^2} = \frac{2Dt}{(2\epsilon - 1)^2} \end{aligned} \quad (4.35)$$

Nell'espressione di Ω^2 si passa dalla prima alla seconda riga tenendo a mente che solo il termine proporzionale a t è quello rilevante.

L'MSD cresce linearmente con il tempo, come in un moto browniano libero.

$$\langle x^2(t) \rangle \approx 2Dt \quad (4.36)$$

Il grafico log-log ha pendenza 1.

Regime di equilibrio ($t \gg \tau/2\epsilon$)

Tutti i termini esponenziali decadono a zero. L'MSD raggiunge un valore di saturazione costante, determinato dal confinamento del potenziale.

$$\langle x^2 \rangle_{eq} = \frac{k_B T}{K} \quad (4.37)$$

Questo risultato è esattamente ciò che predice il **teorema di equipartizione dell'energia** per un grado di libertà quadratico in un sistema a temperatura T . Il grafico log-log diventa a pendenza 0.



Figura 4.1: Mean-square displacement per un processo di Ornstein-Uhlenbeck.

Riassunto dei risultati trovati fino ad ora:

- Dinamica diffusiva con rumore

$$\langle \delta x^2 \rangle = \frac{2 d k_b T t}{\zeta} = 2Dt \quad (4.38)$$

$$\langle v^2 \rangle_{eq} = \frac{dB}{m\zeta} = \frac{d k_b T}{m} \quad (4.39)$$

- Diffusion drift (forza costante)

$$\langle \bar{v}(t) \rangle = v_0 e^{-\frac{\zeta}{m} t} + \frac{\bar{F}_{ext}}{\zeta} \left(1 - e^{-\frac{\zeta}{m} t} \right) \quad (4.40)$$

$$\langle \bar{v} \rangle_\infty = \frac{\bar{F}_{ext}}{\zeta} \quad (4.41)$$

$$\bar{J} = -D \nabla \cdot P + \frac{\bar{F}_{ext}}{\zeta} P \quad (4.42)$$

$$\frac{\partial P}{\partial t} = D \nabla^2 P - \nabla \left(\frac{\bar{F}_{ext}}{\zeta} P \right) \quad (4.43)$$

- Diffusione con potenziale confinante

$$\langle x^2(t) \rangle = x_{homo}^2 + \Omega^2 \quad (4.44)$$

$$\langle x^2(t) \rangle_{eq} = \frac{k_B T}{k} \quad (4.45)$$

github.com/elisabettagnello

Lezione 5

Data: 14/03/2025

5.1 Correlazione e Smorzamento

Analizziamo l'andamento della funzione di correlazione $C(t)$ in due regimi di smorzamento differenti.

- **Caso Sottosmorzato (Underdamped):** nel regime sottosmorzato, il sistema oscilla mentre decade verso l'equilibrio. La funzione di correlazione $C(t)$ mostra un comportamento oscillatorio smorzato. La sua ampiezza diminuisce nel tempo, contenuta entro un inviluppo esponenziale.
- **Caso Sovrasmorzato (Overdamped):** nel regime sovrasmorzato, non ci sono oscillazioni. Il sistema ritorna all'equilibrio in modo puramente esponenziale. La funzione di correlazione $C(t)$ decade in modo monotono verso zero.

5.2 Regimi Temporali del Moto Browniano

1. Regime Balistico: $t \ll \tau$

Per tempi molto più brevi del tempo di correlazione τ , la particella si muove quasi liberamente, senza risentire significativamente degli urti con le molecole del solvente. Lo spostamento quadratico medio cresce quadraticamente con il tempo.

$$\langle x^2(t) \rangle \approx v_0^2 t^2 \quad (5.1)$$

2. Regime Diffusivo: $\tau \ll t \ll \frac{\tau}{2\epsilon}$

Per tempi intermedi, maggiori di τ ma minori di un tempo caratteristico legato all'attrito, il moto diventa diffusivo. Lo spostamento quadratico medio cresce linearmente con il tempo.

$$\langle x^2 \rangle = 2 \frac{k_B T}{\xi} t = 2 D t \quad (5.2)$$

3. Regime di Equilibrio: $t \gg \frac{\tau}{2\epsilon}$

Per tempi molto lunghi, se la particella è confinata in un potenziale, essa raggiunge l'equilibrio termico con l'ambiente. Lo spostamento quadratico medio non cresce

più e fluttua attorno a un valore medio costante. Questo regime spiega come la forza di richiamo del potenziale compensa l'effetto dissipativo dovuto all'attrito.

In questo caso, il teorema di equipartizione dell'energia per l'energia potenziale stabilisce:

$$\langle \frac{1}{2}kx^2 \rangle_{eq} = \frac{1}{2}k_B T \quad (5.3)$$

Da cui si ottiene lo spostamento quadratico medio all'equilibrio:

$$\langle x^2 \rangle_{eq} = \frac{k_B T}{k} \quad (5.4)$$

5.3 Problemi di Superamento di Barriera

Affrontiamo ora lo studio di sistemi caratterizzati da barriere di potenziale.

Si possono distinguere tre tipi di problemi:

1. **Potenziale Confinante**: La particella è intrappolata in una buca di potenziale. L'energia media della particella è legata alla temperatura termica, $\langle x^2 \rangle \sim k_B T$
2. **Potenziale con Deriva (Drift)**: Un potenziale inclinato che induce un moto netto in una direzione.
3. **Problema della Barriera**: La particella si trova in una buca di potenziale (minimo locale x_m) separata da un'altra regione (altro minimo x'_m) da una barriera di potenziale (un massimo locale x_M).

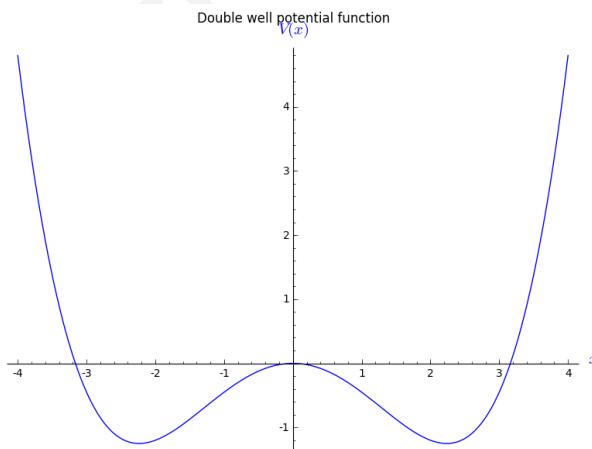


Figura 5.1: Potenziale a doppia buca.

5.3.1 Stima del Tempo di Salto

Il nostro obiettivo è stimare il tempo τ che una particella impiega per "saltare" la barriera di potenziale. Questo processo è governato dalla **Legge di Arrhenius**.

$$\tau \sim \tau' e^{\beta \Delta U} \quad (5.5)$$

dove ΔU è l'altezza della barriera di potenziale; τ' è il pre-fattore esponenziale, una scala temporale microscopica intrinseca del sistema, rappresenta la frequenza con cui la particella "tenta" di superare la barriera.

Per risolvere matematicamente un problema di uscita (exit problem), è necessario risolvere l'**equazione di Fokker-Planck**. La condizione iniziale è che la particella si trovi in una posizione specifica x_0 al tempo $t = 0$.

$$P(x, t = 0) = \delta(x - x_0) \quad (5.6)$$

L'evoluzione della densità di probabilità $P(x, t)$ di trovare la particella in posizione x al tempo t è descritta dall'equazione di Fokker-Planck:

$$\frac{\partial P}{\partial t} = D \frac{\partial^2 P}{\partial x^2} - \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{F}{\zeta} P \right) \quad (5.7)$$

dove $F = -\frac{\partial U}{\partial x}$ è la forza e ζ è il coefficiente di attrito.

L'equazione può essere riscritta come un'equazione di continuità per la probabilità:

$$\frac{\partial P}{\partial t} + \frac{\partial J}{\partial x} = 0 \quad (5.8)$$

dove J è la corrente di probabilità:

$$J = -D \frac{\partial P}{\partial x} + \frac{F}{\zeta} P = -De^{-\beta U} \frac{\partial}{\partial x} [Pe^{\beta U}] \quad (5.9)$$

Si assume un'approssimazione quasi-stazionaria, in cui la forma della distribuzione di probabilità all'interno della buca iniziale non cambia significativamente su scale temporali paragonabili al tempo di fuga.

$$P(x, t) \approx \begin{cases} P_{qs}(x) & \text{per } x < x_M \\ 0 & \text{per } x > x_M \end{cases} \quad (5.10)$$

Integrando l'espressione per la corrente J (assunta costante nello stato quasi-stazionario) tra il minimo della buca x_m e un punto oltre la barriera x_M :

$$\int_{x_m}^{x_M} \frac{J}{D} e^{\beta U(x)} dx = - \int_{x_m}^{x_M} \frac{\partial}{\partial x} [P(x)e^{\beta U(x)}] dx \quad (5.11)$$

$$\frac{J}{D} \int_{x_m}^{x_M} e^{\beta U(x)} dx = -[P(x_M)e^{\beta U(x_M)} - P(x_m)e^{\beta U(x_m)}] \quad (5.12)$$

$$J = D \frac{-[P(x_M)e^{\beta U(x_M)} - P(x_m)e^{\beta U(x_m)}]}{\int_{x_m}^{x_M} e^{\beta U(x)} dx} \quad (5.13)$$

Il rate di attraversamento della barriera, R , è definito come la corrente di particelle che superano la barriera divisa per la popolazione totale nella buca di partenza.

$$R = \frac{J}{\int_{x_m}^{x_M} dx P(x, t)} = D \frac{-[P(x_M)e^{\beta U(x_M)} - P(x_m)e^{\beta U(x_m)}]}{\int_{x_m}^{x_M} e^{\beta U(x)} dx \int_{x_m}^{x_M} dx P(x, t)} \quad (5.14)$$

Una volta ottenuto R , il tempo tipico di attraversamento della barriera è semplicemente il suo inverso, $\tau = 1/R$.

Facciamo ora delle approssimazioni valide nel regime di **basso rumore (o bassa temperatura)**, dove l'altezza della barriera è molto più grande dell'energia termica: $\beta \Delta U \gg 1$

1. Trascuriamo la probabilità di ritorno dalla seconda buca, quindi assumiamo che la probabilità alla cima della barriera sia quasi nulla: $P(x_M, t) \approx 0$
2. Assumiamo che il rapporto delle probabilità tra due punti qualsiasi all'interno della buca sia lo stesso che si avrebbe all'equilibrio termico. Questo ci permette di scrivere:

$$P(x, t) \approx P(x_m, t) e^{-\beta[U(x) - U(x_m)]} \quad (5.15)$$

Sostituendo questa espressione e quella di J nella definizione del rate R :

$$R \approx D \frac{1}{\int_{x_m}^{x_M} dx e^{\beta U(x)} \cdot \int_{x_m}^{x_M} dx e^{-\beta U(x)}} \quad (5.16)$$

Gli integrali possono essere valutati usando l'**approssimazione del punto a sella (metodo di Laplace)**, che approssima il valore dell'integrale considerando il contributo dominante proveniente da un intorno del punto di massimo o minimo dell'esponente.

L'integrale di $e^{\beta U(x)}$ è dominato dal contributo attorno al massimo della barriera x_M :

$$\int e^{\beta U(x)} dx \approx e^{\beta U(x_M)} \sqrt{\frac{2\pi}{\beta |U''(x_M)|}} \quad (5.17)$$

L'integrale di $e^{-\beta U(x)}$ è dominato dal contributo attorno al minimo della buca x_m :

$$\int e^{-\beta U(x)} dx \approx e^{-\beta U(x_m)} \sqrt{\frac{2\pi}{\beta |U''(x_m)|}} \quad (5.18)$$

Inserendo queste approssimazioni, si ottiene il **rate di Kramers**:

$$R = \frac{D \sqrt{|U''(x_m)| |U''(x_M)|}}{2\pi} e^{-\beta(U(x_M) - U(x_m))} \quad (5.19)$$

Definendo l'altezza della barriera come $\Delta U = U(x_M) - U(x_m)$, il tempo medio di attraversamento $\langle \tau \rangle$ è:

$$\langle \tau \rangle = \frac{1}{R} \sim D^{-1} e^{\beta \Delta U} \quad (5.20)$$

Questo risultato è noto come **Legge di Arrhenius**. Il superamento della barriera è un evento raro, poiché il moto casuale della particella, determinato dal "rumore" termico, deve fornire energia sufficiente per superare ΔU . Questo richiede di attendere un tempo che è esponenzialmente lungo rispetto all'altezza della barriera.

Lezione 6

Data: 18/03/2025

6.1 Comportamento dei Batteri

Consideriamo un esperimento classico, ad esempio quello di Adler, condotto su una piastra di Petri. Vengono predisposte due situazioni:

1. **Chemiotassi:** Al centro della piastra viene posta una regione ricca di nutrienti (es. glucosio). Si osserva che i batteri, come *E. coli*, si muovono seguendo il gradiente di concentrazione del nutrimento, dirigendosi verso la zona a concentrazione più alta.
2. **Diffusione del nutrimento:** Il nutrimento è distribuito in modo casuale e uniforme nella piastra, ma a una concentrazione molto bassa (es. 10^{-6} molare). In questo caso non c'è un gradiente che possa guidare il movimento.

Iniziamo a studiare il comportamento di un singolo batterio in un ambiente uniforme, utilizzando un approccio fisico-matematico. Il punto di partenza è l'equazione di Langevin.

L'Equazione di Langevin

L'equazione di Langevin descrive il moto di una particella in un fluido, soggetta a una forza di attrito viscoso e a una forza stocastica che rappresenta gli urti casuali con le molecole del fluido.

$$m \frac{d\vec{v}}{dt} = -\xi \vec{v} + \delta \vec{F} \quad (6.1)$$

Ricordiamo la soluzione formale di questa equazione:

$$\vec{v}(t) = \vec{v}_0 e^{-\frac{t}{\tau}} + \int_0^t dt' e^{-\frac{(t-t')}{\tau}} \frac{\delta \vec{F}(t')}{m} \quad (6.2)$$

dove τ è il tempo di rilassamento della velocità, definito come:

$$\tau = \frac{m}{\xi} \quad (6.3)$$

Il Regime Sovrasmorzato (Overdamped)

Ora, dimostriamo che per un batterio in acqua, il termine inerziale ($m \frac{d\vec{v}}{dt}$) è trascurabile. Questo è noto come limite o regime sovrasmorzato (*overdamped*).

In questo caso, l'equazione di Langevin si semplifica notevolmente:

$$\frac{d\vec{v}}{dt} \approx 0 \rightarrow \xi \vec{v} = \delta \vec{F} \quad (6.4)$$

Per giustificare questa approssimazione, calcoliamo il valore di τ per un batterio. Assumiamo che il batterio sia una sfera di raggio r .

- **Raggio del batterio:** $r \approx 1\mu m = 10^{-6}m = 10^{-4}cm$
- **Densità del batterio:** $\rho \approx 1g/cm^3$
- **Viscosità dell'acqua (a 20°C):** $\eta_{H_2O} = 1cp = 10^{-2}P = 10^{-2}g \cdot cm^{-1} \cdot s^{-1}$

Per una sfera, la massa è $m = \frac{4}{3}\pi r^3 \rho$ e il coefficiente di attrito di Stokes è $\xi = 6\pi\eta r$. Sostituendo questi valori nella definizione di τ :

$$\tau = \frac{m}{\xi} = \frac{\frac{4}{3}\pi r^3 \rho}{6\pi\eta r} = \frac{2\rho r^2}{9\eta} \quad (6.5)$$

Inserendo i valori numerici (in unità CGS):

$$\tau \approx \frac{2 \cdot (1 \frac{g}{cm^3}) \cdot (10^{-4}cm)^2}{9 \cdot (10^{-2}g \cdot cm^{-1} \cdot s^{-1})} \approx 10^{-7}s \quad (6.6)$$

Questo risultato ci dice che il tempo caratteristico su cui la velocità del batterio "dimentica" il suo valore iniziale è estremamente piccolo. Su qualsiasi scala temporale di nostro interesse, possiamo considerare che la velocità si adatti istantaneamente alle forze agenti.

Pertanto, **siamo nel limite sovrasmorzato**. Il moto del batterio è dominato dagli effetti viscosi del fluido e non dalla sua inerzia.

6.1.1 Ipotesi 1: Particella Passiva

Se il moto è dominato dal bagno termico, possiamo trattare il batterio come una grande particella colloidale che si muove passivamente per diffusione (moto Browniano).

Lo spostamento quadratico medio in questo regime è dato da:

$$\langle \delta \vec{x}^2 \rangle = 2Dt \quad (6.7)$$

dove $\delta \vec{x} = \vec{x}(t) - \vec{x}_0$ è lo spostamento e D è il coefficiente di diffusione, dato dalla relazione di Einstein-Stokes:

$$D = \frac{k_B T}{\xi} \quad (6.8)$$

Calcoliamo il valore di D e la distanza tipica percorsa.

A temperatura ambiente ($T \approx 300K$), $k_B T \approx 4.1 \cdot 10^{-21}J$

Il coefficiente di attrito $\xi = 6\pi\eta r \approx 6\pi(10^{-3}Pa \cdot s)(10^{-6}m) \approx 1.88 \cdot 10^{-8}N \cdot s \cdot m^{-1}$

$$D \approx \frac{4.1 \cdot 10^{-21}J}{1.88 \cdot 10^{-8}N \cdot s \cdot m^{-1}} \approx 2 \cdot 10^{-13}m^2/s = 0.2\mu m^2/s \quad (6.9)$$

La distanza tipica percorsa in un tempo t è la radice dello spostamento quadratico medio:

$$\sqrt{\langle \delta x^2 \rangle} \sim \sqrt{D} \cdot t^{1/2} \approx 1 \cdot t^{1/2} \mu m \quad (6.10)$$

Se consideriamo un tempo di $t = 1s$, la distanza percorsa sarebbe dell'ordine di $1\mu m$

Questo risultato non è sperimentalmente vero. Si osserva che i batteri possono coprire distanze molto maggiori in un secondo (decine di micrometri).

La conclusione è che la nostra ipotesi è sbagliata: i batteri non sono particelle passive. Essi sono agenti attivi, dotati di "motori" (i **flagelli**) che usano per autopropellersi.

6.1.2 Ipotesi 2: Il Modello "Run and Tumble"

Un modello più realistico per il moto batterico in assenza di gradienti di nutrienti è il cosiddetto **Run and Tumble** (corsa e riorientamento).

Questo moto è una combinazione di due modalità:

1. **RUN (Corsa):** I diversi flagelli del batterio ruotano in modo sincrono (in **senso antiorario**) e si raccolgono in un unico fascio che funziona come un'elica. Questo spinge il batterio in avanti lungo una traiettoria pressoché **rettilinea**.
2. **TUMBLE (Riorientamento):** I motori flagellari invertono il loro senso di rotazione (**senso orario**). I flagelli non sono più sincronizzati, si separano e si muovono caoticamente. Questo non produce una spinta netta, ma induce un **riorientamento casuale** del batterio. Dopodiché, i motori tornano a ruotare in modo sincrono e inizia un nuovo "run" in una nuova direzione.

In questo modello, il moto è dominato dalla meccanica dei flagelli, e l'effetto degli urti casuali con le molecole d'acqua è meno influente sulla traiettoria complessiva.

Assumiamo che non ci sia un gradiente di nutrimento.

- Caratteristiche dei "Runs"
 - **Durata media:** $\tau_{RUN} \sim 1s$
 - **Lunghezza media:** $l_{RUN} \sim 10 - 20\mu m$
 - il che implica una velocità $v_0 \sim 10 - 20\mu m/s$
- Caratteristiche dei "Tumbles"
 - **Durata media:** $\tau_{TUMBLE} \sim 0.1s$ (molto breve rispetto al run).
 - **Spostamento:** Durante un tumble, lo spostamento del batterio è trascurabile. Il suo effetto principale è un cambio di direzione.

Statistica dei Tumble

Si assume che gli eventi di "tumble" seguano una **statistica di Poisson**.

Definiamo α come il rate con cui terminano i "run" e iniziano i "tumble".

Sperimentalmente, $\alpha = (\tau_{RUN})^{-1} \approx 1s^{-1}$.

La probabilità che un "run" abbia una durata esatta t (cioè, che non avvengano "tumble" per un tempo t , e che un "tumble" avvenga nell'intervallo $[t, t + dt]$) è data da:

$$P(0 \text{ tumble in } t) \cdot P(1 \text{ tumble in } dt)$$

Usando la distribuzione di Poisson $P(k, t) = \frac{(\alpha t)^k e^{-\alpha t}}{k!}$:

- $P(0, t) = e^{-\alpha t}$
- $P(1, dt) = \alpha dt e^{-\alpha dt} \approx \alpha dt$ (per dt piccolo)

Quindi, la densità di probabilità per la durata di un run è:

$$P(t_{RUN} = t) = \alpha e^{-\alpha t} \quad (6.11)$$

Questa è una distribuzione esponenziale. La durata media di un run è:

$$\langle t_{RUN} \rangle = \int_0^\infty t P(t) dt = \int_0^\infty t \alpha e^{-\alpha t} dt = \frac{1}{\alpha} = \tau_{RUN} \quad (6.12)$$

Se la velocità durante un run è costante e pari a v_0 , possiamo trovare la distribuzione delle lunghezze dei run, $l = v_0 t$:

$$P(l_{RUN}) dl = P(t) dt \rightarrow P(l) = P(t) \frac{dt}{dl} = (\alpha e^{-\alpha t}) \frac{1}{v_0} = \frac{\alpha}{v_0} e^{-\frac{\alpha l}{v_0}} \quad (6.13)$$

La lunghezza media di un run è:

$$\langle l \rangle = v_0 \langle t \rangle = \frac{v_0}{\alpha} \quad (6.14)$$

La distribuzione esponenziale implica che la maggior parte dei run sono brevi, ma c'è una "coda" di run occasionalmente molto lunghi.

Distribuzione degli Angoli di Tumble

Come si distribuisce l'angolo θ tra la direzione del run prima del tumble e quella dopo?

Un modello semplice assume che la nuova direzione sia scelta in modo completamente casuale e uniforme sulla superficie di una sfera.

La probabilità di orientarsi in un elemento di angolo solido $d\Omega = \sin \theta d\theta d\phi$ è costante.

$$P(\theta, \phi) d\theta d\phi = C \sin \theta d\theta d\phi \quad (6.15)$$

Per trovare la distribuzione del solo angolo polare θ , integriamo sull'angolo azimutale ϕ (da 0 a 2π):

$$P(\theta) d\theta = \left(\int_0^{2\pi} C d\phi \right) \sin \theta d\theta = C' \sin \theta d\theta \quad (6.16)$$

Normalizzando la probabilità ($\int_0^\pi P(\theta) d\theta = 1$), si ottiene $C' = 1/2$.

$$P(\theta) = \frac{1}{2} \sin \theta \quad (6.17)$$

Questo modello teorico predice che l'angolo di riorientamento più probabile è $\theta = 90^\circ$.

Tuttavia, i **dati sperimentali** mostrano una distribuzione diversa, con un picco intorno ai **70°**.

Questo indica che il riorientamento non è perfettamente isotropo; c'è una certa "memoria" della direzione precedente.

Effetto della Diffusione Rotazionale

Durante un "run", che dura circa 1 secondo, il batterio non si muove in linea perfettamente retta, perché gli urti termici del fluido inducono piccole fluttuazioni anche nella sua orientazione (diffusione rotazionale). Questo processo è descritto da:

$$\langle \delta\theta^2 \rangle \sim 2D_{rot}t \quad (6.18)$$

Tuttavia, il tempo caratteristico per la diffusione rotazionale, $t_B \sim 1/D_{rot}$, è molto più grande della durata media di un run, τ_{RUN} .

Quindi, l'effetto della diffusione rotazionale esiste, ma è molto piccolo e può essere considerato trascurabile prima che avvenga il successivo "tumble".

6.1.3 Giustificazione Fluidodinamica del Regime Sovrasmorzato

Un modo più fondamentale per dimostrare che l'inerzia è trascurabile è analizzare le **equazioni di Navier-Stokes** che governano il flusso del fluido attorno al batterio. L'equazione è:

$$\rho \left(\frac{\partial \vec{v}}{\partial t} + (\vec{v} \cdot \nabla) \vec{v} \right) = -\nabla p + \eta \nabla^2 \vec{v} \quad (6.19)$$

dove il termine a sinistra rappresenta l'inerzia del fluido e i termini a destra sono le forze di pressione e viscose.

Adimensionalizziamo l'equazione usando scale caratteristiche per il nostro problema:

- Lunghezza: l (raggio del batterio)
- Velocità: v_0 (velocità del batterio)
- Tempo: $t_0 = l/v_0$

Riscrivendo l'equazione con variabili adimensionali ($\tilde{v} = v/v_0$, etc.), emerge un numero adimensionale fondamentale, il **numero di Reynolds (Re)**, che moltiplica il termine inerziale:

$$Re \left[\frac{\partial \tilde{v}}{\partial \tilde{t}} + (\tilde{v} \cdot \tilde{\nabla}) \tilde{v} \right] = -\tilde{\nabla} \tilde{P} + \tilde{\nabla}^2 \tilde{v} \quad (6.20)$$

Il numero di Reynolds è definito come il rapporto tra le forze inerziali e le forze viscose:

$$Re = \frac{\rho v_0 l}{\eta} \quad (6.21)$$

Calcoliamolo per un batterio:

$$Re \approx 10^{-4} \quad (6.22)$$

Poiché $Re \ll 1$, il termine inerziale nell'equazione di Navier-Stokes è completamente trascurabile. L'equazione si riduce all'**equazione di Stokes**, che bilancia solo le forze di pressione e di viscosità. Questo conferma, da un punto di vista fluidodinamico, che il mondo di un batterio è dominato dalla viscosità e l'inerzia non gioca un ruolo rilevante.

github.com/elisabettagnello

Lezione 7

Data: 21/03/2025

7.1 Chemiotassi

Nei loro esperimenti, Adler e Berlian Brown hanno osservato il comportamento batterico studiandone le proprietà cinematiche sia a livello del singolo individuo che a livello di popolazione. In un esperimento discusso precedentemente, si è osservato che ponendo una popolazione di batteri in un nutriente con gradiente di concentrazione, la popolazione si muove verso le regioni a concentrazione più elevata. Questa popolazione dimostra quindi la capacità di esplorare lo spazio e dirigersi verso le regioni più favorevoli. I batteri si muovono in un regime overdamped: non percepiscono l'inerzia, sono soggetti agli effetti dissipativi del mezzo circostante, si muovono rapidamente grazie ai flagelli (motori molecolari che permettono la propulsione). L'effetto di questa propulsione è una traiettoria erratica composta da due tipi di movimento: **percorsi rettilinei (*run*) e riorientamenti casuali (*tumble*)**.

In assenza di gradienti nutritivi:

- La lunghezza media di una *run* è di circa 20 lunghezze corporee (20 micron)
- La durata media di una *run* è di circa un secondo
- La distribuzione è esponenziale con piccole fluttuazioni attorno a questi valori

In presenza di un gradiente, invece, il batterio misura continuamente la concentrazione di nutriente e quando percepisce un aumento di nutriente, **prolunga la durata della *run*** mentre i *tumble* rimangono completamente casuali.

Questo meccanismo crea un bias verso la direzione favorevole, poiché le *run* nella direzione favorevole sono più lunghe, quindi lo spostamento netto è maggiore nella direzione del gradiente.

Per implementare questo comportamento, il batterio deve poter misurare le variazioni di concentrazione. Ciò avviene grazie a dei **chemiorecettori**, ovvero delle proteine distribuite sulla superficie cellulare (migliaia di unità) che legano e rilasciano le molecole di nutriente. La frequenza di legame/rilascio indica la concentrazione esterna. Sia c la concentrazione di nutrienti, questa può variare in due modi:

- a causa della presenza di un gradiente nel mezzo
- a causa di una modulazione nel tempo che viene effettuata da fuori in un mezzo omogeneo

Definiamo:

- la variazione reale della concentrazione $\frac{\Delta c}{c}$
- l'errore statistico della misura effettuata dal batterio $\frac{\delta c}{c}$

La misura effettuata dal batterio è diversa dalla reale concentrazione a causa del volume finito dei chemiorecettori usati per eseguire le misure.

Indichiamo con δV il volume del chemiorecettore e con m il numero di molecole di nutriente “contate”, allora sfruttando il fatto che il conteggio di molecole è un **processo Poissoniano**:

$$\bar{c} = \frac{\bar{m}}{\delta V} \quad \rightarrow \quad \bar{m} = \bar{c}\delta V \quad (\delta \bar{m}^2)^{1/2} = \sqrt{\bar{c}\delta V} \quad (7.1)$$

Le fluttuazioni delle misure quindi sono:

$$\frac{(\delta \bar{m}^2)^{1/2}}{\bar{m}} \simeq \frac{1}{\sqrt{\bar{c}\delta V}} \quad \rightarrow \quad \frac{\delta c}{c} \simeq \frac{1}{\sqrt{\bar{c}\delta V}} \quad (7.2)$$

Per una misura affidabile, l'errore statistico commesso dal batterio deve essere minore del segnale:

$$\frac{\delta c}{c} < \frac{\Delta c}{c} \quad (7.3)$$

Se indichiamo con S la lunghezza del chemiorecettore, abbiamo che $\delta V \simeq S^3$, quindi:

$$\frac{\delta c}{c} = \frac{1}{\sqrt{\bar{c}S^3}} \quad (7.4)$$

In realtà il batterio fa meglio di così; il batterio migliora la precisione campionando più volumi indipendenti, ovvero usando contemporaneamente più recettori (= aumento del volume effettivo) e sfruttando il movimento molecolare per avere più misure nel tempo. Se consideriamo K volumi indipendenti, si ha:

$$\frac{\delta c}{c} = \frac{1}{\sqrt{\bar{c}K\delta V}} \quad (7.5)$$

Nel caso di diffusione pura, la tipica distanza percorsa in un tempo t è: $\langle \delta x^2 \rangle^{1/2} = (2Dt)^{1/2}$

Possiamo quindi definire il tempo di diffusione caratteristico necessario per cambiare il volume di sampling, ovvero necessario per percorrere una distanza pari alla lunghezza del recettore stesso:

$$\langle \delta x^2 \rangle^{1/2} = (2Dt)^{1/2} = S \quad \longrightarrow \quad t_{diff} = \frac{S^2}{2D} \quad (7.6)$$

Il numero di campioni indipendenti nel tempo T è:

$$K = \frac{T}{t_{diff}} = \frac{2DT}{S^2} \quad (7.7)$$

Riducendo così l'errore statistico:

$$\frac{\delta c}{c} = \frac{1}{\sqrt{\bar{c}S^3 \frac{2DT}{S^2}}} = \frac{1}{\sqrt{2D\bar{c}ST}} \simeq \frac{1}{\sqrt{AD\bar{c}ST}} \quad (7.8)$$

Dove A è una costante generica che dipende dalla forma del recettore.

Il termine sotto la radice quadrata è molto simile alla corrente di molecole che arriva sulla superficie del batterio (assumendolo sferico) nell'unità di tempo: $J = 4\pi RDc$, dove $4\pi \approx A$ e $S = R$ (in J non c'è T perchè è una quantità che per definizione è calcolata nell'unità temporale)

Abbiamo stabilito un vincolo fondamentale:

$$\frac{\delta c}{\bar{c}} < \frac{\Delta c}{\bar{c}} \quad (7.9)$$

dove: $\delta c/\bar{c}$ è l'errore statistico e $\Delta c/\bar{c}$ è la variazione reale del nutriente.

- **Caso 1: Batterio fermo con nutriente variabile**

Consideriamo prima il caso in cui il batterio è fermo e la concentrazione C varia nel tempo esternamente. In questo caso:

$$\frac{\Delta c}{\bar{c}} = \frac{dc}{dt} \frac{T}{\bar{c}} \quad (7.10)$$

Sostituendo nella diseguaglianza:

$$\frac{1}{\sqrt{2D\bar{c}ST}} < \frac{1}{\bar{c}} \frac{dc}{dt} T \quad (7.11)$$

Risolvendo per T otteniamo:

$$T > \left[AD\bar{c}S \left(\frac{1}{\bar{c}} \frac{dc}{dt} \right)^2 \right]^{-1/3} = T_0 \quad (7.12)$$

- **Caso 2: Batterio in movimento con gradiente spaziale**

Il caso più interessante è quando il nutriente è stazionario e il batterio si muove attraverso il gradiente. In questo caso, la variazione percepita è:

$$\frac{dc}{dt} = \frac{dc}{dx} \frac{dx}{dt} = \nabla c \cdot \bar{v} \quad \text{in 3D} \quad (7.13)$$

dove v è la velocità del batterio.

La diseguaglianza diventa:

$$T > \left[AD\bar{c}S \left(\frac{1}{\bar{c}} \nabla c \cdot \bar{v} \right)^2 \right]^{-1/3} \quad (7.14)$$

Durante il tumble non può avvenire la misura, quindi T deve essere minore del tempo di un "run" altrimenti il tumble interromperebbe la misura: $T_0 < \tau_{run}$

Possiamo inserire valori realistici:

- $D \approx 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$ (per aminoacidi/zuccheri)
- $\bar{C} \approx 1 \text{ nM} = 10^{-12} \text{ mol/cm}^3$
- $s \approx 1 \mu\text{m}$
- $\frac{|\nabla C|v}{\bar{C}} \approx \frac{1}{30}$

Sostituendo si ottiene $T \approx 1.5s$

L'ordine di grandezza ottenuto è corretto perché corrisponde alla durata tipica di una run. Tuttavia, ci sono problemi che sono stati tralasciati. Il problema principale è che ho utilizzato un valore troppo piccolo per il coefficiente A. Calcoli più realistici mostrano che se considero le dimensioni reali di un singolo chemiorecettore (circa 10 Ångström) anziché $1\text{ }\mu\text{m}$, il tempo caratteristico τ risulta essere circa 10 secondi. Questo creerebbe un problema poiché la durata media di un run è solo circa 1 secondo. Tuttavia, anche utilizzare 10^{-2} sarebbe sbagliato perché il numero totale di chemiorecettori è molto maggiore di 1.

7.2 Analogia elettromagnetica

Possiamo sfruttare un'analogia con l'elettromagnetismo. Consideriamo le seguenti equazioni:

$$J = -D\nabla c \quad E = -\nabla V \quad (7.15)$$

Notiamo che il flusso J di particelle è equivalente al campo elettrico, mentre la concentrazione c è equivalente al potenziale elettrico. Sfruttando questa analogia abbiamo:

$$J_{tot} = \int \bar{J} \cdot \bar{n} dS = \int \bar{E} \cdot \bar{n} dS = \frac{Q}{\epsilon_0} \quad (7.16)$$

Dove l'ultima uguaglianza è stata trovata usando il teorema di Gauss. Per una sfera di raggio R , si ha $J_{tot} = 4\pi DRc$

Per un conduttore sferico, invece si ha: $Q = C_{cap}V = 4\pi\epsilon_0 RV$

Dove C_{cap} è la capacità.

Quindi per geometrie complesse possiamo utilizzare risultati noti dalla letteratura, grazie all'analogia elettromagnetica.

Consideriamo un batterio con tanti recettori:

- $N \approx 3000$ recettori
- Raggio del batterio $R \approx 1\mu m$
- Dimensione recettore $s \approx 10\text{\AA}$

Otteniamo: $J_{tot} = 4\pi DcR \frac{Ns}{Ns + \pi R}$

Sostituendo con i numeri troviamo che $J_{tot} \approx \frac{1}{2}J_{max}$, dove J_{max} è il flusso che si avrebbe se l'intera superficie fosse recettiva.

Per descrivere la probabilità che il chemiorecettore sia legato o meno con una molecola definiamo:

- $p(t)$: Variabile binaria (1=occupato, 0=libero)
- \bar{p} : Probabilità media di occupazione
- τ_b : Tempo medio di legame
- $\gamma_{off} = 1/\tau_b$: Tasso di distacco
- $J_{tot} = 4\pi DSc$: numero di molecole che possono legarsi nell'unità di tempo

In condizioni stazionarie, il numero di legami deve essere pari al numero di legami scolti:

$$(1 - \bar{p}) \cdot 4\pi D s C = \frac{\bar{p}}{\tau_b} \quad (7.17)$$

Risolvendo per \bar{p} :

$$\bar{p} = \frac{4\pi D s C \tau_b}{1 + 4\pi D s C \tau_b} \approx 4\pi D s C \tau_b \quad (7.18)$$

La seconda equivalenza vale se $4\pi D s C \tau_b \ll 1$.

Quindi il **chemiorecettore** non "conta" le molecole esterne, ma funziona come un **sensore binario** (stato occupato (1) - legato a una molecola di nutriente || stato libero (0) - non legato).

La probabilità di occupazione \bar{p} è direttamente proporzionale alla concentrazione C : $\bar{p} \propto C$

Questa relazione lineare permette al batterio di stimare la concentrazione esterna attraverso la frequenza di occupazione del recettore.

7.3 Signal-transduction pathway

- Se un chemiorecettore è libero e non è legato ai nutrienti esterni, all'interno del batterio (il chemiorecettore stesso) può legarsi all'enzima chinasi A (Che-A).
- Questo enzima si attiva diventando Che-A⁺ e trasferisce un gruppo fosfato a Che-Y e Che-B.
- Che-Y è una proteina regolatrice che, quando fosforilata (CheY-P), influenza il movimento flagellare. CheY-P si lega al complesso del motore flagellare, favorendo la rotazione oraria, ovvero il "tumbling" che causa un cambiamento casuale di direzione.
- Se CheY non è fosforilata, il flagello ruota in senso antiorario ("running"), consentendo un movimento lineare.

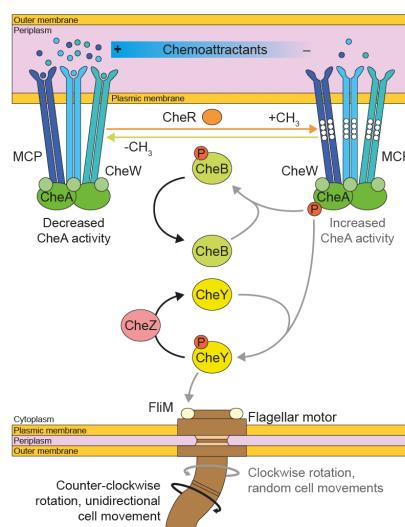


Figura 7.1: Meccanismo di funzionamento dei flagelli.

La probabilità di rotazione oraria P_{CW} segue una relazione non lineare con CheY-P. Più ci sono enzimi CheY-P e più avvengono dei tumble. Meno enzimi CheY-P ci sono, meno avvengono i tumble e più la run è lunga.

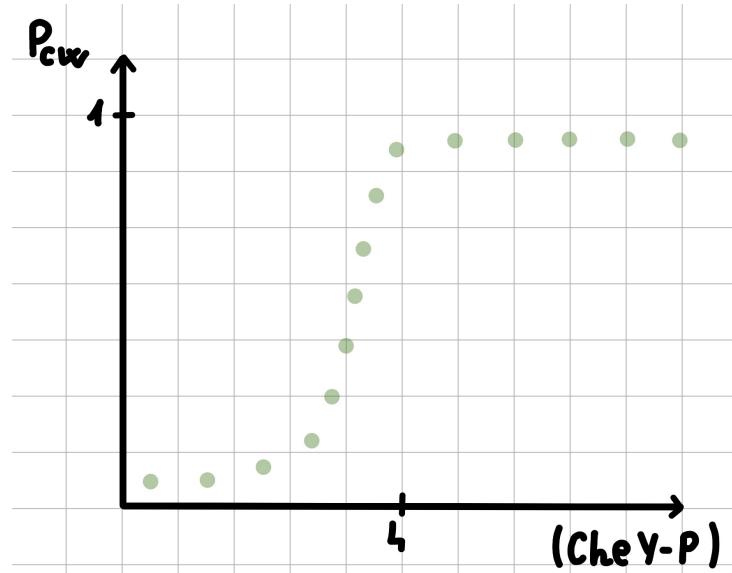


Figura 7.2: probabilità di rotazione oraria P_{CW} vs. concentrazione di CheY-P.

Il sistema include un **feedback loop** negativo; si tratta di un meccanismo che permette ai batteri di adattarsi a un segnale chimico (es. nutrienti o tossine) e continuare a muoversi in modo efficace, anche dopo una risposta iniziale. Se il batterio continuasse a rispondere allo stesso stimolo, non potrebbe più percepire nuovi cambiamenti nell'ambiente.

Il batterio non deve reagire alla concentrazione *assoluta* del nutriente, ma alle sue *variazioni*. Per fare ciò regola la sensibilità dei suoi recettori attraverso un meccanismo di feedback chimico.

La sensibilità è controllata dal livello di **metilazione** dei recettori:

- **Più metilazione** = Recettore **meno sensibile**.
- **Meno metilazione** = Recettore **più sensibile**.

Questo livello è gestito da due enzimi con attività opposte:

- **Che-R:** Aggiunge costantemente gruppi metilici ($-CH_3$) ai recettori, rendendoli meno sensibili.
- **Che-B:** Rimuove i gruppi metilici, rendendo i recettori più sensibili.

Il punto cruciale è che **Che-B funziona solo se viene attivato da Che-A+**.

Se la concentrazione di nutriente è alta:

1. Il nutriente si lega al chemiorecettore con frequenza molto alta
2. Che-A resta disattivato e non attiva Che-B
3. Che-R, che è sempre attivo, aggiunge gruppi metilici
4. Il livello di metilazione totale aumenta e la sensibilità dei recettori diminuisce, venendo resettata

Se la concentrazione di nutriente è bassa:

1. Il nutriente si lega al chemiorecettore con frequenza più bassa
2. Che-A si lega al chemiorecettore attivandosi
3. Che-B e Che-Y si attivano
4. Che-R aggiunge gruppi metilici mentre Che-B attivo li rimuove
5. Il livello di metilazione totale diminuisce e la sensibilità dei recettori aumenta

Grazie al feedback loop se lo stimolo persiste, il batterio smette di rispondere e torna a muoversi casualmente. Quindi se in due contesti ci sono delle concentrazioni diverse, ma in entrambi i casi omogenee nello spazio, comunque i batteri si muoveranno con delle run con la medesima durata. L'unica cosa importante è la variazione di concentrazione e non il valore assoluto della concentrazione.

github.com/elisabettagnello

Lezione 8

Data: 25/03/2025

8.1 Chemiotassi

La probabilità di rotazione oraria P_{cw} segue una relazione non lineare con CheY-P.



Indichiamo con C la concentrazione di CheY-P. Allora possiamo scrivere:

$$P_{cw} \approx \frac{c^n}{c^n + k^n} \quad (8.1)$$

con n e K che sono due parametri che possono essere determinati a partire da un fit. Sperimentalmente si trova che:

- $K \approx 3\mu M$
- $n \approx 10$

Vogliamo trovare il punto di flesso, quindi calcoliamo la derivata seconda:

$$\frac{dP_{cw}}{dc} = \frac{n}{c} P_{cw} (1 - P_{cw}) \quad (8.2)$$

$$\frac{d^2 P_{cw}}{dc^2} = 0 \longrightarrow -1 + n(1 - 2P_{cw}) = 0 \quad (8.3)$$

Imponendo che la derivata seconda sia nulla, troviamo che il punto di flesso si ha per:

$$P_{cw} = \frac{1}{2} \left(1 - \frac{1}{n}\right) \approx 0.45 \quad (8.4)$$

Sostituendo si trova che il punto di flesso si ha in corrispondenza di $c \approx 3\mu M$

Partendo dalla (2) possiamo scrivere:

$$\frac{dP_{cw}}{P_{cw}} = n \frac{dc}{c} (1 - P_{cw}) \quad (8.5)$$

Se $P_{cw} \ll 1$ si ha:

$$\frac{dP_{cw}}{P_{cw}} \approx n \frac{dc}{c} \quad (8.6)$$

Questa equazione mostra che vi è una **grande amplificazione del segnale**; se vi è una variazione piccola della concentrazione, infatti, questa ha un impatto più grande di un fattore 10 ($=n$) sulla variazione della probabilità. Il sistema, dunque, è molto sensibile.

8.2 Modello MWC (modello a due stati)

Il motore flagellare è costituito da una proteina che ha numerosi siti in cui Che-Y può legarsi. C'è una probabilità di legame con un rate che dipende da uno dei due stati: clockwise o anti-clockwise (counter cw).

Consideriamo una condizione di equilibrio per cui ci sono due possibilità: effettuare un legame o sciogliere un legame (clockwise o anticlockwise).

$$P_{cw} = \sum_m P_{cw}(m) \quad (8.7)$$

$$P_{ccw} = 1 - P_{cw} \quad (8.8)$$

m è il numero di molecole legate.

Quando sono presenti numerosi CheY-P, lo stato cw è favorito, e dunque la probabilità cw è più grande di quella ccw. Assumiamo che l'**energia di legame** nello stato cw sia maggiore di quella nello stato ccw:

$$F_{cw}^b > F_{ccw}^b \quad (8.9)$$

Poiché il sistema si trova immerso in un bagno termico, usiamo la statistica dell'ensable canonico.

$$P_{cw}(m) = \frac{e^{-\beta H}}{z} \quad (8.10)$$

dove H è l'Hamiltoniana che dipende da m e dallo stato.

Consideriamo il caso $m=1$:

$$H^{cw}(1) = E_0^{cw} - F_{cw}^b - \mu \quad (8.11)$$

dove E_0^{cw} è l'energia intrinseca dello stato cw e μ è il potenziale chimico (è l'energia necessaria per prelevare una molecola dalla soluzione).

In generale:

$$H^{cw}(m) = E_0^{cw} - mF_{cw}^b - m\mu \quad (8.12)$$

Stiamo assumendo valida l'ipotesi per cui l'energia di legame di due molecole è data semplicemente dal doppio dell'energia di legame di una molecola; quindi, non stiamo considerando alcuna interazione tra le due molecole.

Abbiamo:

$$P_{cw}(m) = \frac{1}{z} e^{-\beta E_0^{cw} + \beta m F_{cw}^b + \beta m \mu} \quad (8.13)$$

Nell'ipotesi in cui il gas sia perfetto si ha:

$$z = \frac{z_1^N}{N!} \quad (8.14)$$

Vogliamo trovare il potenziale chimico, sfruttiamo quindi la relazione:

$$\mu = \left. \frac{\partial F}{\partial N} \right|_{V,T} \quad (8.15)$$

Troviamo F e sostituiamo:

$$\begin{aligned} F &= -\frac{1}{\beta} \log z = -\frac{1}{\beta} \log \left(\frac{z_1^N}{N!} \right) \approx -\frac{1}{\beta} [N \log(z_1) - \ln(N!)] \\ &= -\frac{1}{\beta} [N \log(z_1) - N \log(N) + N] \end{aligned} \quad (8.16)$$

$$\mu = \left. \frac{\partial F}{\partial N} \right|_{V,T} = -\frac{1}{\beta} [\log(z_1) - \log(N) - 1 + 1] = -\frac{1}{\beta} \log \left(\frac{z_1}{N} \right) \quad (8.17)$$

Troviamo l'espressione di z_1 :

$$z_1 = \frac{1}{h^3} \int d\bar{p}d\bar{q} e^{-\beta \frac{p^2}{2m}} = \frac{V}{h^3} \left(\frac{2\pi m}{\beta} \right)^{3/2} = \frac{V}{\lambda^3} \quad (8.18)$$

Sostituiamo nell'espressione del potenziale chimico:

$$\mu = -\frac{1}{\beta} \log \left(\frac{V}{N} \frac{1}{\lambda^3} \right) \quad (8.19)$$

Definiamo $c = N/V$ e $c_0 = 1/\lambda^3$:

$$\mu = -\frac{1}{\beta} \log \left(\frac{c_0}{c} \right) = \frac{1}{\beta} \log \left(\frac{c}{c_0} \right) \quad (8.20)$$

Sostituiamo nell'espressione di P_{cw} :

$$\begin{aligned} P_{cw}(m) &= \frac{1}{z} e^{-\beta E_0^{cw}} e^{\beta m F_{cw}^b} e^{m \log \left(\frac{c}{c_0} \right)} \\ &= \frac{1}{z} e^{-\beta E_0^{cw}} c^m \frac{1}{e^{-\beta m F_{cw}^b} c_0^m} \end{aligned} \quad (8.21)$$

Definendo $K_{cw} = e^{-\beta F_{cw}^b} c_0$ si ha:

$$P_{cw}(m) = \frac{1}{z} e^{-\beta E_0^{cw}} \frac{c^m}{K_{cw}^m} \quad (8.22)$$

Non abbiamo ancora trovato la formula definitiva. Bisogna considerare tutti i possibili modi in cui si possono scegliere N siti di legame sul motore flagellare per le m molecole.

$$\begin{aligned} P^{cw} &= \sum_{m=0}^N \binom{N}{m} \frac{e^{-\beta E_0^{cw}}}{z} \frac{c^m}{K_{cw}^m} \\ &= \frac{e^{-\beta E_0^{cw}}}{z} \sum_{m=0}^N \binom{N}{m} \left(\frac{c}{K_{cw}} \right)^m \\ &\stackrel{\text{(binomio di Newton)}}{=} \frac{e^{-\beta E_0^{cw}}}{z} \left(1 + \frac{c}{K_{cw}} \right)^N \end{aligned} \quad (8.23)$$

Dunque:

$$P^{cw} = \frac{e^{-\beta E_0^{cw}}}{z} \left(1 + \frac{c}{K_{cw}}\right)^N \quad (8.24)$$

$$P^{ccw} = \frac{e^{-\beta E_0^{ccw}}}{z} \left(1 + \frac{c}{K_{ccw}}\right)^N \quad (8.25)$$

Dove $K_{ccw} = c_0 e^{-\beta F_{ccw}^b}$

Sfruttando la relazione: $P^{cw} + P^{ccw} = 1$, si trova:

$$z = e^{-\beta E_0^{cw}} \left(1 + \frac{C}{K_{cw}}\right)^N + e^{-\beta E_0^{ccw}} \left(1 + \frac{C}{K_{ccw}}\right)^N \quad (8.26)$$

Quindi l'espressione definitiva per la probabilità è:

$$P^{cw} = \frac{e^{-\beta E_0^{cw}} \left(1 + \frac{C}{K_{cw}}\right)^N}{e^{-\beta E_0^{cw}} \left(1 + \frac{C}{K_{cw}}\right)^N + e^{-\beta E_0^{ccw}} \left(1 + \frac{C}{K_{ccw}}\right)^N} \quad (8.27)$$

Dato che $F_{cw}^b > F_{ccw}^b$, segue che $K_{cw} < K_{ccw}$

Supponiamo che $K_{cw} \ll c \ll K_{ccw}$, allora:

$$\frac{C}{K_{ccw}} \ll 1, \quad \frac{C}{K_{cw}} \gg 1 \quad (8.28)$$

Di conseguenza:

$$\begin{aligned} P^{cw} &\approx \frac{e^{-\beta E_0^{cw}} \left(\frac{C}{K_{cw}}\right)^N}{e^{-\beta E_0^{cw}} \left(\frac{C}{K_{cw}}\right)^N + e^{-\beta E_0^{ccw}}} \\ &= \frac{C^N}{C^N + e^{\beta(E_0^{cw} - E_0^{ccw})} K_{cw}^N} \end{aligned} \quad (8.29)$$

Dove $\Delta E_0 = E_0^{cw} - E_0^{ccw}$

Riscrivendo:

$$P^{cw} \approx \frac{C^N}{C^N + e^{\beta \Delta E_0} K_{cw}^N} \quad (8.30)$$

Se $\Delta E_0 = 0$, otteniamo esattamente:

$$P_{cw} = \frac{C^N}{C^N + K_{cw}^N} \quad (8.31)$$

Ha la forma di una **funzione di Hill**.

Risultati sperimentali:

- $C = 3\mu M$
- $\frac{\delta P}{P} \approx O(1) \Rightarrow \frac{\delta C}{C} < 10\%$
- $V_{\text{back}} \sim 1 M \sim 10^{-18} m^3$
- $1 M = 10^3 mol/m^3$
- $m \approx 1800$ (circa 2×10^3 molecole in una concentrazione di $3\mu M$)

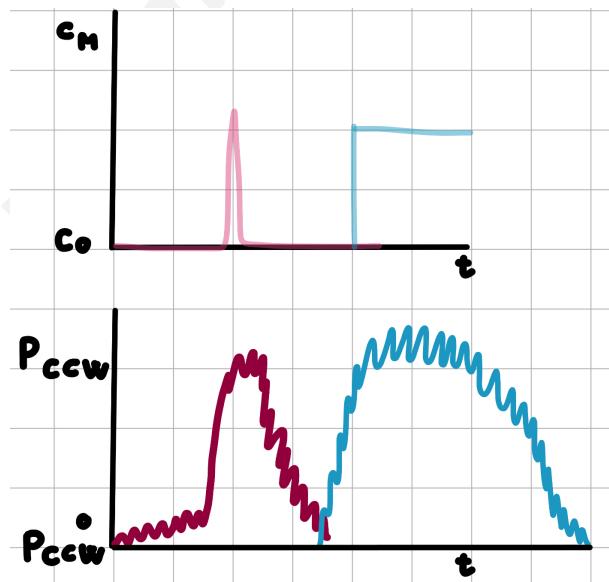
Lezione 9

Data: 28/03/2025

9.1 Dinamica chemiotattica

Il batterio è sensibile ai gradienti e non al valore assoluto della concentrazione. Questo concetto è ben rappresentato dal grafico sottostante.

Nel primo caso, inizialmente il batterio si trova in un ambiente in cui la concentrazione è costante, ad un certo punto, per un breve periodo, la concentrazione viene aumentata e poi è riportata ai valori iniziali. Nel secondo caso, invece, la concentrazione viene aumentata e poi lasciata ad un valore più elevato. In entrambi i casi il grafico che mostra l'andamento della probabilità di rotazione antioraria dei flagelli è analogo: inizialmente aumenta, per poi tornare ad un valore costante. Si evince, quindi, che ciò che guida il comportamento chimico è la variazione della concentrazione del nutriente, e non il solo valore assoluto.



1. Se la concentrazione non è cambiata dall'esterno nel tempo, ma la distribuzione del nutriente è disomogenea nello spazio, allora si ha:

$$\dot{c} = \nabla c \cdot \bar{v} \quad (9.1)$$

In questo caso c'è una variazione temporale nel nutriente indotta dal fatto che il materiale si muove e, quindi, esplora le regioni con diversa concentrazione.

2. Se, invece, la concentrazione viene cambiata dall'esterno nel tempo, si ha:

$$\dot{c} = \frac{dc}{dt} \quad (9.2)$$

Quando la concentrazione di nutriente aumenta, la probabilità di rotazione antioraria aumenta, ciò implica che la lunghezza della corsa aumenta e che il **tumbling rate** diminuisce.

Il tumbling rate è definito come:

$$\alpha(\dot{c}) = \frac{1}{\tau} \quad (9.3)$$

dove τ è la durata media della corsa.

Il tumbling rate è una funzione **decrescente** di \dot{c} . Quindi se \dot{c} aumenta, α diminuisce, e viceversa.

Supponiamo di osservare una popolazione di batteri in una dimensione x . Sia $P(x, t)dx$ la probabilità di trovare un batterio in x al tempo t . Questa probabilità può anche essere espressa come il rapporto del numero di batteri in x al tempo t per il numero totale di batteri (che consideriamo essere fisso): $\frac{N(x, t)}{N_{tot}}$

L'obiettivo è scrivere un'equazione per $P(x, t)$ e capire come questa distribuzione dipende dalla concentrazione del nutriente.

Discretizziamo la retta e assumiamo che la concentrazione di gradiente aumenti spostandosi verso destra dalla coordinata x .

$$\begin{array}{ccccccccccccc} | & ----- & | & ----- & | & ----- & | & ----- & | & ----- & | & ----- & | & ----- & > \\ - & <-- & & x & & --> & + & & & & & & & & & \end{array}$$

Dividiamo la popolazione di batteri in due sub-popolazioni, in modo che:

- $P^+(x, t)$ descrive la popolazione di batteri che si muovono verso destra
- $P^-(x, t)$ descriva la popolazione di batteri che si muovono verso sinistra

Poichè in questo caso la distribuzione del nutriente è disomogenea nello spazio, l'espressione del tumbling rate α è: $\alpha(\dot{c}) = \alpha(\nabla c \cdot \bar{v})$

Distinguiamo anche per α il caso in cui si va a destra e quello in cui si va a sinistra:

- $\alpha^+(\dot{c}) = \alpha(\nabla c \cdot \bar{v}) = \alpha\left(\frac{dc}{dx} v\right)$
- $\alpha^-(\dot{c}) = \alpha\left(-\frac{dc}{dx} v\right)$

Nel caso della popolazione + la velocità è sempre orientata verso destra per definizione, quindi ha segno positivo. Nella popolazione - la velocità è orientata verso sinistra, quindi ha segno negativo.

Discretizziamo l'asse e scegliamo la lunghezza dell'intervallo dx in modo tale da poter assumere che i batteri si muovano a velocità fissa: $dx = v dt$

Il cambiamento di $P^+(x, t)$ in un piccolo intervallo di tempo è dato da:

$$\delta P^+(x, t) = P^+(x - dx) - P^+(x) - \frac{\alpha^+}{2} P^+(x, t) dt + \frac{\alpha^-}{2} P^-(x, t) dt \quad (9.4)$$

I primi due termini indicano rispettivamente i batteri che entrano in x e quelli che escono da x .

Bisogna anche considerare che alcuni batteri eseguono una torsione e cambiano direzione. La probabilità di tumbling è omogenea in tutte le direzioni; in una dimensione ciò implica che la probabilità di effettuare un tumble verso destra è uguale alla probabilità di effettuare un tumble verso sinistra. Bisogna quindi considerare anche il contributo degli ultimi due termini che indicano rispettivamente i batteri che inizialmente si stavano muovendo verso destra e che fanno un tumble verso sinistra (vanno sottratti), e i batteri che inizialmente si stavano muovendo verso sinistra e che fanno un tumble verso destra (vanno sommati).

Dividiamo per δt e consideriamo il caso in cui δt è molto piccolo. In questo modo il termine a sinistra diventa una derivata rispetto al tempo.

$$\frac{\partial P^+}{\partial t} = \frac{dx}{dt} \frac{P^+(x - dx) - P^+(x)}{dx} - \frac{\alpha^+}{2} P^+(x, t) + \frac{\alpha^-}{2} P^-(x, t) \quad (9.5)$$

Analogamente, possiamo fare esattamente la stessa cosa per la popolazione $-$. Alla fine, si ottengono due equazioni:

$$\begin{cases} \frac{\partial P^+}{\partial t} = -v \frac{\partial P^+}{\partial x} - \frac{\alpha^+}{2} P^+(x, t) + \frac{\alpha^-}{2} P^-(x, t) \\ \frac{\partial P^-}{\partial t} = +v \frac{\partial P^-}{\partial x} + \frac{\alpha^+}{2} P^+(x, t) - \frac{\alpha^-}{2} P^-(x, t) \end{cases} \quad (9.6)$$

Vogliamo risolvere queste equazioni, ma risolverle dinamicamente è complicato, consideriamo quindi una **situazione stazionaria**. Lo stato stazionario è una situazione in cui la popolazione non cambia più. In tale stato, le quantità non dipendono dal tempo. Quindi, possiamo porre il lato sinistro delle equazioni pari a zero:

$$\frac{\partial P^+}{\partial t} = \frac{\partial P^-}{\partial t} = 0 \quad (9.7)$$

Possiamo riscrivere le due equazioni nel seguente modo:

$$v \frac{dP^+}{dx} = -\frac{\alpha^+}{2} P^+(x, t) + \frac{\alpha^-}{2} P^-(x, t) \quad (9.8)$$

$$v \frac{dP^-}{dx} = -\frac{\alpha^+}{2} P^+(x, t) + \frac{\alpha^-}{2} P^-(x, t) \quad (9.9)$$

Poiché nello stato stazionario P^+ e P^- dipendono solo da x , la derivata parziale è stata sostituito con una totale.

Sottraiamo la (9.9) alla (9.8). I termini con α^+ e α^- si cancellano a vicenda e otteniamo:

$$v \frac{d(P^+ - P^-)}{dx} = 0 \rightarrow P^+ - P^- = A = \text{costante} \quad (9.10)$$

Questa costante è determinata dalle condizioni al contorno. Se imponiamo condizioni tali per cui vi è assenza di corrente, allora la costante è pari a 0 e si ha:

$$P^+ = P^- = \frac{P}{2} \quad (9.11)$$

dove $P = P^+ + P^-$.

Ora sommiamo le equazioni (9.9) e (9.8):

$$v \left(\frac{dP^+}{dx} + \frac{dP^-}{dx} \right) = -\alpha^+ P^+ + \alpha^- P^- \quad (9.12)$$

Poiché $P^+ = P^- = \frac{P}{2}$, otteniamo:

$$v \frac{dP}{dx} = -(\alpha^+ - \alpha^-) \frac{P}{2} \quad (9.13)$$

Questa equazione descrive la variazione spaziale della densità di probabilità. Il termine a sinistra rappresenta quante particelle escono dalla regione x . I termini con α rappresentano il cambiamento dovuto al tumbling delle particelle. Stiamo considerando un comportamento medio: non analizziamo le fluttuazioni, che richiederebbero un'equazione stocastica per ciascun batterio.

9.1.1 Analisi con l'espansione lineare

Assumiamo che $\alpha(\dot{c})$ sia una funzione regolare e che le variazioni del nutriente siano piccole. Eseguiamo un'espansione lineare e fermiamoci al primo termine in modo che α dipenda linearmente da \dot{c} :

$$\alpha(\dot{c}) \approx \alpha(0) + \left. \frac{d\alpha}{d\dot{c}} \right|_0 \dot{c} + \dots \quad (9.14)$$

Ricordando che $\dot{c} = \pm v \frac{dc}{dx}$, si ha: allora:

$$\alpha^+ = \alpha(0) + \left. \frac{d\alpha}{d\dot{c}} \right|_0 v \frac{dc}{dx} \quad (9.15)$$

$$\alpha^- = \alpha(0) - \left. \frac{d\alpha}{d\dot{c}} \right|_0 v \frac{dc}{dx} \quad (9.16)$$

Sottraendo:

$$\alpha^+ - \alpha^- = 2 \left. \frac{d\alpha}{d\dot{c}} \right|_0 v \frac{dc}{dx} \quad (9.17)$$

Quindi l'equazione (9.13) diventa:

$$\frac{1}{P} \frac{dP}{dx} = - \left. \frac{d\alpha}{d\dot{c}} \right|_0 \frac{dc}{dx} \quad (9.18)$$

Integriamo:

$$\int_0^{P(x)} \frac{dP}{P} = - \left. \frac{d\alpha}{d\dot{c}} \right|_0 \int_0^{c(x)} dc \quad (9.19)$$

Abbiamo portato $\left. \frac{d\alpha}{d\dot{c}} \right|_0$ fuori dall'integrale perchè è un numero.

Integrando si trova:

$$\ln \left(\frac{P(x)}{P(0)} \right) = - \left. \frac{d\alpha}{d\dot{c}} \right|_0 (c(x) - c(0)) \quad (9.20)$$

Ovvero:

$$P(x) = A \exp \left(- \left. \frac{d\alpha}{d\dot{c}} \right|_0 c(x) \right) \quad (9.21)$$

dove A è una costante.

Questa distribuzione è della forma Gibbs-Boltzmann.

Se \dot{c} aumenta, α diminuisce, quindi $\frac{d\alpha}{d\dot{c}} < 0$. L'esponente della (9.21) quindi è positivo, segue che **i massimi di $P(x)$ coincidono con i massimi della concentrazione del nutriente**. A lungo termine perciò la popolazione si concentra dove il nutriente è maggiore, cioè nei massimi di $c(x)$.

9.1.2 Analisi senza espansione lineare

Supponiamo ora di non voler assumere linearità. Allora:

$$\alpha^+ - \alpha^- = \alpha \left(v \frac{dc}{dx} \right) - \alpha \left(-v \frac{dc}{dx} \right) \equiv f(x) \quad (9.22)$$

Sostituiamo nella (9.13):

$$v \frac{dP(x)}{dx} = -f(x) \frac{P(x)}{2} \quad (9.23)$$

Integriamo:

$$\int_0^{P(x)} \frac{dP}{P} = -\frac{1}{2v} \int_0^x f(x') dx' \quad (9.24)$$

Integrando si trova:

$$P(x) = p(0) \exp \left(-\frac{1}{2v} \int_0^x f(x') dx' \right) \quad (9.25)$$

Questa è ancora una distribuzione di Boltzmann $P(x) \approx e^{-\beta V(x)}$ con un **potenziale efficace** $V(x)$ dato da:

$$V(x) = \frac{1}{2v} \int_0^x f(x') dx' \quad (9.26)$$

Massimi della distribuzione

I massimi di $P(x)$ si trovano nei minimi di $V(x)$.

Troviamo i punti stazionari di $V(x)$ imponendo che $\frac{dV}{dx} = 0$:

$$\frac{1}{2v} f(x) = 0 \longrightarrow \alpha \left(v \frac{dc}{dx} \right) = \alpha \left(-v \frac{dc}{dx} \right) \quad (9.27)$$

Poiché α è una funzione monotona, per ottenere la condizione espressa dalla (9.27), l'argomento deve essere zero, ovvero:

$$\frac{dc}{dx} = 0 \quad (9.28)$$

Quindi i punti stazionari di $V(x)$ sono anche punti stazionari della concentrazione del nutriente.

Per capire se sono massimi o minimi, calcoliamo la derivata seconda e imponiamo che sia maggiore di zero:

$$\left. \frac{d^2V}{dx^2} \right|_{min} > 0 \quad (9.29)$$

La derivata seconda di V rispetto a x è data da $f'(x)$, che si ottiene derivando $\alpha^+ - \alpha^-$:

$$\frac{d\alpha^+}{dx} - \frac{d\alpha^-}{dx} > 0 \quad (9.30)$$

Usiamo la relazione $\alpha^\pm(\dot{c}) = \alpha\left(\pm\frac{dc}{dx}v\right)$ e la regola di derivazione della funzione composta:

$$\frac{d\alpha}{d\dot{c}} \Big|_{min} \frac{d}{dx} \left(v \frac{dc}{dx} \right) - \frac{d\alpha}{d\dot{c}} \Big|_{min} \frac{d}{dx} \left(-v \frac{dc}{dx} \right) > 0 \quad (9.31)$$

$$\frac{d\alpha}{d\dot{c}} \Big|_{min} v \frac{d^2c}{dx^2} > 0 \quad (9.32)$$

Se \dot{c} aumenta, α diminuisce, quindi $\frac{d\alpha}{d\dot{c}} < 0$. Affinchè la (9.32) sia verificata, perciò:

$$\frac{d^2c}{dx^2} < 0 \quad (9.33)$$

Ovvvero il punto considerato è un punto di massimo per c .

Anche con questo approccio abbiamo trovato che **i massimi di $P(x)$ coincidono con i massimi della concentrazione del nutriente $c(x)$** . Quindi, la dinamica chemiotattica porta i batteri verso i massimi della concentrazione del nutriente.

9.2 Linear Response Theory

Si vuole ora giustificare perché l'assunzione che $\alpha(\dot{c})$ dipenda linearmente da \dot{c} sia ragionevole. Per farlo, si introduce il concetto di risposta di un sistema a uno stimolo esterno. Un segnale esterno $c(x)$ (input) influenza una variabile interna del sistema, α (output).

Quindi l'espressione $\alpha(\dot{c}) = \alpha(0) + A\dot{c}$ descrive il comportamento di risposta del sistema ad un segnale di ingresso.

Usiamo la Linear Response Theory e chiamiamo in generale x la variabile di interesse (che in questo caso specifico era α).

Consideriamo il sistema descritto dalla seguente equazione di Langevin:

$$\zeta \frac{dx}{dt} = F(x) + \delta F \quad (9.34)$$

Dove $F(x) = -\frac{dU(x)}{dx}$

Perturbiamo il sistema in modo tale che: $U(x) \rightarrow U(x) + x f$ e studiamo la risposta del sistema nel caso in cui $U(x) = \frac{1}{2}kx^2$

In questo caso: $F(x) = -kx + f = F_0(x) + f$

L'equazione di Langevin diventa:

$$\zeta \frac{dx}{dt} = -kx + \delta F + f \quad (9.35)$$

- Se considero il sistema **imperturbato** ($f = 0$):

Consideriamo $\zeta = 1$

$$x(t) = x_0 e^{-kt} + \int_0^t dt' e^{-k(t-t')} \delta F(t') \quad (9.36)$$

$$\langle x(t) \rangle_0 = x_0 e^{-kt} \longrightarrow 0 \quad \text{per } t \rightarrow \infty \quad (9.37)$$

- Se il sistema è **perturbato**, invece, si ha: $\langle x \rangle_f \neq \langle x \rangle_0$

$$x(t) = x_0 e^{-kt} + \int_0^t dt' e^{-k(t-t')} (\delta F(t') + f) \quad (9.38)$$

Sfruttando il fatto che la media del rumore è nulla, si trova:

$$\langle x(t) \rangle_f = x_0 e^{-kt} + \int_0^t dt' e^{-k(t-t')} f(t') = \langle x(t) \rangle_0 + \int_0^t dt' e^{-k(t-t')} f(t') \quad (9.39)$$

Nel formalismo della teoria della risposta lineare:

$$\langle x(t) \rangle_f = \langle x(t) \rangle_0 + \int_0^t dt' R(t-t') f(t') \quad (9.40)$$

Confrontando con la formula precedente, otteniamo che il **Response Kernel** è:

$$R(t-t') = e^{-k(t-t')} \quad (9.41)$$

Calcoliamo ora la **funzione di correlazione** in assenza di perturbazione:

$$\begin{aligned} C(t, t') &= \langle \delta x(t) \delta x(t') \rangle \\ &= \langle (x(t) - \langle x \rangle)(x(t') - \langle x \rangle) \rangle \end{aligned} \quad (9.42)$$

Sfruttando la (9.36) e la (9.37), si ha:

$$\begin{aligned} C(t, t') &= \left\langle \int_0^t dt_1 e^{-k(t-t_1)} \delta F(t_1) \int_0^{t'} dt_2 e^{-k(t-t_2)} \delta F(t_2) \right\rangle \\ &= \int_0^t dt_1 \int_0^{t'} dt_2 e^{-k(t+t'-t_1-t_2)} \langle \delta F(t_1) \delta F(t_2) \rangle \\ &= \int_0^t dt_1 \int_0^{t'} dt_2 e^{-k(t+t'-t_1-t_2)} 2K_b T \delta(t_1 - t_2) \end{aligned} \quad (9.43)$$

Nell'ultimo passaggio è stato sfruttato il fatto che $\langle \delta F(t_1) \delta F(t_2) \rangle = 2K_b T \zeta \delta(t_1 - t_2)$ e che in questo caso stiamo assumendo $\zeta = 1$.

Poiché $\delta(t_1 - t_2)$ impone $t_1 = t_2$, è utile iniziare con l'integrazione sulla variabile con l'estremo superiore più grande. Supponiamo quindi che $t > t'$. Allora:

- $t_1 \in [0, t]$
- $t_2 \in [0, t']$

Se integriamo prima su t_1 , il range include sempre t_2 , permettendo di implementare facilmente la delta. Integrare prima t_2 richiederebbe più attenzione, perché ci sono valori di $t_1 > t'$ per cui la delta vale zero. Assumiamo quindi che $t > t'$ e integriamo prima in dt_1 in modo da non avere problemi con i domini di integrazione:

$$\begin{aligned} C(t, t') &= \int_0^{t'} dt_2 e^{-k(t+t'-2t_2)} 2K_b T \\ &= e^{-k(t+t')} \int_0^{t'} dt_2 e^{2kt_2} 2K_b \\ &= e^{-k(t+t')} \frac{1}{2k} (e^{2kt'} - 1) 2K_b T \end{aligned} \quad (9.44)$$

Quindi:

$$C(t, t') = \frac{K_b T}{k} (e^{-k(t-t')} - e^{-k(t+t')}) \quad (9.45)$$

Per $t, t' \rightarrow \infty$ il secondo termine ($e^{-k(t+t')}$) tende a zero, mentre il primo rimane finito, quindi:

$$C(t, t') = \frac{K_b T}{k} e^{-k(t-t')} \quad \text{per } t, t' \rightarrow \infty \quad (9.46)$$

Questa funzione di correlazione dipende solo dalla differenza dei tempi: è un segno della **invarianza per traslazione temporale**, caratteristica dei sistemi in equilibrio.

Abbiamo ora la funzione di risposta $R(t-t')$ e la funzione di correlazione $C(t-t')$. In un **sistema in equilibrio** valgono le relazioni del **teorema di fluttuazione-dissipazione**:

$$R(t-t') = -\beta \frac{\partial}{\partial t} C(t-t') \quad (9.47)$$

Il teorema afferma che in sistemi all'equilibrio, la risposta a una perturbazione è legata alle fluttuazioni spontanee del sistema.

Supponiamo di applicare al tempo $t = 0$ una perturbazione esterna costante $f(t) = f_0$.

La variazione nella variabile osservabile $\delta\langle x(t)\rangle$ sarà:

$$\delta\langle x(t)\rangle = \int_0^t dt' R(t-t') \cdot f_0 = f_0 \int_0^t R(t-t') dt' \quad (9.48)$$

Per $t \rightarrow \infty$, otteniamo la risposta statica:

$$\delta\langle x \rangle \approx f_0 \int_0^\infty R(t-t') dt' = f_0 \cdot \chi \quad (9.49)$$

Dove χ è la **suscettibilità statica**. In sistemi fisici dissipativi classici (es. particella in potenziale quadratico), questa risposta tende a un valore finito.

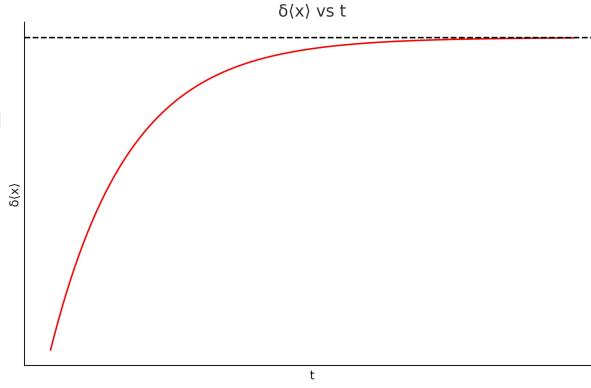


Figura 9.1: Andamento della risposta nei sistemi fisici classici.

Nel caso di un sistema come un batterio, abbiamo osservato invece un comportamento diverso: il sistema risponde alla perturbazione, ma poi torna al valore iniziale. Questo fenomeno è detto **adattamento**.

Affinché ciò avvenga, l'integrale del kernel deve essere nullo:

$$\int_{-\infty}^{\infty} R(t) dt = 0 \quad (9.50)$$

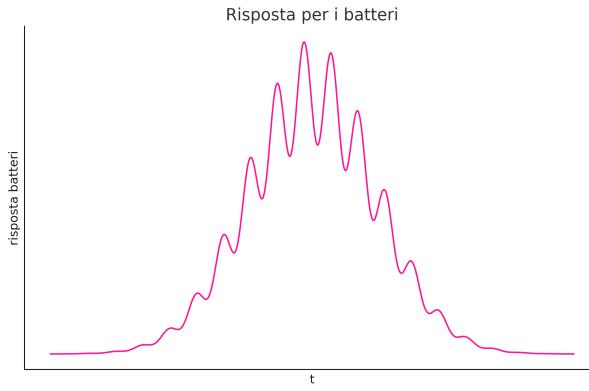


Figura 9.2: Andamento della risposta nei batteri.

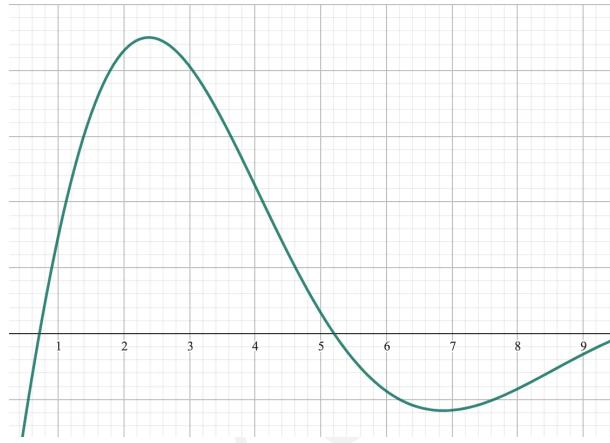


Figura 9.3: Andamento del kernel di risposta nei batteri.

Cioè il **kernel di risposta** deve avere lobi positivi e negativi, in modo tale che l'effetto della perturbazione si annulli nel lungo termine.

Nei batteri, si misura sperimentalmente la funzione di risposta per la variabile $\alpha(t)$.

Questa risposta mostra una struttura coerente con l'adattamento: un primo lobo positivo seguito da uno negativo. Questo comportamento è compatibile con una dipendenza lineare tra α e c , e dimostra che, nonostante la linearità, l'adattamento è possibile grazie alla forma specifica del kernel di risposta.

github.com/elisabettagnello

Lezione 10

Data: 01/04/2025

10.1 Dimostrazione dell'andamento lineare di α

Secondo la Linear Response Theory, il rate di tumbling $\alpha(t)$ dipende dalla concentrazione del gradiente di nutriente $c(t)$ attraverso una funzione di risposta (**kernel**) $R(t)$.

Nei sistemi fisici, un kernel tipico ha una forma esponenzialmente decrescente. Tuttavia, i batteri mostrano un **adattamento**: essi rispondono alla variazione della concentrazione e non al suo valore assoluto. Per garantire l'adattamento, il kernel ha un andamento come quello mostrato di sotto, e deve soddisfare:

$$\int_0^\infty R(\tau) d\tau = 0 \quad (10.1)$$

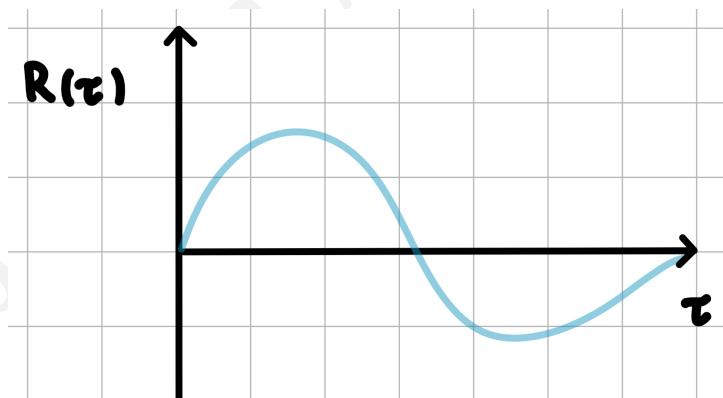


Figura 10.1: Funzione di risposta.

Consideriamo:

$$\int_0^t R(t - t') c(t') dt' \quad (10.2)$$

Effettuiamo il cambio di variabile: $\tau = t - t'$

$$\int_0^t R(\tau) c(t - \tau) d\tau \quad (10.3)$$

Assumiamo che:

- $c(t)$ sia una funzione lentamente variabile per cui è possibile espanderla in serie di Taylor;
- $R(\tau) \rightarrow 0$ per $\tau^* \gg t$, in modo da poter estendere l'integrale fino a $+\infty$

Sviluppiamo in serie di Taylor:

$$c(t - \tau) \approx c(t) + \frac{dc}{dt}(-\tau) + \dots \quad (10.4)$$

Sostituendo nell'integrale e estendendo il dominio di integrazione:

$$\int_0^\infty R(\tau) \left[c(t) - \tau \frac{dc}{dt} \right] d\tau \quad (10.5)$$

Assumiamo che la concentrazione del nutriente cambi nel tempo a causa del movimento del batterio. Se la variazione di c è dovuta allo spostamento del batterio, allora:

$$\frac{dc}{dt} = \nabla c \cdot \bar{v} \quad (10.6)$$

Questa espressione è corretta solo in determinate condizioni. Immaginiamo che il batterio si trovi in un gradiente di nutriente crescente ad esempio verso destra. Se il batterio si muove in linea retta, percepisce un gradiente positivo. Tuttavia, se durante l'intervallo di tempo τ (in cui il kernel è diverso da zero) il batterio cambia direzione più volte, la valutazione del gradiente diventa casuale. Per poter scrivere correttamente questa relazione, dobbiamo introdurre un fattore che tenga conto della probabilità che il batterio *non* cambi direzione. Gli eventi di tumbling seguono una distribuzione di Poisson, quindi la probabilità di avere k tumbles in un tempo τ è:

$$P(k) = e^{-\alpha\tau} \frac{(\alpha\tau)^k}{k!} \quad (10.7)$$

La probabilità che ci siano 0 tumbles quindi è:

$$P(k=0) = e^{-\alpha\tau} \quad (10.8)$$

L'equazione (10.4) diventa:

$$c(t - \tau) \approx c(t) - \tau \nabla c \cdot \bar{v} e^{-\alpha_0\tau} + \dots \quad (10.9)$$

In prima approssimazione, possiamo considerare $\alpha \approx \alpha_0$ poiché l'integrale è calcolato su un intervallo piccolo.

Quindi:

$$\begin{aligned} \alpha(t) &= \alpha_0 + \int_0^\infty d\tau \left[c(t) - \tau (\nabla c \cdot \bar{v}) e^{-\alpha_0\tau} \right] R(\tau) \\ &= \alpha_0 + c(t) \int_0^\infty d\tau R(\tau) - (\nabla c \cdot \bar{v}) \int_0^\infty d\tau \tau R(\tau) e^{-\alpha_0\tau} \end{aligned} \quad (10.10)$$

Il primo integrale è nullo per la (10.1), il secondo invece è una quantità positiva: il Kernel che è positivo per tempi brevi e negativo per tempi lunghi, è moltiplicato per un'esponenziale decrescente, quindi complessivamente il peso è maggiore per i tempi per cui il kernel è positivo rispetto a quelli per cui è negativo. Di conseguenza, il contributo medio è positivo.

Definiamo $\gamma = \int_0^\infty d\tau \tau R(\tau) e^{-\alpha_0\tau}$, che come detto è un valore costante positivo.

La forma finale per α è:

$$\alpha(t) = \alpha_0 - \gamma(\nabla c \cdot \bar{v}) \quad (10.11)$$

Ciò giustifica l'assunzione usata nelle lezioni precedenti: una espansione lineare del rate di tumbling rispetto al gradiente di concentrazione.

10.2 Modello di Keller-Segel

Sotto l'assunzione di aver raggiunto uno stato stazionario, consideriamo la funzione di distribuzione $P(x)$. Si è visto che questa assume una forma suggerita dalla distribuzione di Boltzmann, ovvero:

$$P(x) = \frac{e^{-\beta V(x)}}{z} \quad (10.12)$$

dove $V(x)$ è un potenziale efficace.

$$V(x) = \left. \frac{d\alpha}{d\dot{c}} \right|_0 c(x) = - \left. \left| \frac{d\alpha}{d\dot{c}} \right|_0 \right| c(x) \quad (10.13)$$

La forza risultante associata a questo potenziale efficace è data da:

$$F = -\frac{dV}{dx} = + \left| \frac{d\alpha}{d\dot{c}} \right|_0 \left| \frac{dc}{dx} \right| = \chi \frac{dc}{dx} \quad (10.14)$$

Abbiamo indicato con χ la costante di proporzionalità.

Questa forza efficace, che possiamo chiamare **forza chemotattica efficace**, tende a spingere i batteri verso le regioni a maggiore concentrazione di nutrienti nello stato stazionario.

Generalizziamo questo ragionamento a più dimensioni:

$$\bar{F}(\bar{x}) = \chi \nabla \cdot c(\bar{x}) \quad (10.15)$$

Quando una popolazione evolve sotto diffusione e sotto l'azione di una forza, il suo comportamento può essere descritto attraverso l'equazione di Fokker-Planck. Questa prende la forma di una equazione di continuità per la probabilità $P(\bar{x}, t)$:

$$\frac{\partial p}{\partial t} = -\nabla \cdot \bar{J} \quad (10.16)$$

$$\bar{J} = -D \nabla \cdot P + \frac{\bar{F}}{\zeta} P \quad (10.17)$$

Combinando queste due equazioni e mettendo al posto di \bar{F} l'espressione (10.15), otteniamo:

$$\frac{\partial P}{\partial t} = D (\nabla^2 P) - \frac{\chi}{\zeta} \nabla \cdot [P (\nabla \cdot c)] \quad (10.18)$$

Oltre all'equazione per la popolazione batterica, è necessario scrivere anche un'equazione per la dinamica del nutriente. Se il nutriente diffonde nel mezzo, possiamo usare un'equazione di diffusione:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \tilde{D} (\nabla^2 c) + (g - h) \quad (10.19)$$

dove \tilde{D} è il coefficiente di diffusione del nutriente, $g = g(P, c)$ è una funzione che descrive la produzione del nutriente e $h = h(P, c)$ è una funzione che descrive la degradazione del nutriente.

Mettendo insieme le equazioni (10.18) e (10.19), otteniamo il cosiddetto **modello di Keller-Segel**, che descrive il comportamento collettivo di popolazioni microbiche in risposta a gradienti di sostanze chimiche attrattive.

$$\begin{cases} \frac{\partial P}{\partial t} &= D (\nabla^2 P) - \frac{\chi}{\zeta} \nabla \cdot [P (\nabla \cdot c)] \\ \frac{\partial c}{\partial t} &= \tilde{D} (\nabla^2 c) + (g - h) \end{cases} \quad (10.20)$$

Queste equazioni non sono banali da risolvere e presentano un comportamento complesso, tra cui instabilità, formazione di pattern e collasso della densità batterica in regioni localizzate.

10.3 Fotorecettori

Analizzeremo ora il processo della fotorecezione, ovvero cosa accade quando vediamo.

Anche in questo caso, come nella chemiotassi, ci troviamo di fronte a un problema in cui un segnale esterno (questa volta non è un nutriente ma un fotone) viene percepito, nonostante il rumore, e trasformato, in questo caso, in un segnale elettrico. Si tratta quindi di un processo di estrazione di informazione da un segnale esterno rumoroso, ed è interessante osservare come meccanismi simili (a livello informativo) si ripetano in contesti biologici differenti.

Le prime osservazioni quantitative sul tema sono state fatte da **Hecht, Shlaer e Pirenne** (anni '40), sulla base di un'idea proposta da Lorentz. L'idea iniziale era che l'occhio umano è capace di percepire luce anche a bassissima intensità, corrispondente a poche centinaia di fotoni incidenti sulla cornea in un tempo molto breve. Dato che i fotorecettori sono distribuiti su tutta la cornea, ciascun fotorecettore riceve in media pochi fotoni, anche solo uno. Da qui l'ipotesi per cui i fotorecettori devono essere in grado di rispondere anche all'assorbimento di un singolo fotone.

Consideriamo ora un modello più quantitativo: una torcia emette luce per un tempo T . L'intensità classica media della luce è indicata con \tilde{I} : essa è proporzionale al tasso medio con cui i fotoni colpiscono la cornea. Tuttavia, non tutti i fotoni vengono assorbiti: l'assorbimento è regolato dalla meccanica quantistica ed è un processo probabilistico. Sia α la probabilità (efficienza) di assorbimento. Allora il numero medio di fotoni assorbiti sarà:

$$M = \alpha \tilde{I} T \quad (10.21)$$

Il processo è di tipo Poissoniano, quindi la probabilità di assorbire esattamente n fotoni è:

$$P(n|M) = \frac{(M)^n}{n!} e^{-M} \quad (10.22)$$

> Sia k il numero minimo di fotoni necessari affinché una persona possa vedere qualcosa. Allora **la probabilità di vedere è la probabilità di assorbire almeno k fotoni**.

Il parametro rilevante è il prodotto tra \tilde{I} e T , ridefiniamo quindi $I = \tilde{I}T$ e otteniamo $M = \alpha I$. Di conseguenza, la probabilità di vedere un flash d'intensità I è data da:

$$P_{\text{see}}(I) = \sum_{n=K}^{\infty} P(n|M = \alpha I) = e^{-\alpha I} \sum_{n=k}^{\infty} \frac{(\alpha I)^n}{n!} \quad (10.23)$$

Un aspetto cruciale emerge quando rappresentiamo P_{see} in funzione di $\log I$:

- La forma della curva dipende criticamente da numero di fotoni; variando k (con α fisso), la curva diventa più “a gradino”.
- L'efficienza di assorbimento α produce solo una traslazione lungo l'asse delle ascisse.

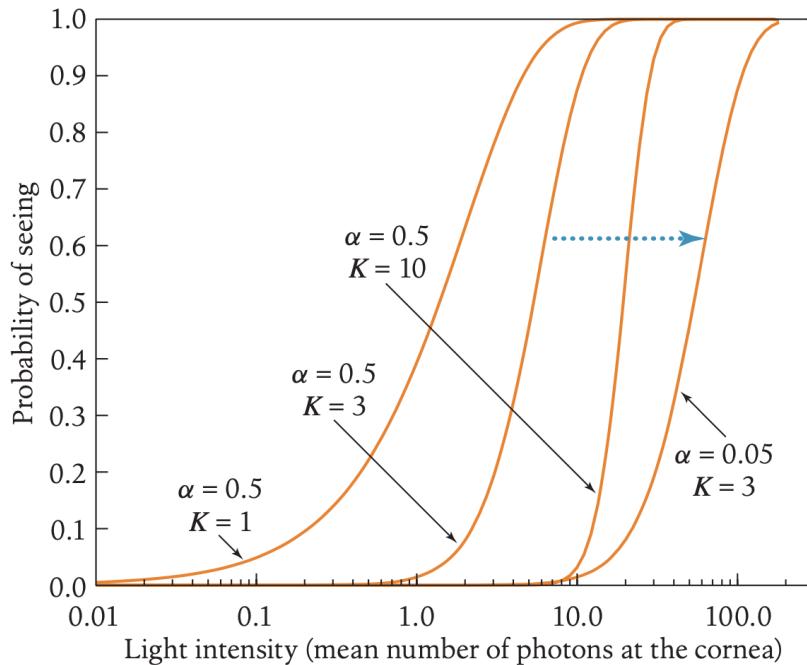


Figura 10.2: P_{see} in funzione di $\log I$

Esperimenti condotti da Hecht, Shlaer e Pirenne hanno mostrato che la curva teorica si adatta bene ai dati sperimentali con $k \approx 6$ mentre α varia da individuo a individuo.

10.3.1 Struttura dell'apparato visivo

Dietro la cornea troviamo dei **fotorecettori** di due tipi:

- Coni: operano a intensità luminosa alta, responsabili della visione a colori.
- **Bastoncelli (rods)**: operano a bassa intensità luminosa, quelli che ci interessano in questo contesto.

Ogni bastoncello è una cellula con una forma allungata. La parte esterna è composta da dischi membranosi nei quali si trovano le molecole di **rodopsina**, che contengono il **retinale**, il vero cromoforo che assorbe il fotone.



Figura 10.3: Struttura di un bastoncello.

Struttura a strati del sistema visivo:

- Fotorecettori (rods): ricevono i fotoni.
- **Cellule bipolari:** integrano il segnale di più fotorecettori e iniziano la fase di filtraggio del rumore.
- **Cellule gangliari:** ricevono il segnale dalle cellule bipolari.
- Nervo ottico: formato dagli assoni delle cellule gangliari, trasmette il segnale al cervello.

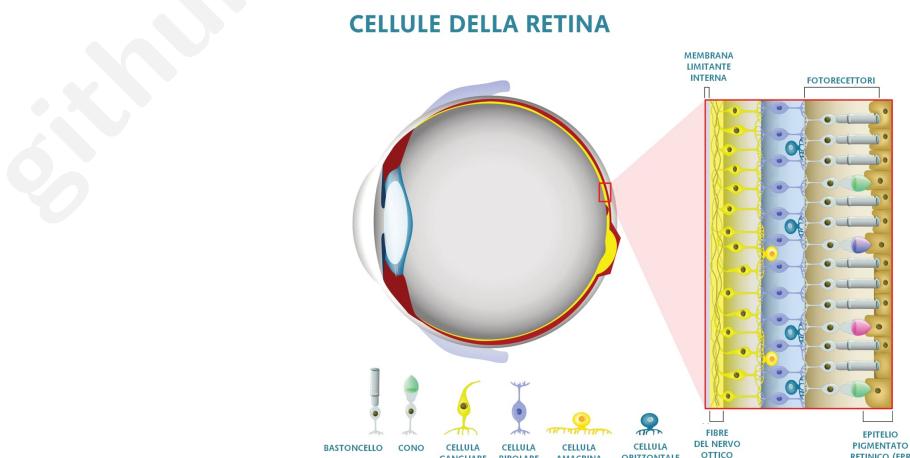


Figura 10.4: Struttura dell'apparato visivo.

Quando un fotone colpisce la retina, può essere assorbito da una molecola di retinale. Se il retinale assorbe un fotone, esso subisce un cambiamento di struttura. Questo cambiamento di struttura della molecola non riguarda solo i livelli elettronici, ma anche la posizione dei nuclei. Il cambiamento nella struttura della molecola attiva una catena di eventi:

- Attivazione di enzimi attorno alla rodopsina;
- Variazione della concentrazione di alcuni eteropolimeri;
- Variazione della corrente di transmembrana;
- Trasmissione del segnale alle cellule gangliari e infine al cervello.

L'assorbimento del fotone si traduce, quindi, in un cambiamento nella corrente elettrica.

10.3.2 Esperimento di Baylor

Obiettivo: Misurare la variazione di corrente generata dall'assorbimento di fotoni in un singolo fotorecettore (salamandra o rospo).

Setup sperimentale:

- Il fotorecettore è inserito in un circuito elettrico;
- Si misura la corrente e la differenza di potenziale;
- Si utilizza una torcia a bassa intensità accesa/spenta più volte.

In assenza di luce, in condizione stazionaria, la corrente fluttua attorno a un valore medio:

$$I_s \approx 20 \text{ pA} \quad (10.24)$$

con fluttuazioni $\Delta I_s \sim 0.1 \text{ pA}$.

All'accensione della luce, la corrente diminuisce. A intensità luminosa fissa e molto bassa, ripetendo l'accensione della torcia, si osservano picchi multipli in corrispondenza dell'assorbimento di 1, 2, 3... fotoni, ogni picco è di altezza multipla di 1 pA:

$$2 \text{ fotoni} \rightarrow 2 \text{ pA} \mid 3 \text{ fotoni} \rightarrow 3 \text{ pA} \dots$$

Il caso di assenza di fotoni corrisponde a fluttuazioni minori, comparabili al rumore di fondo. Per semplificare la lettura del grafico, si traccia $|I - I_s|$ come funzione del tempo, mostrando il cambiamento come valore positivo.



Figura 10.5: Picchi multipli in corrispondenza dell'assorbimento dei fotoni.

Baylor ha registrato la corrente nel tempo e calcolato la probabilità $P(I)$ di osservare un dato valore I della corrente. Per intensità luminose diverse, la distribuzione presenta dei picchi discreti, con il terzo picco che tende a scomparire se la luce è molto debole.



Figura 10.6: $P(I)$ di osservare un dato valore della corrente.

Consideriamo un esperimento in cui misuriamo la corrente elettrica generata da un singolo fotorecettore in assenza di stimoli esterni. In questo caso, la corrente fluttua attorno a un valore medio stazionario $I_s = 20 \text{ pA}$, a causa del rumore intrinseco del sistema biologico. Le fluttuazioni sono descritte da una distribuzione gaussiana centrata su I_s , con deviazione standard $\sigma_0 = 0.1 \text{ pA}$.

Assumiamo quindi che la probabilità di osservare un certo valore di corrente, in assenza di fotoni, sia data da:

$$P(I|n=0) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_0^2}} \exp\left[-\frac{(I-I_s)^2}{2\sigma_0^2}\right] \quad (10.25)$$

Nel caso in cui un fotone venga assorbito, la corrente cambia in media di $\Delta I = 1 \text{ pA}$ rispetto al valore stazionario. Supponiamo dunque che il nuovo valore medio della corrente diventi $I_1 = I_s - \Delta I$. Tuttavia, anche in questo caso il segnale è soggetto a rumore, quindi il profilo della corrente è descritto ancora da una gaussiana:

$$P(I|n=1) = \frac{1}{\sqrt{2\pi(\sigma_0^2 + \sigma_1^2)}} \exp\left[-\frac{(I-I_1)^2}{2(\sigma_0^2 + \sigma_1^2)}\right] \quad (10.26)$$

Estendiamo il ragionamento al caso generico in cui vengano assorbiti n fotoni. Supponiamo che ogni fotone generi una variazione media della corrente di ΔI , quindi la corrente media sarà $I_n = I_0 - n \cdot \Delta I$. E la distribuzione di probabilità della corrente osservata diventa:

$$P(I|n) = \frac{1}{\sqrt{2\pi (\sigma_0^2 + \dots + \sigma_n^2)}} \exp\left[-\frac{(I-I_n)^2}{2(\sigma_0^2 + \dots + \sigma_n^2)}\right] \quad (10.27)$$

La probabilità totale di osservare una certa corrente si ottiene come somma pesata delle gaussiane condizionate, con pesi dati dalla probabilità di assorbire n fotoni:

$$P(I) = \sum_{n=0}^{\infty} P(I|n) \cdot P(n) \quad (10.28)$$

Dove $P(n)$ è la probabilità che n fotoni vengano assorbiti dal fotorecettore, assunta distribuita secondo una Poissoniana con media $m = \alpha \tilde{I} T$:

$$P(n) = \frac{m^n}{n!} e^{-m} \quad (10.29)$$

Quindi:

$$P(I) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{\sqrt{2\pi (\sigma_0^2 + \dots + \sigma_n^2)}} \exp \left[-\frac{(I - I_n)^2}{2 (\sigma_0^2 + \dots + \sigma_n^2)} \right] \frac{m^n}{n!} e^{-m} \quad (10.30)$$

Il profilo risultante è una convoluzione di distribuzioni Gaussiane, dove ciascuna Gaussiana è ponderata con un peso di Poisson. Il fattore di Poisson è maggiore per valori piccoli di n , quindi l'ampiezza delle gaussiane decresce rapidamente all'aumentare del numero di fotoni. Questo spiega perfettamente l'andamento della curva mostrata nella figura di sopra. Esaminando i picchi nella distribuzione:

- Il primo picco corrisponde a $n = 0$ fotoni ed è centrato in I_0
- Il secondo picco, più attenuato, corrisponde a $n = 1$ fotone ed è centrato in I_1
- I successivi picchi corrispondono a valori crescenti di n e sono via via più attenuati

A causa delle fluttuazioni (cioè del rumore), i picchi si sovrappongono, rendendo ambiguo l'attribuire un valore osservato di corrente a un preciso numero di fotoni assorbiti. Ad esempio, un valore intermedio della corrente potrebbe corrispondere sia all'assorbimento di 0 fotoni, sia a quello di 1 fotone, rendendo la decodifica del segnale da parte del sistema nervoso non banale.

github.com/elisabettagnello

Lezione 11

Data: 04/04/2025

11.1 Fotorecettori

Consideriamo l'esperimento di Baylor volto a misurare la corrente nella membrana di un recettore in funzione del tempo. L'apparato sperimentale include un recettore che consente la registrazione della corrente membranale durante l'esposizione a una sorgente luminosa accesa e spenta con densità luminosa regolare.

In condizioni di assenza di luce, la corrente nella membrana del recettore presenta fluttuazioni con un **valore medio di 20 pA** e una **variazione dell'ordine di 0,1 pA**. Quando la sorgente luminosa viene accesa, la corrente diminuisce, per comodità consideriamo il valore assoluto e prendiamo valori positivi.

Quando la sorgente viene accesa e spenta ripetutivamente, si osservano picchi multipli di **1 pA**. L'interpretazione di questo schema suggerisce che, in alcuni casi, il fotorecettore assorbe un fotone, determinando un aumento minimo della corrente. Talvolta assorbe due fotoni, producendo un aumento maggiore, mentre in altri casi non assorbe fotoni, risultando in assenza di variazione della corrente.

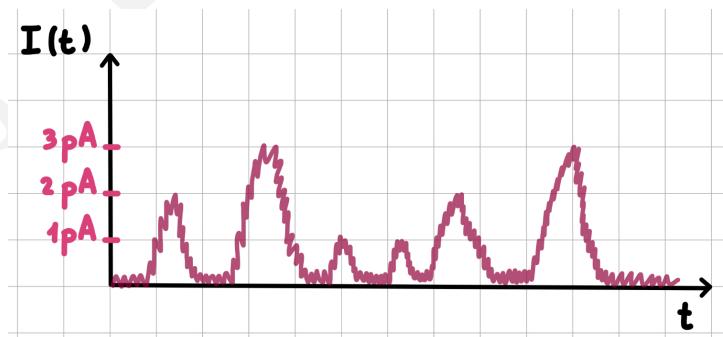


Figura 11.1: Picchi multipli di 1 pA.

Oltre a considerare la corrente in funzione del tempo, è possibile analizzare tutti i possibili valori di corrente registrati durante l'esperimento e tracciarne l'istogramma. In questo modo, si ottiene la distribuzione di probabilità della corrente. Tale distribuzione presenta tre picchi; a densità luminosa molto bassa, il terzo picco potrebbe non essere visibile, mentre aumentando la densità luminosa possono emergere ulteriori picchi.

La forma precisa della distribuzione dipende dall'intensità luminosa.

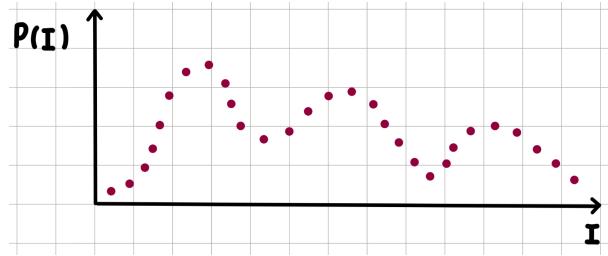


Figura 11.2: Distribuzione di probabilità della corrente.

Questo comportamento può essere spiegato con un modello semplice, considerando che il processo di assorbimento è quantistico, con una probabilità a priori di assorbire un certo numero di fotoni, descritta da una distribuzione di Poisson:

$$P(n) = \frac{e^{-m} m^n}{n!} \quad (11.1)$$

dove m è il numero medio di fotoni assorbiti, proporzionale all'intensità della luce.

In assenza di segnale esterno, le fluttuazioni della corrente seguono una distribuzione gaussiana centrata sul valore stazionario I_s con una certa varianza σ_0 .

$$P(I|n=0) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_0^2}} \exp\left[-\frac{(I - I_s)^2}{2\sigma_0^2}\right] \quad (11.2)$$

Quando viene assorbito un fotone, si assume che la distribuzione della corrente rimanga gaussiana, ma centrata su un nuovo valore I_1 , con una varianza σ_1 leggermente maggiore. Questo schema si ripete per un numero maggiore di fotoni assorbiti, con la corrente media che aumenta di $I_1 = 1\text{pA}$ per ogni fotone aggiuntivo.

La distribuzione risultante della corrente è quindi una somma ponderata di gaussiane:

$$P(I) = \sum_{n=0}^{\infty} P(I|n)P(n) \quad (11.3)$$

Il profilo risultante è una convoluzione di distribuzioni Gaussiane, dove ciascuna Gaussiana è ponderata con un peso di Poisson ($P(n) = \frac{m^n}{n!} e^{-m}$). Il fattore di Poisson è maggiore per valori piccoli di n , quindi l'ampiezza delle gaussiane decresce rapidamente all'aumentare del numero di fotoni. Questo spiega perfettamente l'andamento della curva mostrata nella figura di sopra.

11.1.1 Threshold della corrente

Il valore della corrente contiene informazioni sul segnale esterno. Ad esempio, un valore di corrente vicino a I_s indica chiaramente l'assenza di luce, mentre un valore vicino a I_1 suggerisce la presenza di luce. Tuttavia, valori intermedi possono essere ambigui, poiché possono sovrapporsi tra diverse distribuzioni gaussiane. In questi casi, il fotorecettore deve discriminare tra la presenza o l'assenza di luce basandosi sulla probabilità di errore minima. Una strategia consiste nel definire una soglia θ tale che:

- se $I > \theta$, si conclude che c'è luce ($n \geq 1$)
- se $I \leq \theta$, si conclude che non c'è luce ($n = 0$)

Possiamo incorrere in due tipi di errore:

- Falso positivo: diciamo che $n > 0$ ma in realtà $n = 0$
- Falso negativo: diciamo che $n = 0$ ma in realtà $n > 0$

Supponiamo che l'intensità luminosa sia talmente bassa che $n = 0$ oppure $n = 1$.

Allora la probabilità totale di errore $P(\text{errore})$ è la somma delle probabilità dei due eventi:

$$P_\theta(\text{say } n = 1|n = 0) = \int_{\theta}^{+\infty} di P(i|n = 0) \quad (11.4)$$

$$P_\theta(\text{say } n = 0|n = 1) = \int_{-\infty}^{\theta} di P(i|n = 1) \quad (11.5)$$

Moltiplicati rispettivamente per la probabilità che siano assorbiti 0 fotoni ed un fotone.

$$\begin{aligned} P_\theta(\text{errore}) &= P_\theta(\text{say } n = 1|n = 0) \cdot P(n = 0) \\ &\quad + P_\theta(\text{say } n = 0|n = 1) \cdot P(n = 1) \end{aligned} \quad (11.6)$$

Questa quantità dipende da θ ; possiamo trovare il valore ottimale θ^* minimizzando $P_{\text{errore}}(\theta)$.

Deriviamo:

$$\frac{dP_{\text{err}}}{d\theta} = \frac{d}{d\theta} \left[P(n = 0) \int_{\theta}^{+\infty} di P(i|n = 0) + P(n = 1) \int_{-\infty}^{\theta} di P(i|n = 1) \right] \quad (11.7)$$

Ponendo la derivata rispetto a θ uguale a zero, si trova:

$$\frac{dP_{\text{errore}}}{d\theta} = -P(i = \theta|n = 0)P(n = 0) + P(i = \theta|n = 1)P(n = 1) = 0$$

Si ottiene:

$$P(i = \theta|n = 0)P(n = 0) = P(i = \theta|n = 1)P(n = 1)$$

Quindi il valore ottimale θ^* è il punto di intersezione delle due distribuzioni pesate.

11.1.2 Numero di soglia dei fotoni assorbiti

Quando consideriamo l'intero sistema visivo, possiamo modellare la probabilità di vedere come la probabilità che almeno un fotorecettore abbia assorbito un fotone:

$$P(\text{see}) = P\left(\sum_{i=1}^N n_i \geq 1\right) \quad (11.8)$$

dove N è il numero totale di recettori, n_i è il numero di fotoni assorbiti dal fotorecettore i -esimo.

Assumendo indipendenza tra fotorecettori e che ogni n_i segua una distribuzione di Poisson con media m ($P(n_i) = e^{-m} \frac{m^{n_i}}{n_i!}$), abbiamo che la somma di tutti i fotoni assorbiti n_{tot} è ancora una variabile di Poisson con media $M = Nm$:

$$P(n_{tot}) = e^{-M} \frac{M^{n_{tot}}}{n_{tot}!} \quad (11.9)$$

Quindi:

$$P(\text{see}) = \sum_{n_{tot}=1}^{+\infty} e^{-M} \frac{M^{n_{tot}}}{n_{tot}!} \quad (11.10)$$

Usando questo metodo troviamo che il sistema visivo ha una soglia di $k = 1$ fotone, ciò è in disaccordo con i dati sperimentali secondo i quali $k = 6$.

La discrepanza nasce dal fatto che i fotorecettori non sono contatori perfetti a causa del **rumore di fondo**. Il fotorecettore non riesce a rispondere in modo preciso a ogni singolo fotone: ci sono fluttuazioni nella corrente anche in assenza di stimolo (rumore nel buio), e per poter distinguere un vero segnale da una fluttuazione casuale è necessario introdurre una soglia. Un fotorecettore può rilevare l'assorbimento di un fotone solo se la corrente generata supera una certa soglia. In caso contrario, si rischierebbe di confondere il rumore con un vero segnale. Quindi, la probabilità che il fotorecettore i -esimo segnali l'assorbimento di n fotoni non è semplicemente la distribuzione di Poisson, ma deve essere corretta con un fattore modulante che tiene conto del superamento della soglia:

$$P(n_i) = e^{-m} \frac{m^{n_i}}{n_i!} P(i > \theta | n_i) \quad (11.11)$$

Per n elevati, $i >> \theta$ quindi il fattore modulante è circa 1, ma per n piccoli (0 o 1) diminuisce notevolmente. Nella somma totale, quindi, i contributi per valori piccoli di n vengono pesati meno a causa della soglia. Questo effetto riduce l'affidabilità delle risposte per piccoli stimoli e spinge il sistema a "preferire" segnali più forti per avere una risposta affidabile. Il risultato è che il valore ottimale di k (cioè il numero minimo di fotoni necessari per distinguere il segnale dal rumore) risulta maggiore di 1.

Tuttavia, questo non basta a spiegare l'intero effetto osservato sperimentalmente: il valore efficace di k ottenuto da Hecht e Pirenne è circa 6. Anche considerando i fattori di soglia, le simulazioni danno valori tra 2 e 3. Questo indica la presenza di un altro fenomeno: il **dark noise**.

11.1.3 Dark noise

Anche con la sorgente spenta, a volte si osserva una risposta come se un fotone fosse stato assorbito. La molecola responsabile dell'assorbimento è il **retinale**, contenuta nella proteina **rodopsina**. Normalmente il retinale si trova nella conformazione **C-11**, e l'assorbimento di un fotone induce il passaggio alla conformazione **C-trans**, cambiando la struttura della molecola e innescando un processo a cascata.

Tuttavia, la transizione può avvenire anche senza fotone, per effetto del noise termico: la molecola si trova all'interno di una cellula e può ricevere energia casuale dalle altre componenti dell'ambiente cellulare (che si trovano a temperatura finita), superando la barriera energetica della transizione.

Questo fenomeno può essere modellizzato come segue:

- Un minimo energetico stabile rappresenta lo stato stabile (C-11).
- Un secondo minimo rappresenta lo stato meta-stabile (C-trans).
- Una barriera energetica separa i due stati.

Il sistema può passare da uno stato all'altro tramite assorbimento di un fotone (transizione fotonica) oppure tramite fluttuazioni termiche (transizione spontanea).

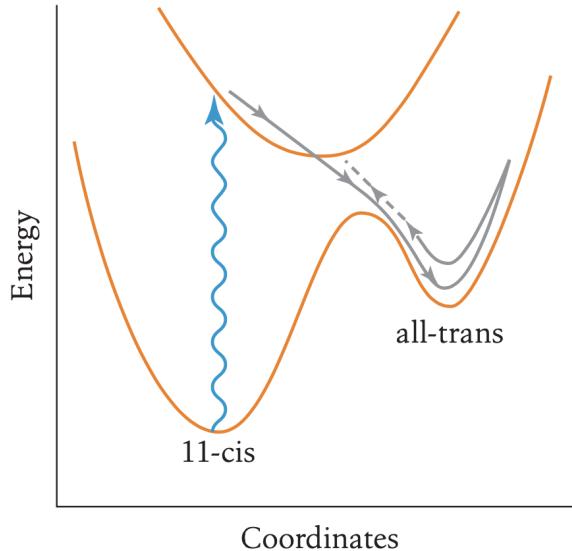


Figura 11.3: Transizione dalla configurazione C-11 a C-trans.

La frequenza di queste transizioni spontanee è molto bassa: studi sperimentali hanno stimato che il tempo medio tra due transizioni spontanee è dell'ordine di 1000 anni per una singola molecola di retinale: $\tau_{trans} \approx e^{\beta\Delta U} \approx 1000$ anni. Tuttavia, considerando che una retina contiene milioni di fotorecettori e che all'interno di ciascun fotorecettore ci sono circa 10^9 molecole di rodopsina, il dark noise complessivo diventa osservabile. La frequenza complessiva di eventi spontanei per fotorecettore è pari a 0.33 s^{-1} . In realtà il tasso osservato di eventi è inferiore a quanto previsto teoricamente, grazie alla presenza di una costante temporale microscopica che riduce l'effetto esponenziale. Questa costante ha dimensioni di tempo e modula la probabilità dell'evento: $\tau_{trans} \approx \tau_0 e^{\beta\Delta U}$. La frequenza effettiva di eventi spontanei è quindi molto più bassa, pur rimanendo sufficientemente alta da poter essere rilevata sperimentalmente.

Esperimenti condotti sui rospi mostrano che questi animali sono soggetti a un tasso più alto di dark noise, in quanto il fattore esponenziale è meno efficace. Durante un esperimento, un rospo veniva posto davanti a una ciotola di cibo, visibile solo con l'accensione di una torcia. Anche in assenza di luce, il rospo eseguiva frequentemente il movimento della lingua verso la ciotola. Il numero di questi movimenti era maggiore rispetto a quelli compiuti quando la torcia era accesa, indicando la presenza di eventi rumorosi confusi con stimoli reali.

La presenza di rumore impone la necessità di fissare una soglia per la rilevazione del segnale più alta di $k = 1$. Se la soglia fosse troppo bassa, il sistema genererebbe troppi falsi positivi. Per ridurre gli errori, è necessario osservare più eventi consecutivi prima di concludere che sia presente uno stimolo luminoso reale.

11.2 Analisi del potenziale di membrana

In condizioni di bassa intensità luminosa si conduce un esperimento analogo a quello descritto in precedenza, in cui un fotorecettore viene illuminato con una torcia.

Se misuriamo la differenza di potenziale attraverso la membrana del fotorecettore $V(t)$ in funzione del tempo t , accendendo (per pochi millisecondi) e spegnendo una sorgente luminosa, troveremo - come nel caso precedente - un segnale fluttuante. Quando si ac-

cende la luce osserveremo un certo incremento (un picco) seguito da un ritorno al valore stazionario. Questo comportamento si ripete in modo simile per ogni impulso luminoso. La scala temporale della risposta è dell'ordine del secondo.

Consideriamo ora una situazione con intensità luminosa molto maggiore. In questo caso, in un piccolo intervallo di tempo potremmo avere l'assorbimento di 1, 2, o più fotoni a distanze temporali leggermente diverse. Il pattern risultante sarà la sovrapposizione di molti eventi elementari ravvicinati.

Nel grafico le linee tratteggiate mostrano le risposte sottostanti ai singoli fotoni, mentre la linea solida mostra il loro effetto sommato.

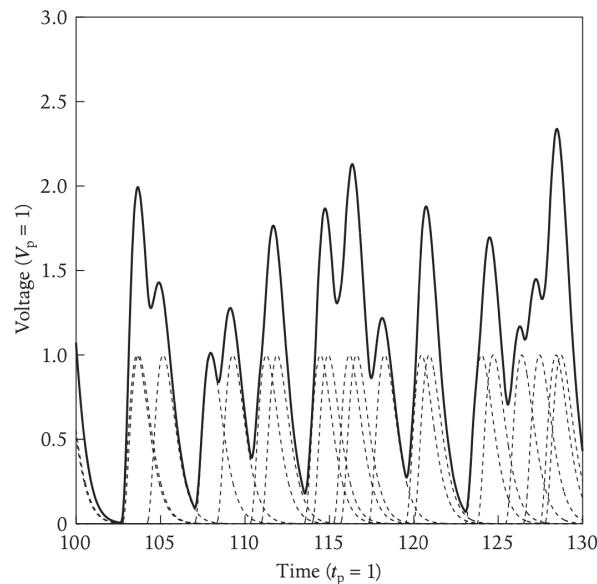


Figura 11.4: Andamento del potenziale nel caso di alta intensità luminosa.

In questo caso l'obiettivo è determinare se il sistema è in grado di seguire le variazioni temporali di $I(t)$ e rispondere adeguatamente anche in presenza di elevata intensità luminosa.

Assumiamo che l'intensità della luce esterna sia un segnale che cambia nel tempo. Questo significa che il tasso di assorbimento dei fotoni è una quantità che varia nel tempo. Il rate di assorbimento può essere scritto come:

$$r(t) = \bar{r}(1 + C(t)) \quad (11.12)$$

dove \bar{r} è un rate medio e $C(t)$ è il modulatore che esprime la dipendenza temporale.

Per determinare se il nostro sistema funziona efficientemente, procediamo nel seguente modo:

1. Calcoliamo il valore medio del potenziale intramembrana V in presenza di un segnale variabile $C(t) \neq 0$
2. Calcoliamo le proprietà statistiche di V in assenza del segnale.

Eseguiamo questi calcoli perché ciò che otteniamo in assenza del segnale rappresenta il rumore. La percezione in un ambiente omogeneo (ad esempio con illuminazione uniforme) non è deterministica: esistono fluttuazioni. Se l'ambiente esterno varia nel tempo, percepiremo un cambiamento. Tuttavia, se tale cambiamento è dello stesso ordine di grandezza

delle fluttuazioni, la percezione risulta inefficiente. Dobbiamo quindi valutare il rapporto segnale-rumore per determinare l'efficienza del sistema.

Per calcolare queste quantità, dobbiamo specificare cosa intendiamo per "valori medi". Consideriamo che:

- Il processo di assorbimento dei fotoni è stocastico (fenomeno quantistico).
- I fotoni possono essere assorbiti in istanti temporali diversi: t_i (tempo di assorbimento) è una variabile casuale
- Il numero totale di fotoni assorbiti può variare: N è una variabile casuale

Il potenziale $V(t)$ è dato da:

$$V(t) = \tilde{V} + \sum_{i=1}^N V_0(t - t_i) \quad (11.13)$$

dove \tilde{V} è il potenziale in assenza di luce, V_0 è la risposta elementare a un singolo fotone.

Discretizziamo l'asse temporale in piccoli intervalli. Per ogni intervallo, possiamo identificare un punto rappresentativo, ad esempio il punto centrale τ_k . Questi τ_k sono da non confondere con i tempi effettivi t_1, t_2, \dots in cui avvengono gli eventi di assorbimento veri e propri.

Calcolo della densità di probabilità

L'assorbimento di un fotone è un evento quantistico, intrinsecamente casuale. Un buon modello per descrivere il numero di eventi n che cadono in un certo intervallo di tempo è la distribuzione di Poisson:

$$P(n) = e^{-\langle n \rangle} \frac{\langle n \rangle^n}{n!} \quad (11.14)$$

dove $\langle n \rangle$ è il numero medio di eventi attesi in quell'intervalllo.

Il numero medio $\langle n \rangle$ dipende dalla durata dell'intervalllo $d\tau$ che stiamo considerando: più lungo è l'intervalllo, più eventi ci aspettiamo in media. Possiamo scrivere $\langle n \rangle = r(\tau) \cdot d\tau$, where r è il rate medio di eventi. La probabilità di osservare n eventi nell'intervalllo $d\tau$ è:

$$P(n) = e^{-r(\tau) \cdot d\tau} \frac{(r(\tau) \cdot d\tau)^n}{n!} \quad (11.15)$$

Quindi abbiamo:

- Probabilità che non si verifichi nessun evento: $P(n=0) = e^{-r(\tau)d\tau}$
- Probabilità che si verifichi un evento: $P(n=1) = e^{-r(\tau)d\tau} r(\tau) d\tau$

Vogliamo trovare la probabilità di osservare esattamente N eventi proprio negli istanti t_1, \dots, t_N . Dobbiamo avere:

- Un evento in ciascun t_i .

Probabilità: $r(t_i) dt_i e^{-r(t_i)dt_i}$ per ogni i .

- Nessun evento in tutti gli altri intervallini.

Probabilità: $e^{-r(\tau)d\tau}$ per ogni $\tau \neq t_i$.

$$P(t_1, \dots, t_N | N) \cdot dt_1 \dots dt_N = \left[\prod_{i=1}^N r(t_i) dt_i e^{-r(t_i) dt_i} \right] \times \left[\prod_{t' \neq t_i} e^{-r(t') dt'} \right] \quad (11.16)$$

Il fattore $e^{-r(\tau) d\tau}$ compare per tutti gli intervalli $d\tau$.

Il prodotto di tutti questi esponenziali è: $e^{(-\sum_k r(\tau_k) d\tau_k)}$

Quindi:

$$P(t_1, \dots, t_N | N) \cdot dt_1 \dots dt_N = e^{(-\sum_k r(\tau_k) d\tau_k)} \left[\prod_{i=1}^N r(t_i) dt_i \right] \quad (11.17)$$

Per $d\tau \rightarrow 0$, la somma diventa un integrale su tutto il periodo di osservazione (es. $[0, T]$).

La densità di probabilità quindi è:

$$P(t_1, \dots, t_N | N) = e^{\left(-\int_0^T r(\tau) d\tau \right)} \prod_{i=1}^N r(t_i) \quad (11.18)$$

Calcolo del valore medio $\langle V(t) \rangle$

Vogliamo calcolare il valore medio dell'osservabile $V(t)$ definito prima. Dobbiamo mediare su tutte le possibili realizzazioni (numero N e tempi t_i).

$$\langle V(t) \rangle = \sum_{N=0}^{\infty} \frac{1}{N!} \int_0^T dt_1 \dots dt_N P(t_1, \dots, t_N | N) V(t) \quad (11.19)$$

Stiamo considerando i fotoni indistinguibili, da qui il fattore $1/N!$

Sostituiamo $P(t_1, \dots, t_N | N)$ con la (11.18) e $V(t)$ con la (11.13):

$$\sum_{N=0}^{\infty} \frac{1}{N!} \int dt_1 \dots dt_N e^{-\int r(\tau) d\tau} r(t_1) \dots r(t_N) \left(\tilde{V} + \sum_{i=1}^N V_o(t - t_i) \right) \quad (11.20)$$

Separiamo il calcolo in due parti:

1. $N > 0$:

$$\begin{aligned} & \tilde{V} e^{-\int r(\tau) d\tau} \left[\int dt_i r(t_i) \right]^N \\ & + e^{-\int r(\tau) d\tau} \sum_{i=1}^N \int dt_1 \dots dt_N r(t_1) \dots r(t_N) V_o(t - t_i) \end{aligned}$$

Nel primo pezzo abbiamo sostituito gli integrali con uno solo elevato alla N , poiché tutti i t_i sono indistinguibili, quindi ogni termine dà lo stesso contributo.

Nel secondo pezzo l'integrale può essere scritto come:

$$\begin{aligned} & \int dt_1 \dots dt_N r(t_1) \dots r(t_N) V_o(t - t_i) = \\ & \int dt_1 r(t_1) \times \int dt_2 r(t_2) \times \dots \times \int dt_i r(t_i) V_o(t - t_i) \end{aligned}$$

Tutti gli $N-1$ integrali prima di quello finale sono identici, quindi possiamo scrivere:

$$\int dt_1 \dots dt_N r(t_1) \dots r(t_N) V_o(t - t_i) = \left[\int dt_j r(t_j) \right]^{N-1} \int dt_i r(t_i) V_o(t - t_i)$$

Alla fine per $N > 0$ si ha:

$$e^{-\int r(\tau) d\tau} \left(\tilde{V} \left[\int dt_i r(t_i) \right]^N + \left[\int dt_j r(t_j) \right]^{N-1} \sum_{i=1}^N \int dt_i r(t_i) V_o(t - t_i) \right)$$

2. N=0:

Per N=0 rimane solo il termine con \tilde{V} .

$$\tilde{V} e^{-\int_0^T r(\tau) d\tau} \longrightarrow 0 \quad \text{per } T \gg 1$$

Uniamo i due pezzi:

$$\begin{aligned} \langle V(t) \rangle &= \tilde{V} e^{-\int r(\tau) d\tau} \\ &+ \sum_{N=1}^{\infty} \frac{1}{N!} \tilde{V} e^{-\int r(\tau) d\tau} \left[\int dt_i r(t_i) \right]^N \\ &+ \sum_{N=1}^{\infty} \frac{1}{N!} e^{-\int r(\tau) d\tau} \left[\int dt_j r(t_j) \right]^{N-1} \sum_{i=1}^N \int dt_i r(t_i) V_0(t - t_i) \end{aligned}$$

Soffermiamoci sui primi due termini. Questi possono essere riscritti come un unico termine, facendo partire la sommatoria da 0:

$$\tilde{V} e^{-\int r(\tau) d\tau} \left(1 + \sum_{N=1}^{\infty} \frac{1}{N!} \left[\int dt_i r(t_i) \right]^N \right) = \tilde{V} e^{-\int r(\tau) d\tau} \sum_{N=0}^{\infty} \frac{1}{N!} \left[\int dt_i r(t_i) \right]^N$$

$\sum_{N=0}^{\infty} \frac{1}{(N!)^N} [\int ds r(s)]^N$ è lo sviluppo in serie di Taylor dell'esponenziale di $e^{\int ds r(s)}$. Quindi possiamo riscrivere:

$$\tilde{V} e^{-\int r(\tau) d\tau} \sum_{N=0}^{\infty} \frac{1}{N!} \left[\int dt_i r(t_i) \right]^N = \tilde{V} e^{-\int r(\tau) d\tau} e^{+\int r(s) ds}$$

Le variabili di integrazioni sono mute, quindi i due esponenziali si semplificano.

La formula finale è:

$$\langle V(t) \rangle = \tilde{V} + \sum_{N=1}^{\infty} \frac{1}{N!} e^{-\int d\tau r(\tau)} \left[\int dt_j r(t_j) \right]^{N-1} \sum_{i=1}^N \int dt_i r(t_i) V_0(t - t_i)$$

github.com/elisabettagnello

Lezione 12

Data: 08/04/2025

12.1 Signal to Noise Ratio

Consideriamo una situazione con grande intensità luminosa. In questo caso, in un piccolo intervallo di tempo potremmo avere l'assorbimento di 1, 2, o più fotoni a distanze temporali leggermente diverse. Il pattern risultante sarà la sovrapposizione di molti eventi elementari ravvicinati.

Assumiamo che l'intensità della luce esterna sia un segnale che cambia nel tempo. Questo significa che il tasso di assorbimento dei fotoni è una quantità che varia nel tempo. Il rate di assorbimento può essere scritto come:

$$r(t) = \bar{r}(1 + C(t)) \quad (12.1)$$

dove \bar{r} è un rate medio e $C(t)$ è il modulatore che esprime la dipendenza temporale e prende il nome di **contrasto**.

Il potenziale $V(t)$ è dato da:

$$V(t) = \tilde{V} + \sum_{i=1}^N V_0(t - t_i) \quad (12.2)$$

dove \tilde{V} è il potenziale in assenza di luce, V_0 è la risposta elementare a un singolo fotone.

L'assorbimento di un fotone è un evento quantistico, intrinsecamente casuale. Un buon modello per descrivere il numero di eventi n che cadono in un certo intervallo di tempo è la distribuzione di Poisson:

$$P(n) = e^{-\langle n \rangle} \frac{\langle n \rangle^n}{n!} \quad (12.3)$$

dove $\langle n \rangle$ è il numero medio di eventi attesi in quell'intervallo.

A basse intensità, avevamo considerato due fonti di rumore:

1. La stocasticità Poissoniana del numero n di fotoni assorbiti.
2. Le fluttuazioni termiche intrinseche al fotorecettore, che fanno sì che anche per un numero fisso di fotoni assorbiti, la risposta in corrente non sia una delta di Dirac (contatore perfetto), ma una distribuzione più larga (es. Gaussiana).

In questo contesto di alta intensità luminosa, trascuriamo la seconda fonte di rumore (fluttuazioni termiche sulla forma della risposta elementare) e **assumiamo che il fotorecettore si comporti come un contatore perfetto**.

Calcolo di $\langle V(t) \rangle$

Nella lezione precedente abbiamo visto che:

$$\langle V(t) \rangle = \tilde{V} + \sum_{N=1}^{\infty} \frac{1}{N!} e^{-\int_0^T d\tau r(\tau)} \left[\int dt_j r(t_j) \right]^{N-1} \sum_{i=1}^N \int_0^T dt_i r(t_i) V_0(t - t_i) \quad (12.4)$$

All'interno dell'integrale multiplo, i termini nella sommatoria sono identici una volta integrati, poiché t_j sono variabili di integrazione mute. Possiamo sostituire la somma interna con N volte il termine per $j = 1$ (o qualsiasi altro indice):

$$\begin{aligned} \langle V(t) \rangle &= \tilde{V} + \sum_{N=1}^{\infty} \frac{1}{N!} e^{-\int_0^T d\tau r(\tau)} \left[\int dt_j r(t_j) \right]^{N-1} N \cdot \int_0^T dt_i r(t_i) V_0(t - t_i) \\ &= \tilde{V} + e^{-\int_0^T d\tau r(\tau)} \int_0^T dt' r(t') V_0(t - t') \sum_{N=1}^{\infty} \frac{1}{(N-1)!} \left[\int dsr(s) \right]^{N-1} \end{aligned} \quad (12.5)$$

Possiamo ora ridefinire $N' = N - 1$:

$$\langle V(t) \rangle = \tilde{V} + e^{-\int_0^T d\tau r(\tau)} \int dt' r(t') V_0(t - t') \sum_{N'=0}^{\infty} \frac{1}{(N')!} \left[\int dsr(s) \right]^{N'} \quad (12.6)$$

Avendo cambiato variabile, possiamo riconoscere che $\sum_{N'=0}^{\infty} \frac{1}{(N')!} [\int dsr(s)]^{N'}$ è lo sviluppo in serie di Taylor dell'esponenziale di $e^{\int dsr(s)}$. Le variabili di integrazione sono mute, quindi quest'esponenziale va a semplificare quello in $d\tau$. Quindi abbiamo:

$$\langle V(t) \rangle = \tilde{V} + \int dt' r(t') V_0(t - t') \quad (12.7)$$

Sostituendo $r(t')$ con la (12.1) si ha:

$$\langle V(t) \rangle = \tilde{V} + \bar{r} \int dt' V_0(t - t') + \bar{r} \int dt' V_0(t - t') C(t') \quad (12.8)$$

Possiamo identificare due termini:

1. Un potenziale di background medio V_{BG} , che include il potenziale di riposo e la risposta media alla componente luminosa costante \bar{r} :

$$V_{BG} = \tilde{V} + \bar{r} \int dt' V_0(t - t') \quad (12.9)$$

2. Una variazione di potenziale ΔV che dipende dal contrasto $C(t)$:

$$\langle \Delta V \rangle = \langle V(t) \rangle - V_{BG} = \bar{r} \int dt' V_0(t - t') C(t') \quad (12.10)$$

Quest'ultima equazione è fondamentale: mostra che la risposta media del fotorecettore $\langle \Delta V \rangle$ è legata linearmente (**Linear Response**) al segnale di ingresso (ovvero il contrasto $C(t)$) attraverso un'operazione di convoluzione.

Questo risultato è notevole: **anche se il processo sottostante coinvolge un'alta intensità luminosa e una risposta potenzialmente non lineare a livello dei singoli eventi, il valore medio della risposta del potenziale al contrasto fluttuante segue una legge lineare**.

Questo giustifica l'uso dell'analisi dei sistemi lineari per studiare la percezione del contrasto.

Analisi lineare

È conveniente analizzare la relazione lineare nel dominio delle frequenze usando la trasformata di Fourier:

$$\langle \Delta V \rangle(\omega) = \bar{r} V_0(\omega) C(\omega) \quad (12.11)$$

Definiamo la **Transfer function**, che in questo caso coincide con il Kernel di risposta della (12.10):

$$T(\omega) = \bar{r} V_0(\omega) \quad (12.12)$$

La funzione di trasferimento descrive come il fotorecettore trasferisce o filtra le diverse componenti frequenziali del segnale di contrasto in ingresso per produrre la risposta in potenziale.

Le funzione di contrasto è una funzione sinusoidale con frequenza $\bar{\omega}$: $C(t) = C_0 \cos(\bar{\omega}t)$

Le relazioni che legano $C(t)$ alla sua trasformata di Fourier sono:

- $C(\omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} dt C(t) e^{-i\omega t}$
- $C(t) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} d\omega C(\omega) e^{+i\omega t}$

Utilizzando la formula di Eulero $\cos(x) = (e^{ix} + e^{-ix})/2$, abbiamo:

$$C(\omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} dt e^{-i\omega t} C_0 \left(\frac{e^{+i\bar{\omega}t} + e^{-i\bar{\omega}t}}{2} \right) \quad (12.13)$$

Usando la rappresentazione della delta di Dirac $\int dt e^{-i\Omega t} = 2\pi\delta(\Omega)$, otteniamo:

$$C(\omega) = \frac{C_0}{2} 2\pi [\delta(\bar{\omega} - \omega) + \delta(\bar{\omega} + \omega)] \quad (12.14)$$

Sostituendo nella (12.11):

$$\langle \Delta V \rangle(\omega) = T(\omega) \pi C_0 [\delta(\bar{\omega} - \omega) + \delta(\bar{\omega} + \omega)] \quad (12.15)$$

Per trovare la risposta nel dominio del tempo, applichiamo l'antitrasformata di Fourier (convenzione $\Delta V(t) = \frac{1}{2\pi} \int d\omega \Delta V(\omega) e^{i\omega t}$):

$$\langle \Delta V \rangle(t) = \frac{C_0}{2} \int d\omega T(\omega) [\delta(\bar{\omega} - \omega) + \delta(\bar{\omega} + \omega)] e^{i\omega t} \quad (12.16)$$

Esprimiamo la funzione di trasferimento complessa $T(\omega)$ in forma polare, dividendo il modulo e la fase:

$$T(\omega) = |T(\omega)| e^{i\phi_T(\omega)} \quad (12.17)$$

Sostituendo nell'espressione per $\Delta V(t)$:

$$\begin{aligned} \langle \Delta V \rangle(t) &= \frac{C_0}{2} \int d\omega |T(\omega)| e^{i\phi_T(\omega)} [\delta(\bar{\omega} - \omega) + \delta(\bar{\omega} + \omega)] e^{i\omega t} \\ &= \frac{C_0}{2} |T(\bar{\omega})| e^{i\phi_T(\bar{\omega}) + i\bar{\omega}t} + \frac{C_0}{2} |T(-\bar{\omega})| e^{i\phi_T(-\bar{\omega}) - i\bar{\omega}t} \end{aligned} \quad (12.18)$$

Poiché la funzione di trasferimento è una **funzione reale** del tempo, vale: $T(t) = T^*(t)$ dove * indica il complesso coniugato.

Per la sua trasformata questo implica:

- Modulo: $|T(-\omega)| = |T(\omega)|$ (funzione pari)
- fase: $\phi_T(-\omega) = -\phi_T(\omega)$ (funzione dispari)

Usando queste relazioni, la (12.18) può essere riscritta:

$$\langle \Delta V \rangle(t) = \frac{C_0}{2} \left[|T(\bar{\omega})| e^{i\phi_T(\bar{\omega})} e^{i\bar{\omega}t} + |T(\bar{\omega})| e^{-i\phi_T(\bar{\omega})} e^{-i\bar{\omega}t} \right] \quad (12.19)$$

Utilizzando la formula di Eulero $\cos(x) = (e^{ix} + e^{-ix})/2$:

$$\langle \Delta V \rangle(t) = C_0 |T(\bar{\omega})| \cos(\bar{\omega}t + \phi_T(\bar{\omega})) \quad (12.20)$$

La risposta media del potenziale a un contrasto sinusoidale di frequenza $\bar{\omega}$ è anch'essa una sinusoide. Tuttavia, la sua ampiezza è amplificata dal modulo della funzione di trasferimento $|T(\bar{\omega})|$ e la sua fase è sfasata della fase della funzione di trasferimento $\phi_T(\bar{\omega})$, entrambe valutate alla frequenza di ingresso $\bar{\omega}$.

Finora abbiamo caratterizzato la risposta media del fotorecettore, $\Delta V(T)$, a un segnale esterno variabile (il contrasto $C(t)$). Abbiamo trovato una relazione di risposta lineare. Tuttavia, la sola risposta al segnale non è sufficiente per descrivere le prestazioni del sistema visivo. È fondamentale considerare anche il **rumore** intrinseco al processo. Il rumore rappresenta le fluttuazioni spontanee dell'uscita (potenziale di membrana) che avvengono anche in assenza di un segnale strutturato (cioè, anche quando il contrasto è nullo).

Vogliamo quantificare questo rumore e confrontarlo con la risposta al segnale utile, definendo il Rapporto Segnale/Rumore (**SNR - Signal-to-Noise Ratio**). Un buon SNR indica che il sistema è efficiente nel distinguere il segnale dalle fluttuazioni casuali.

Calcolo della potenza del rumore $\langle (\delta V(t))^2 \rangle$

Consideriamo la situazione in cui il contrasto è nullo, $C(t) = 0$. Questo non significa assenza di luce, ma piuttosto che l'intensità luminosa esterna è costante e uniforme nel tempo.

Anche con un rate di assorbimento medio costante \bar{r} , il numero effettivo di fotoni assorbiti in un intervallo di tempo fluttuerà a causa della natura stocastica (Poissoniana) del processo di assorbimento. Queste fluttuazioni negli arrivi dei fotoni causeranno fluttuazioni nel potenziale di membrana $V(t)$.

Definiamo la varianza di queste fluttuazioni come:

$$\langle \delta V(t)^2 \rangle_{C=0} = \langle (V(t) - \langle V(t) \rangle)^2 \rangle_{C=0} \quad (12.21)$$

L'SNR confronta la "forza" del segnale (risposta al contrasto) con la "forza" del rumore (fluttuazioni spontanee). Possiamo definire la potenza del segnale come il quadrato della risposta media $\langle (\Delta V(t))^2 \rangle$ (dove ΔV è la risposta al contrasto $C(t) \neq 0$) e la potenza del rumore come la varianza $\langle (\delta V(t))^2 \rangle$ calcolata per $C = 0$.

$$\text{SNR}(t) = \frac{\langle (\Delta V(t))^2 \rangle_{C \neq 0}}{\langle (\delta V(t))^2 \rangle_{C=0}} \quad (12.22)$$

La varianza $\langle (\delta V(t))^2 \rangle$ è una **funzione di autocorrelazione connessa** del potenziale, definita come:

$$C^{con}(t, t') = \langle \delta V(t) \delta V(t') \rangle = \langle (V(t) - \langle V(t) \rangle)(V(t') - \langle V(t') \rangle) \rangle \quad (12.23)$$

Quando calcoliamo il rumore con $C = 0$, l'ambiente luminoso esterno è costante. Non c'è nulla nel sistema che privilegi un istante di tempo rispetto a un altro. Ci aspettiamo quindi che le proprietà statistiche delle fluttuazioni siano stazionarie, ovvero **invarianti per traslazioni temporali**. Questo implica che la funzione di correlazione dipende solo dalla differenza tra i tempi, $\tau = t - t'$:

$$C^{con}(t, t') = C^{con}(t - t') \equiv C^{con}(\tau) = C^{con}(0) \quad (\text{per } C = 0 \text{ e } t = t') \quad (12.24)$$

Questa invarianza non vale se $C(t) \neq 0$, perché il contrasto stesso introduce una dipendenza temporale specifica.

Nello spazio di Fourier si ha:

$$C^{con}(0) = \int_{-\infty}^{\infty} \frac{d\omega}{2\pi} C^{con}(\omega) e^{i\omega \cdot 0} = \int_{-\infty}^{\infty} \frac{d\omega}{2\pi} C^{con}(\omega) \quad (12.25)$$

Nello spazio di Fourier possiamo definire un SNR dipendente dalla frequenza:

$$\text{SNR}(\omega) = \frac{\langle (\Delta V(t))^2 \rangle_{C \neq 0}}{C^{con}(\omega)} \quad (12.26)$$

Il nostro obiettivo ora è calcolare la funzione di autocorrelazione $C^{con}(\tau)$ (per $C = 0$) e la sua trasformata di Fourier.

Calcolo di C^{con}

Ricordiamo che $V(t) = \tilde{V} + \sum V_0(t - t_i)$ e $\langle V(t) \rangle = \tilde{V} + \int ds V_0(t - s) \bar{r}$.

Per semplificare la notazione, poniamo $f(t) = \sum V_0(t - t_i)$. Allora: La funzione di correlazione è:

$$C^{con}(t, t') = \langle (f(t) - \langle f(t) \rangle) (f(t') - \langle f(t') \rangle) \rangle \quad (12.27)$$

Espandendo il prodotto:

$$C^{con}(t, t') = \langle f(t) f(t') \rangle - \langle f(t) \rangle \langle f(t') \rangle \quad (12.28)$$

- Il secondo termine è semplicemente:

$$\langle f(t) \rangle \langle f(t') \rangle = \left(\int ds V_0(t - s) r(s) \right) \times \left(\int dz V_0(t' - z) r(z) \right) \quad (12.29)$$

- Dobbiamo calcolare il primo:

$$\langle f(t) f(t') \rangle = \left\langle \left(\sum_{i=1}^N V_0(t - t_i) \right) \left(\sum_{k=1}^N V_0(t' - t_k) \right) \right\rangle \quad (12.30)$$

$$\langle f(t) f(t') \rangle = \sum_{N=1}^{\infty} \frac{1}{N!} \int dt_1 \dots dt_N \left(\sum_{i,k=1}^N V_0(t - t_i) V_0(t' - t_k) \right) r(t_1) \dots r(t_N) e^{- \int d\tau r(\tau)}$$

La doppia somma $\sum_{i,k}$ può essere separata in due parti:

1. Termini diagonali con $i = k$.

Tutti i t_i sono indistinguibili, quindi ogni termine dà lo stesso contributo. Scegliamo arbitrariamente un indice (es. t_1) e integriamo gli altri $N - 1$ in modo identico:

$$\begin{aligned} & \sum_{N=1}^{\infty} \frac{1}{N!} \int dt_1 \dots dt_N \left(\sum_{i=1}^N V_0(t - t_i) V_0(t' - t_i) \right) \prod_{j=1}^N r(t_j) e^{- \int d\tau r(\tau)} \\ &= \sum_{N=1}^{\infty} \frac{N}{N!} \int dt_1 \dots dt_N V_0(t - t_1) V_0(t' - t_1) \prod_{j=1}^N r(t_j) e^{- \int d\tau r(\tau)} \\ &= e^{- \int d\tau r(\tau)} \sum_{N=1}^{\infty} \frac{N}{N!} \left(\int dt_1 r(t_1) \right)^{N-1} \int dt_i V_0(t - t_i) V_0(t' - t_i) r(t_i) \end{aligned}$$

- Da dove esce il fattore N :

Ci sono N termini identici nella somma, quindi la somma dà un fattore N davanti all'integrale su un solo t_i .

- Perché l'esponente N-1 :

Dopo aver fissato un indice i , restano $N - 1$ variabili di integrazione t_j , ognuna integrata su $r(t_j)$, producendo il fattore: $(\int dt r(t))^{N-1}$

2. Termini non-diagonali con $i \neq k$.

Ci sono $N(N - 1)$ coppie ordinate con $i \neq k$. Scegliamo arbitrariamente due indici i e k , e integriamo i restanti $N - 2$ indipendentemente:

$$\begin{aligned} & \sum_{N=2}^{\infty} \frac{1}{N!} \int dt_1 \dots dt_N \left(\sum_{i \neq k} V_0(t - t_i) V_0(t' - t_k) \right) \prod_{j=1}^N r(t_j) e^{- \int d\tau r(\tau)} \\ &= \sum_{N=2}^{\infty} \frac{N(N-1)}{N!} e^{- \int d\tau r(\tau)} \left(\int dt_1 r(t_1) \right)^{N-2} \\ & \quad \times \int dt_i V_0(t - t_i) r(t_i) \int dt_k V_0(t' - t_k) r(t_k) \end{aligned}$$

- Da dove esce il fattore $N(N - 1)$:

Ogni coppia di indici distinti (i, k) con $i \neq k$ ha un contributo, e ci sono $N(N - 1)$ di queste coppie ordinate.

- Perché l'esponente $N - 2$:

Fissati t_i e t_k , restano $N - 2$ tempi su cui si integra, ciascuno con misura $r(t_j)$,

Unendo i 2 termini con $i = k$ e $i \neq k$ si ha:

$$\begin{aligned} \langle f(t) f(t') \rangle &= e^{- \int d\tau r(\tau)} \left\{ \sum_{N=1}^{+\infty} \left[\int dt_i V_0(t - t_i) V_0(t' - t_i) \frac{N}{N!} \left(\int dt_1 r(t_1) \right)^{N-1} \right] \right. \\ &+ \sum_{N \geq 2} \frac{N(N-1)}{N!} \int dt_i \int dt_k V_0(t - t_i) r(t_i) V_0(t' - t_k) r(t_k) \left[\int dt_1 r(t_1) \right]^{N-2} \Big\} \\ &= e^{- \int d\tau r(\tau)} \left\{ \int dt_i V_0(t - t_i) V_0(t' - t_i) r(t_i) \sum_{N=1}^{\infty} \frac{1}{(N-1)!} \left[\int dt_1 r(t_1) \right]^{N-1} \right. \\ &+ \left. \int dt_i V_0(t - t_i) r(t_i) \int dt_k V_0(t' - t_k) r(t_k) \sum_{N=2}^{\infty} \frac{1}{(N-2)!} \left[\int dt_1 r(t_1) \right]^{N-2} \right\} \end{aligned}$$

Nelle due sommatorie possiamo cambiare variabile e riconoscere che $\sum_{N'=0}^{\infty} \frac{1}{(N')!} [\int dsr(s)]^{N'}$ è lo sviluppo in serie di Taylor dell'esponenziale di $e^{\int dsr(s)}$. Le variabili di integrazione sono mute, quindi quest'esponenziale va a semplificare quello in $d\tau$.

Quindi si ha:

$$\begin{aligned}\langle f(t) f(t') \rangle &= \int dt_i V_0(t - t_i) V_0(t' - t_i) r(t_i) \\ &+ \int dt_i V_0(t - t_i) r(t_i) \int dt_k r(t_k) V_0(t' - t_k)\end{aligned}\quad (12.31)$$

La funzione di correlazione connessa è definita come:

$$C^{con}(t, t') = \langle \delta V(t) \delta V(t') \rangle = \langle f(t) f(t') \rangle - \langle f(t) \rangle \langle f(t') \rangle$$

Mettendo insieme quanto trovato nella (12.29) e nella (12.31):

$$\begin{aligned}C^{con}(t, t') &= \int dt_i V_0(t - t_i) V_0(t' - t_i) r(t_i) \\ &+ \int dt_i V_0(t - t_i) r(t_i) \times \int dt_k r(t_k) V_0(t' - t_k) \\ &- \int ds V_0(t - s) r(s) \times \int dz V_0(t' - z) r(z)\end{aligned}$$

Il secondo e il terzo termine si semplificano. Ricordando che $r(t_i) = \bar{r}$ si ha:

$$C^{con}(t, t') = \bar{r} \int dt_i V_0(t - t_i) V_0(t' - t_i) \quad (12.32)$$

Questa funzione dipende solo dalla differenza di tempo $\tau = t - t'$. Per vederlo esplicitamente, cambiamo variabile di integrazione $s = t - t_i$:

$$\begin{aligned}C^{con}(t, t') &= \bar{r} \int dt_i V_0(t - t_i) V_0(t - \tau - t_i) \\ &= \bar{r} \int ds V_0(s) V_0(s - \tau)\end{aligned}\quad (12.33)$$

Spostiamoci nello spazio di Fourier:

$$C^{con}(\omega) = \bar{r} V_0(\omega) V_0(-\omega) = \bar{r} |V_0(\omega)|^2 \quad (12.34)$$

$C^{con}(\omega)$ è proporzionale al rate medio \bar{r} e al modulo quadro della trasformata di Fourier della risposta al singolo fotone.

Calcoliamo ora l'SNR nel dominio delle frequenze; usiamo la (12.12) e la (12.34):

$$SNR = \frac{\bar{r}^2 |V_0(\omega)|^2}{\bar{r} |V_0(\omega)|^2} = \bar{r} \quad (12.35)$$

Nell'ipotesi che il fotorecettore si comporti come un "**contatore perfetto**" (risposta V_0 deterministica per ogni fotone, arrivi Poissoniani), l'SNR intrinseco del sistema è semplicemente uguale al rate medio di assorbimento dei fotoni \bar{r} , ed è indipendente dalla frequenza ω .

Questa è una misura intrinseca delle prestazioni del sistema, indipendente dallo specifico segnale di contrasto in ingresso (per questo non lo abbiamo considerato).

Esperimenti condotti sui fotorecettori della mosca hanno permesso di misurare indipendentemente sia la funzione di trasferimento che il noise $N(\omega) = \bar{r} |V_0(\omega)|^2$.

**Figura 12.1:** Andamento di $T(\omega)$, $N(\omega)$ e SNR.

- Sia $T(\omega)$ (grafico a.) che $N(\omega)$ (grafico b.) si comportano come **filtri passa-basso**. L'ampiezza di entrambe le funzioni aumenta all'aumentare di \bar{r} .
- È stato calcolato il rapporto sperimentale $\text{SNR}(\omega) = |T(\omega)|^2/N(\omega)$ per diversi valori di \bar{r} . Si osserva che per ciascun \bar{r} , la curva $\text{SNR}(\omega)$ vs ω (grafico c.) presenta un andamento approssimativamente costante (plateau) per un ampio range di basse/medie frequenze (indicativamente fino a circa 100 Hz). A frequenze più alte, l'SNR tende a diminuire. L'altezza di questo plateau dipende dall'intensità luminosa media \bar{r} .
- Riportando in grafico l'altezza del plateau dell'SNR in funzione del corrispondente valore di \bar{r} , si osserva una relazione lineare con pendenza unitaria (fino a $\bar{r} \approx 10^5 \text{ s}^{-1}$).

I dati sperimentali confermano notevolmente la predizione teorica $\text{SNR}(\omega) \approx \bar{r}$ nel range di frequenze in cui il plateau è osservato. Questo suggerisce che, in questo regime, **la principale fonte di rumore che limita le prestazioni è effettivamente la natura stocastica dell'arrivo dei fotoni, piuttosto che fluttuazioni intrinseche nella risposta biochimica/elettrica del fotorecettore stesso**. A frequenze molto alte, altri fattori o deviazioni dal modello ideale diventano probabilmente rilevanti.

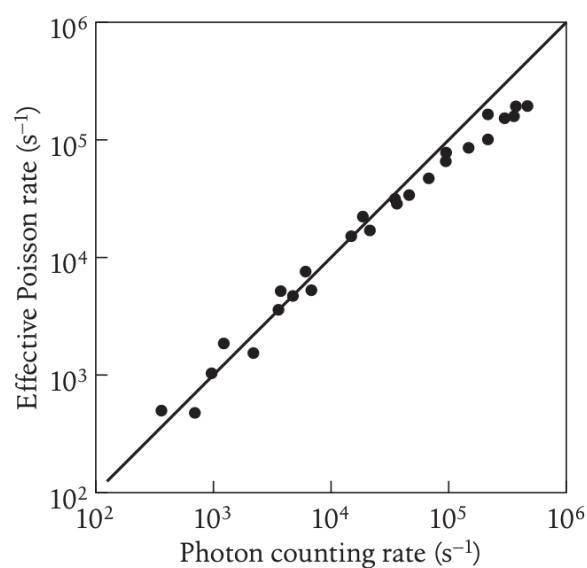


Figura 12.2: Altezza del plateau dell'SNR in funzione del corrispondente valore di \bar{r} .

github.com/elisabettagnello

Lezione 13

Data: 11/04/2025

13.1 Analisi della Risposta dei Fotorecettori

Abbiamo analizzato il comportamento dei fotorecettori in condizioni di forte illuminazione. Il parametro principale studiato è stato il **rapporto segnale-rumore (SNR)**, definito come:

$$\text{SNR} = \frac{\text{Risposta al contrasto}}{\text{Livello di rumore}}$$

Il livello di rumore è stato calcolato in assenza di contrasto, mentre la risposta è la funzione di trasferimento del recettore. Secondo le previsioni teoriche, **se il fotorecettore agisce come un rilevatore perfetto del contrasto**, allora:

$$\text{SNR} = \bar{r}$$

dove \bar{r} è l'intensità luminosa media esterna.

Sono stati condotti esperimenti variando \bar{r} e misurando il rapporto segnale-rumore. I risultati mostrano che:

- Il rapporto cresce linearmente con \bar{r} fino ad un valore massimo. Fino a tale soglia, i fotorecettori operano in modo estremamente efficiente, come se fossero perfetti.
- Dopo tale soglia, il comportamento devia dal modello teorico.

Per quantificare, consideriamo che il **tempo di integrazione** di un fotorecettore è dell'ordine di τ .

Il tempo di integrazione di un fotorecettore è il periodo di tempo durante il quale il recettore "somma" o integra i segnali luminosi (cioè i fotoni assorbiti) prima di generare una risposta elettrica (variazione del potenziale di membrana).

Moltiplicando il valore soglia di \bar{r} ($\approx 10^5$) per τ si ottiene il numero di fotoni rilevati.

Il fotorecettore è quindi efficiente fino a circa 1000 fotoni. Funziona bene anche per intensità molto basse, sopra il limite minimo di circa 6 fotoni, sotto il quale il rumore compromette l'affidabilità della rilevazione.

Dopo aver compreso la risposta del sistema, si vuole ora analizzare il meccanismo biologico alla base.

13.2 Biochemical Pathway

Il fotorecettore (**bastoncello**) è formato da una parte esterna a forma di cilindro, al cui interno si trovano dei dischi impilati. Su questi dischi sono presenti proteine di **rodopsina**, che contengono una molecola chiamata **retinale** e una proteina chiamata **opsina**.

Funzionamento:

- In condizioni di riposo, il retinale ha una struttura planare chiamata **C-11**.
- Quando assorbe un fotone, subisce un cambiamento conformazionale e diventa **C-trans**, che non è più planare.
- Questo cambiamento attiva degli enzimi che convertono il **GTP** in **cGMP**.
- Il cGMP regola l'apertura dei canali ionici sulla membrana. Questi canali determinano la corrente ionica e quindi la differenza di potenziale sulla membrana del fotorecettore.

13.3 Isomerizzazione del Retinale

Derivazione dello Spettro di Assorbimento

Per descrivere l'assorbimento di luce, possiamo usare un modello semplificato basato sull'**approssimazione di Born-Oppenheimer**, che assume che i nuclei atomici siano molto più lenti degli elettronni. Possiamo quindi definire delle superfici di energia potenziale per lo stato elettronico fondamentale (Ground State, GS) e lo stato eccitato (Excited State, ES) in funzione di una coordinata nucleare q .

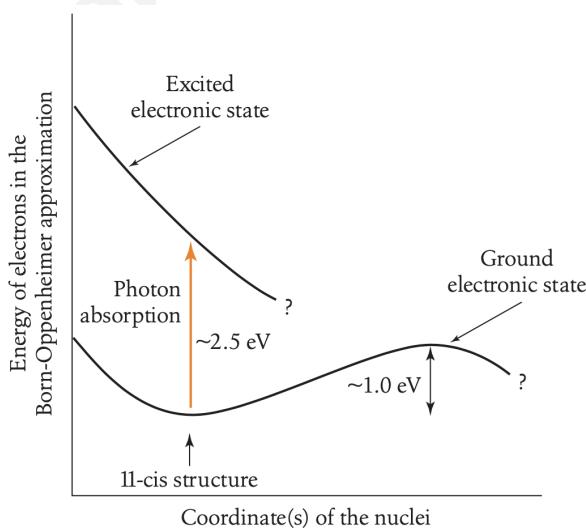


Figura 13.1: Superficie di energia potenziale per lo stato elettronico fondamentale e lo stato eccitato.

Poiché i nuclei non sono fermi ma vibrano a causa dell'agitazione termica, le loro coordinate fluttuano nel tempo secondo la distribuzione di Boltzmann.

Segue che anche l'energia del fotone (che deve essere assorbito per far avvenire una transizione elettronica) varia. Se indichiamo con ΔE l'energia necessaria affinché avvenga una transizione, allora la relazione per trovare la **frequenza di assorbimento** è data da:

$$\Delta E = \hbar\omega$$

A causa delle fluttuazioni, pertanto, non esiste un'unica frequenza di assorbimento, ma piuttosto uno spettro continuo. Questo si estende su lunghezze d'onda comprese tra **400 e 700 nm**, ed ha un picco in corrispondenza di 500 nm.

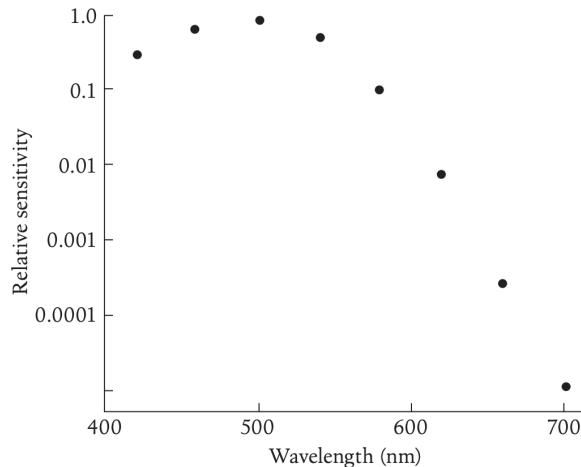


Figura 13.2: Spettro di assorbimento.

Assumiamo forme paraboliche semplici per le energie potenziali (**approssimazione armonica**).

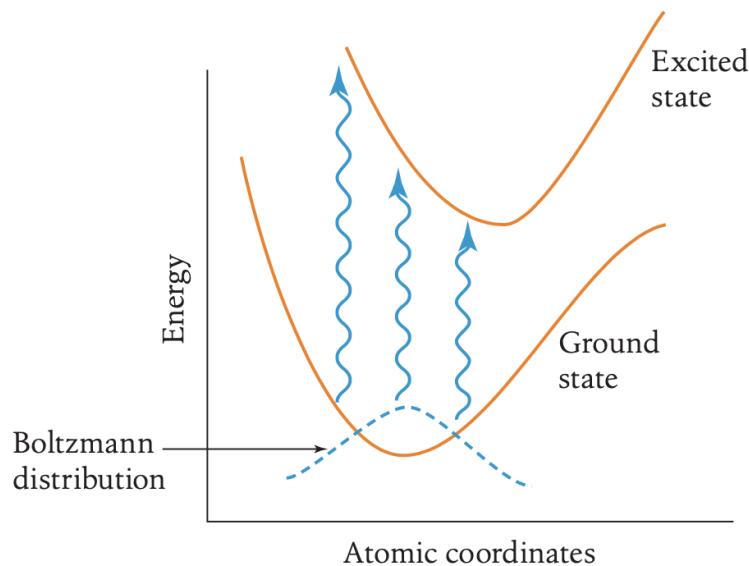


Figura 13.3

Nel grafico mostriamo le superfici di potenziale del GS e dell'ES. Le linee verticali rappresentano delle transizioni elettroniche verticali in seguito all'assorbimento di un fotone. La curva tratteggiata indica la distribuzione di Boltzmann delle coordinate.

- **Stato Fondamentale (GS):** L'energia potenziale è minima per la configurazione C-11.

Assumiamo che la coordinata del GS si trovi all'origine: $q_{GS} = 0$. Per il GS l'energia potenziale è data da:

$$V_{GS}(q) = \frac{1}{2}Kq^2 \quad (13.1)$$

dove K è una costante di forza che descrive la "rigidità" della molecola attorno alla configurazione di equilibrio.

- **Stato Eccitato (ES):** L'assorbimento del fotone porta il sistema allo stato eccitato. La configurazione di equilibrio e l'energia minima di questo stato sono diverse.

$$V_{ES}(q) = \epsilon + \frac{1}{2}K(q - \Delta)^2 \quad (13.2)$$

Dove:

- ϵ è la differenza di energia tra i minimi delle due curve di potenziale (l'energia elettronica di eccitazione).
- Δ è lo spostamento della coordinata di equilibrio nello stato eccitato rispetto allo stato fondamentale.

L'energia del fotone assorbito $\hbar\omega$ deve corrispondere alla differenza di energia tra lo stato eccitato e lo stato fondamentale alla specifica coordinata nucleare q in cui si trova la molecola al momento dell'assorbimento (**principio di Franck-Condon**: la transizione elettronica è istantanea rispetto al moto nucleare):

$$\begin{aligned} \hbar\omega &= V_{ES}(q) - V_{GS}(q) \\ &= \left(\epsilon + \frac{1}{2}K(q - \Delta)^2\right) - \left(\frac{1}{2}Kq^2\right) \\ &= \epsilon + \frac{1}{2}K\Delta^2 - Kq\Delta \end{aligned} \quad (13.3)$$

I nuclei non sono fermi a $q = 0$ nello stato fondamentale, ma fluttuano a causa dell'agitazione termica. A temperatura T , la probabilità di trovare la molecola con una coordinata nucleare q è data dalla **distribuzione di Boltzmann**:

$$P(q) = \frac{1}{Z}e^{-\beta V_{GS}(q)} = \frac{1}{Z}e^{-\beta \frac{1}{2}Kq^2} \quad (13.4)$$

dove $\beta = 1/(k_B T)$ (k_B è la costante di Boltzmann) e Z è la funzione di partizione data da $Z = \sqrt{\frac{2\pi}{\beta K}}$. Questa è una distribuzione Gaussiana.

Poiché la molecola può trovarsi in un intervallo di posizioni q con probabilità $P(q)$, e poiché l'energia $\hbar\omega$ assorbita dipende da q (Eq. (13.3)), **non ci sarà una singola frequenza di assorbimento, ma uno spettro continuo** (come mostrato nel grafico su).

La probabilità $P(\omega)d\omega$ di assorbire un fotone con frequenza tra ω e $\omega + d\omega$ si ottiene sommando (integrandi) le probabilità $P(q)dq$ di tutte le configurazioni q che possono assorbire a quella frequenza ω , rispettando la conservazione dell'energia (Eq. (13.3)). Matematicamente, si usa la funzione delta di Dirac per imporre questa condizione:

$$P(\omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} dq P(q) \delta\left(\omega - \frac{V_{ES}(q) - V_{GS}(q)}{\hbar}\right) \quad (13.5)$$

Sostituendo $P(q)$ e la differenza di energia:

$$P(\omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} dq \frac{1}{Z} e^{-\beta \frac{K}{2} q^2} \delta \left(\omega - \left(\frac{\epsilon}{\hbar} + \frac{K\Delta^2}{2\hbar} - \frac{K\Delta}{\hbar} q \right) \right) \quad (13.6)$$

Per risolvere questo integrale, usiamo la proprietà della funzione delta. L'argomento della delta è zero quando:

$$\omega - \frac{\epsilon}{\hbar} - \frac{K\Delta^2}{2\hbar} + \frac{K\Delta}{\hbar} q = 0 \implies q' = - \left(\omega - \frac{\epsilon}{\hbar} - \frac{K\Delta^2}{2\hbar} \right) \frac{\hbar}{K\Delta} = - \frac{\hbar\omega - \epsilon - \frac{1}{2}K\Delta^2}{K\Delta}$$

Possiamo riscrivere la delta: $\delta \left(\omega - \dots + \frac{K\Delta}{\hbar} q \right) = \delta \left(\frac{K\Delta}{\hbar} (q - q') \right) = \frac{1}{|K\Delta/\hbar|} \delta(q - q')$. Quindi l'integrale diventa:

$$\begin{aligned} P(\omega) &\propto \int_{-\infty}^{+\infty} dq \frac{1}{Z} e^{-\beta \frac{K}{2} q^2} \delta(q - q') \\ &\propto \frac{1}{Z} e^{-\beta \frac{K}{2} (q')^2} \\ &\propto \frac{1}{Z} \exp \left(-\frac{\beta K}{2} \left(\frac{\hbar\omega - \epsilon - \frac{1}{2}K\Delta^2}{K\Delta} \right)^2 \right) \\ &\propto \frac{1}{Z} \exp \left(-\frac{\beta K}{2K^2\Delta^2} \left(\hbar\omega - \left(\epsilon + \frac{1}{2}K\Delta^2 \right) \right)^2 \right) \end{aligned} \quad (13.7)$$

Definiamo:

- L'energia di picco dell'assorbimento è $\hbar\omega_{peak} = \epsilon + \frac{1}{2}K\Delta^2$. Questo corrisponde all'energia verticale dalla coordinata $q = 0$ (minimo di GS) alla curva ES.
- L'energia di riorganizzazione $\lambda = \frac{1}{2}K\Delta^2$
- La larghezza della Gaussiana è determinata da $\sigma^2 = K\Delta^2 k_B T$. La larghezza dello spettro aumenta con la temperatura T e con lo spostamento Δ .

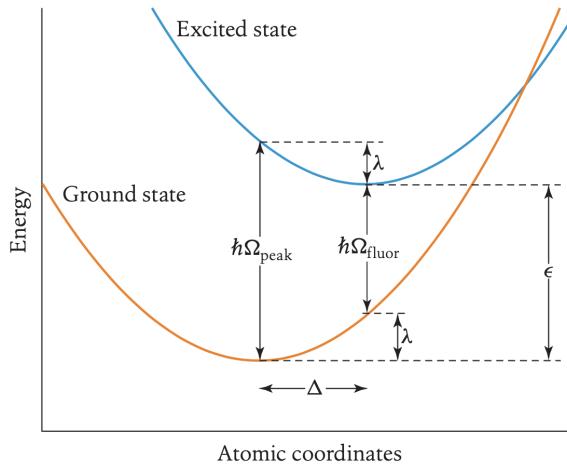


Figura 13.4

La formula finale è:

$$P(\omega) \propto \frac{1}{Z} \exp \left(-\frac{(\hbar\omega - \hbar\omega_{peak})^2}{4\lambda K_b T} \right) \quad (13.8)$$

Lo spettro di assorbimento dunque è ben descritto da una Gaussiana.

Fluorescenza vs. Isomerizzazione

Dopo l'assorbimento del fotone e la transizione allo stato eccitato ES, la molecola si rilassa vibrazionalmente molto velocemente (scala dei ps) fino al minimo della curva di potenziale V_{ES} , cioè a $q = \Delta$. Da questo punto, la molecola può tornare allo stato fondamentale GS principalmente in due modi:

- 1. Fluorescenza:** Emissione di un fotone. L'energia del fotone emesso corrisponde alla differenza di energia verticale tra il minimo di ES ($q = \Delta$) e la curva GS alla stessa coordinata $q = \Delta$.

$$\begin{aligned}\hbar\omega_{fluor} &= V_{ES}(\Delta) - V_{GS}(\Delta) \\ &= \epsilon - \frac{1}{2}K\Delta^2 = \epsilon - \lambda\end{aligned}\quad (13.9)$$

Notare che $\hbar\omega_{fluor} < \hbar\omega_{peak}$. La differenza $\hbar\omega_{peak} - \hbar\omega_{fluor} = 2\lambda$ è chiamata **shift di Stokes**. Lo spettro della fluorescenza, dunque, è **red-shiftato** rispetto allo spettro di assorbimento di un fattore 2λ .

- 2. Isomerizzazione:** La molecola può seguire un percorso sulla superficie di energia potenziale dello stato eccitato che la porta a una diversa configurazione geometrica C-trans prima di tornare allo stato fondamentale. Questo è un processo non radiativo (non emette luce) ed è il percorso biologicamente funzionale nella rodopsina.

Le velocità (rates) per questi processi sono uguali ($\sim 10^9 s^{-1}$) se il retinale viene estratto dalla rodopsina. Mentre quando è all'interno, il rapporto tra i due rates è: $r_{iso}/r_{fluor} \sim 10^5$. A causa di questo rapporto di velocità estremamente favorevole all'isomerizzazione, la fluorescenza è praticamente "disinnescata". L'energia assorbita viene utilizzata in modo molto efficiente per guidare il cambiamento strutturale necessario per la trasduzione del segnale visivo.

13.4 Cinetica Enzimatica (Michaelis-Menten)

Gli enzimi sono catalizzatori biologici che accelerano le reazioni chimiche. Il **modello di Michaelis-Menten** descrive la velocità di molte reazioni enzimatiche.

Schema di Reazione Base

Consideriamo un enzima E che converte un substrato S (in questo caso GTP) in un prodotto P (in questo caso $cGMP$). Il modello assume la formazione di un complesso intermedio enzima-substrato ES :



dove:

- k^+ è la costante di velocità per la formazione del complesso ES .
- k^- è la costante di velocità per la dissociazione del complesso ES in S ed E .

- V_{max} è la costante di velocità con cui il complesso ES viene convertito in prodotto P .

Valgono le seguenti relazioni:

$$\frac{dN_P}{dt} = V_{max}N_{ES} \quad (13.11)$$

$$\frac{dN_{ES}}{dt} = k^+C_S N_E - k^-N_{ES} - V_{max}N_{ES} \quad (13.12)$$

dove:

- C_S è la concentrazione del substrato libero
- N_E è il numero di enzimi liberi
- N_P è il numero di prodotti
- N_{ES} è il numero di complessi intermedi

La concentrazione totale dell'enzima N_E^{tot} è costante, quindi esiste una legge di conservazione:

$$N_E^{tot} = N_E + N_{ES} = \text{cost} \quad (13.13)$$

Sostituendo N_E nell'equazione (13.12):

$$\frac{dN_{ES}}{dt} = k^+C_S(N_E^{tot} - N_{ES}) - (k^- + V_{max})N_{ES} \quad (13.14)$$

Approssimazione dello Stato Stazionario: Si assume che dopo un breve periodo iniziale, la concentrazione del complesso intermedio N_{ES} diventi approssimativamente costante, cioè $dN_{ES}/dt \approx 0$. Questa è una buona approssimazione se la concentrazione del substrato C_S è molto maggiore della concentrazione dell'enzima N_E^{tot} .

Ponendo $dN_{ES}/dt = 0$ nell'equazione (13.14):

$$k^+C_S N_E^{tot} = (k^+C_S + k^- + V_{max})N_{ES}^{SS} \quad (13.15)$$

Risolvendo per la concentrazione stazionaria del complesso, N_{ES}^{SS} :

$$N_{ES}^{SS} = \frac{k^+C_S N_E^{tot}}{k^+C_S + k^- + V_{max}} \quad (13.16)$$

Ora sostituiamo N_{ES}^{SS} nell'equazione (13.11):

$$\frac{dN_P}{dt} = V_{max} N_E^{tot} \frac{C_S}{C_S + K_M} \quad (13.17)$$

Dove abbiamo definito:

Costante di Michaelis (K_M): Una misura dell'affinità dell'enzima per il substrato.

$$K_M = \frac{k^- + V_{max}}{k^+} \quad (13.18)$$

L'equazione (13.17) descrive una curva iperbolica della velocità in funzione della concentrazione di substrato, che satura a $V_{max}N_E^{tot}$ per alte concentrazioni di C_S . A basse concentrazioni, la velocità è approssimativamente lineare.



Figura 13.5: Velocità in funzione della concentrazione di substrato.

Applicazione al Sistema GTP/cGMP

Consideriamo un sistema più complesso dove la concentrazione di una molecola segnale, cGMP (che indichiamo per comodità semplicemente con G), è regolata da due enzimi:

- Enzima di Sintesi (s): Usa **GTP** (=substrato S) per produrre **cGMP** (G).
- Enzima di Degradazione (d): Degrada cGMP (G).

Gli schemi di reazione sono:

- **Sintesi:**



dove S è GTP, s è l'enzima sintetasi, sS il complesso intermedio. Inoltre vale:

$$N_s^{TOT} = N_s + N_{sS} = \text{cost} \quad (13.20)$$

- **Degradazione:**



dove G è cGMP, d è l'enzima degradante (PDE), dG il complesso intermedio. Come nel caso precedente si ha:

$$N_d^{TOT} = N_d + N_{dG} = \text{cost} \quad (13.22)$$

La variazione netta del numero di molecole di cGMP (N_G) è data da:

$$\frac{dN_G}{dt} = V_s N_{sS} - K_d^+ C_G N_d + K_d^- N_{dG} \quad (13.23)$$

Per trovare N_{sS} e N_{dG} , dobbiamo scrivere le equazioni differenziali per questi complessi e applicare l'approssimazione dello stato stazionario.

- Dinamica del Complesso di Sintesi (N_{sS}):

$$\frac{dN_{sS}}{dt} = K_s^+ N_s C_S - K_s^- N_{sS} - V_s N_{sS} \quad (13.24)$$

- Dinamica del Complesso di Degradazione (N_{dG}):

$$\frac{dN_{dG}}{dt} = K_d^+ N_d C_G - K_d^- N_{dG} - V_d N_{dG} \quad (13.25)$$

dove C_G è la concentrazione di cGMP.

github.com/elisabettagnello

Lezione 14

Data: 15/04/2025

14.1 Cinetica di Michaelis-Menten

Consideriamo:

- Substrato (GTP): S
- Prodotto (cGMP): G
- Enzima di Sintesi: s
- Enzima di Degradazione: d

Gli schemi di reazione sono:

- **Sintesi:**



- **Degradazione:**



Valgono le seguenti leggi di conservazione:

$$N_s^{TOT} = N_s + N_{sS} = \text{cost} \quad (14.3)$$

$$N_d^{TOT} = N_d + N_{dG} = \text{cost} \quad (14.4)$$

Ipotesi: assumiamo di avere un'abbondanza di substrato, $C_S \gg 1$ e approssimativamente costante nel tempo.

L'equazione differenziale che descrive la variazione nel tempo del numero di molecole N_G (dove $N_G = \Omega C_G$, con Ω volume) è data dal bilancio tra la velocità di sintesi e quella di degradazione. L'equazione di partenza è:

$$\frac{dN_G}{dt} = V_s N_{sS} - k_d^+ C_G N_d + k_d^- N_{dG} \quad (14.5)$$

Le equazioni differenziali per i complessi N_{sS} , N_{dG} sono:

$$\frac{dN_{sS}}{dt} = k_s^+ N_s C_S - k_s^- N_{sS} - V_s N_{sS} \quad (14.6)$$

$$\frac{dN_{dG}}{dt} = k_d^+ N_d C_G - k_d^- N_{dG} - V_d N_{dG} \quad (14.7)$$

In condizioni stazionarie si ha:

$$N_{sS} = N_s^{TOT} \frac{C_s}{C_s + K_s} \quad (14.8)$$

$$N_{dG} = N_d^{TOT} \frac{C_G}{C_G + K_d} \quad (14.9)$$

Le costanti K_s e K_d sono le costanti di Michaelis per le reazioni di sintesi e degradazione, rispettivamente, definite come:

$$K_s = \frac{k_s^- + V_s}{k_s^+} \quad (14.10)$$

$$K_d = \frac{k_d^- + V_d}{k_d^+} \quad (14.11)$$

Riscriviamo la (14.5) sfruttando la relazione (14.4):

$$\begin{aligned} \frac{dN_G}{dt} &= V_s N_{sS} + k_d^- N_{dG} - k_d^+ C_G (N_d^{tot} - N_{dG}) \\ &= V_s N_{sS} + N_{dG} (k_d^- + k_d^+ C_G) - k_d^+ C_G N_d^{tot} \end{aligned} \quad (14.12)$$

Sostituiamo ora N_{sS} e N_{dG} con le equazioni (14.8) e (14.9):

$$\begin{aligned} \frac{dN_G}{dt} &= V_s N_s^{TOT} \frac{C_s}{C_s + K_s} + (k_d^- + C_G k_d^+) N_d^{TOT} \frac{C_G}{C_G + K_d} - k_d^+ N_d^{TOT} C_G \\ &= V_s N_s^{TOT} \frac{C_s}{C_s + K_s} + \left(\frac{k_d^- + C_G k_d^+}{C_G + K_d} - k_d^+ \right) N_d^{TOT} C_G \end{aligned} \quad (14.13)$$

Lavoriamo sull'espressione dentro la parentesi:

$$\begin{aligned} \frac{k_d^- + C_G k_d^+}{C_G + K_d} - k_d^+ &= \frac{k_d^- + C_G k_d^+ - k_d^+ C_G - k_d^+ K_d}{C_G + K_d} \\ &= \frac{k_d^- - k_d^+ K_d}{C_G + K_d} \end{aligned}$$

Dall'eq. (14.11) si ha $k_d^+ K_d = k_d^- + V_d$. Sostituendo:

$$\frac{k_d^- - (k_d^- + V_d)}{C_G + K_d} = \frac{-V_d}{C_G + K_d}$$

Sostituendo questo risultato nell'eq. (14.13), otteniamo l'equazione cinetica finale per N_G :

$$\frac{dN_G}{dt} = V_s N_s^{TOT} \frac{C_s}{C_s + K_s} - V_d N_d^{TOT} \frac{C_G}{C_G + K_d} \quad (14.14)$$

Espressa in termini di concentrazione:

$$\Omega \frac{dC_G}{dt} = V_s N_s^{TOT} \frac{C_s}{C_s + K_s} - V_d N_d^{TOT} \frac{C_G}{C_G + K_d} \quad (14.15)$$

Questa è l'equazione non lineare che governa l'evoluzione della concentrazione C_G .

14.1.1 Stato Stazionario

Per trovare la concentrazione stazionaria C_G^{SS} , poniamo $\frac{dC_G}{dt} = 0$. Questo significa che il tasso di sintesi bilancia il tasso di degradazione:

$$V_s N_s^{TOT} \frac{C_s}{C_s + K_s} = V_d N_d^{TOT} \frac{C_G^{SS}}{C_G^{SS} + K_d} \quad (14.16)$$

Risolvendo algebricamente per C_G^{SS} :

$$C_G^{SS} = \frac{K_d}{\frac{V_d N_d^{TOT}}{V_s N_s^{TOT}} \left(1 + \frac{K_s}{C_s}\right) - 1} \quad (14.17)$$

All'arrivo della luce si verifica un aumento di N_d^{TOT} (gli enzimi di degradazione attivi). L'eq. (14.17) mostra che questo causa una diminuzione di C_G^{SS} , portando alla chiusura dei canali e alla riduzione della corrente.

Dinamica Intorno allo Stato Stazionario

Analizziamo come il sistema risponde a piccole perturbazioni $\delta G(t)$ attorno allo stato stazionario:

$$C_G(t) = C_G^{SS} + \delta G(t) \quad (\text{con } \delta G \text{ piccolo}) \quad (14.18)$$

Sostituiamo questa espressione nell'eq. (14.15). La derivata a sinistra diventa $\Omega \frac{d(\delta G)}{dt}$ poiché C_G^{SS} è costante. Il primo termine a destra (sintesi) non dipende da C_G e lo chiamiamo $A = V_s N_s^{TOT} \frac{C_s}{C_s + K_s}$. Il secondo termine (degradazione) dipende da C_G . Dobbiamo linearizzarlo:

$$V_d N_d^{TOT} \frac{C_G}{C_G + K_d} = V_d N_d^{TOT} \frac{C_G^{SS} + \delta G}{C_G^{SS} + \delta G + K_d} \quad (14.19)$$

Riscriviamo il denominatore per l'espansione:

$$\frac{1}{C_G^{SS} + K_d + \delta G} = \frac{1}{(C_G^{SS} + K_d)(1 + \frac{\delta G}{C_G^{SS} + K_d})} = (C_G^{SS} + K_d)^{-1} \left(1 + \frac{\delta G}{C_G^{SS} + K_d}\right)^{-1}$$

Poiché δG è piccolo, $\frac{\delta G}{C_G^{SS} + K_d}$ è piccolo. Usiamo l'approssimazione $(1 + x)^{-1} \approx 1 - x$ per $x \ll 1$:

$$(C_G^{SS} + K_d)^{-1} \left(1 + \frac{\delta G}{C_G^{SS} + K_d}\right)^{-1} \approx (C_G^{SS} + K_d)^{-1} \left(1 - \frac{\delta G}{C_G^{SS} + K_d}\right)$$

Ora moltiplichiamo per il numeratore:

$$\begin{aligned} & V_d N_d^{TOT} (C_G^{SS} + \delta G) (C_G^{SS} + K_d)^{-1} \left(1 - \frac{\delta G}{C_G^{SS} + K_d}\right) \\ &= V_d N_d^{TOT} (C_G^{SS} + K_d)^{-1} \left[C_G^{SS} + \delta G - \frac{C_G^{SS} \delta G}{C_G^{SS} + K_d} - \frac{(\delta G)^2}{C_G^{SS} + K_d} \right] \end{aligned}$$

Trascuriamo il termine $(\delta G)^2$ (linearizzazione):

$$\approx \frac{V_d N_d^{TOT}}{C_G^{SS} + K_d} \left[C_G^{SS} + \delta G - \frac{\delta G}{C_G^{SS} + K_d} \frac{C_G^{SS}}{C_G^{SS} + K_d} \right] \quad (14.20)$$

L'equazione differenziale linearizzata per δG è:

$$\Omega \frac{d(\delta G)}{dt} = A - \frac{V_d N_d^{TOT}}{C_G^{SS} + K_d} \left[C_G^{SS} + \delta G - \frac{\delta G}{C_G^{SS} + K_d} \right] \quad (14.21)$$

Allo stato stazionario, $A = V_d N_d^{TOT} \frac{C_G^{SS}}{C_G^{SS} + K_d}$. Quindi i termini di ordine zero si cancellano. Rimane:

$$\Omega \frac{d(\delta G)}{dt} = - \frac{V_d N_d^{TOT}}{C_G^{SS} + K_d} \delta G \left[1 - \frac{C_G^{SS}}{C_G^{SS} + K_d} \right] \quad (14.22)$$

Dividiamo a destra e sinistra per Ω e moltiplichiamo e dividiamo per C_G^{SS} :

$$\frac{d(\delta G)}{dt} = - \frac{V_d N_d^{TOT}}{C_G^{SS} + K_d} \frac{C_G^{SS}}{C_G^{SS} + K_d} \delta G \left[1 - \frac{C_G^{SS}}{C_G^{SS} + K_d} \right] \frac{1}{\Omega C_G^{SS}} \quad (14.23)$$

Introduciamo τ_{eff} :

$$\frac{1}{\tau_{eff}} = \frac{V_d N_d^{TOT}}{C_G^{SS} + K_d} \frac{C_G^{SS}}{C_G^{SS} + K_d} \quad (14.24)$$

Possiamo riscrivere l'equazione (14.23) come:

$$\frac{d(\delta G)}{dt} = - \frac{1}{\tau_{eff}} \delta G \left[1 - \frac{C_G^{SS}}{C_G^{SS} + K_d} \right] \frac{1}{N_G^{SS}} \quad (14.25)$$

Definiamo la scala temporale di rilassamento:

$$\frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau_{eff}} \left[1 - \frac{C_G^{SS}}{C_G^{SS} + K_d} \right] \frac{1}{N_G^{SS}} \quad (14.26)$$

In questo modo troviamo che la soluzione della (14.25) è un decadimento esponenziale:

$$\delta G(t) = \delta G(t_0) e^{-t/\tau} \quad (14.27)$$

14.1.2 Regime Efficiente

Si definisce un "regime efficiente" quando valgono due condizioni:

- $C_S \gg K_s$: il substrato per la sintesi è abbondante.
- $C_G^{SS} \ll K_d$: la concentrazione stazionaria di G è molto bassa rispetto alla costante di Michaelis della degradazione. Questo implica che **il sistema risponde rapidamente alle perturbazioni**, cioè $\tau \approx \tau_{eff}$ (il tempo di vita della perturbazione è minimo).

In questo regime, le equazioni si semplificano :

- Equazione differenziale:

$$\begin{aligned} \Omega \frac{dC_G}{dt} &= V_s N_s^{TOT} \frac{C_S}{C_S + K_S} - V_d N_d^{TOT} \frac{C_G}{C_G + K_d} \\ &\approx V_s N_s^{TOT} - \frac{V_d}{K_d} N_d^{TOT} C_G \end{aligned} \quad (14.28)$$

- Concentrazione stazionaria:

$$\begin{aligned} C_G^{SS} &= \frac{K_d}{\frac{V_d N_d^{TOT}}{V_s N_s^{TOT}} \left(1 + \frac{K_s}{C_s}\right) - 1} \\ &\approx \frac{K_d V_s N_s^{TOT}}{V_d N_d^{TOT}} \end{aligned} \quad (14.29)$$

- Tempo di vita della perturbazione:

$$\tau \approx \frac{K_d \Omega}{V_d N_d^{TOT}} \quad (14.30)$$

14.1.3 Guadagno e Amplificazione nel Regime Efficiente

Consideriamo una variazione δN_d^{TOT} nel numero di enzimi di degradazione attivi a causa della transizione del retinale. Vogliamo capire come varia C_G^{SS} in risposta. Usiamo l'espressione semplificata per C_G^{SS} :

$$C_G^{SS} = \frac{K_d V_s N_s^{TOT}}{V_d N_d^{TOT}} \quad (14.31)$$

La variazione δC_G^{SS} è data da:

$$\begin{aligned} |\delta C_G^{SS}| &\approx \left| \frac{\partial C_G^{SS}}{\partial N_d^{TOT}} \right| |\delta N_d^{TOT}| \\ &= \frac{K_d V_s N_s^{TOT}}{V_d N_d^{TOT}} \frac{|\delta N_d^{TOT}|}{N_d^{TOT}} = C_G^{SS} \frac{|\delta N_d^{TOT}|}{N_d^{TOT}} \end{aligned} \quad (14.32)$$

Questa relazione mostra che la variazione relativa è uguale (in modulo):

$$\frac{|\delta C_G^{SS}|}{C_G^{SS}} \approx \frac{|\delta N_d^{TOT}|}{N_d^{TOT}} \quad (14.33)$$

Definiamo il guadagno g_0 come il fattore che lega la variazione assoluta degli enzimi alla variazione assoluta della concentrazione :

$$|\delta C_G^{SS}| = g_0 |\delta N_d^{TOT}| \quad (14.34)$$

Dove il guadagno è:

$$g_0 = \frac{C_G^{SS}}{N_d^{TOT}} = \frac{K_d V_s N_s^{TOT}}{V_d (N_d^{TOT})^2} \quad (14.35)$$

Il guadagno g_0 quantifica l'amplificazione del segnale. Se g_0 è grande, una piccola variazione nel numero di enzimi attivati δN_d^{TOT} produce una grande variazione nella concentrazione δC_G^{SS} .

Stime sperimentali indicano $g_0 \approx 1000$, mostrando che la cascata biochimica amplifica enormemente il segnale iniziale (assorbimento fotone \rightarrow attivazione enzima). Questo spiega l'alta sensibilità alla luce.

14.1.4 Collegamento con la Corrente di Membrana

La variazione della concentrazione di cGMP all'interno del fotorecettore, risultato della cascata biochimica innescata dalla luce e amplificata come abbiamo visto, deve tradursi in un segnale elettrico. Questo avviene a livello della membrana cellulare, attraverso la modulazione dei canali ionici. La membrana del fotorecettore possiede proteine che agiscono da **canali ionici**. Questi canali permettono il passaggio selettivo di ioni quando sono nello stato "aperto". Lo stato (aperto o chiuso) di questi canali è regolato dal legame con molecole di cGMP: in presenza di cGMP, i canali tendono a rimanere aperti.

Il passaggio di ioni attraverso i canali aperti genera una corrente elettrica di transmembrana. Questo flusso ionico contribuisce anche a determinare la differenza di potenziale elettrico tra l'interno e l'esterno della cellula. Tenendo conto sia della diffusione che delle pompe ioniche attive, in condizioni stazionarie (buio), questa differenza di potenziale è dell'ordine di: $\Delta V \sim 50$ mV

La corrente ionica totale (i) può essere espressa in termini del flusso di ioni. La corrente è data dalla carica di un singolo ione (q) moltiplicata per il flusso di particelle attraverso l'area totale dei canali aperti: $i = q \cdot (\text{Flusso Particelle}) \cdot A_{tot}$ dove A_{tot} è l'area totale attraverso cui la corrente fluisce.

Il flusso di particelle è dato dalla concentrazione locale degli ioni (c) moltiplicata per la loro velocità media di deriva (v) dovuta al campo elettrico: Flusso Particelle = $c \cdot v$. Quindi, $i = qc v A_{tot}$.

La velocità di deriva è la velocità media acquisita a causa della forza esercitata dal campo elettrico presente attraverso la membrana. Il campo elettrico è $E \approx \Delta V/l$, dove l è lo spessore della membrana. La forza su uno ione, quindi, è $F_{ext} = qE \approx q\Delta V/l$.

In un mezzo viscoso, la velocità di deriva è pari alla forza fratto la costante di attrito ζ . Usando la relazione di Einstein che lega l'attrito al coefficiente di diffusione ($\frac{1}{\zeta} = D/(k_B T)$), otteniamo la velocità di deriva :

$$v = \frac{F_{ext}}{\zeta} = \frac{D}{k_B T} q E = \frac{D q \Delta V}{k_B T l} \quad (14.36)$$

Sostituendo questa velocità nell'espressione della corrente, otteniamo :

$$i = qc \left(\frac{D q \Delta V}{k_B T l} \right) A_{tot} = \frac{q^2 c D \Delta V}{k_B T l} A_{tot} \quad (14.37)$$

Valori tipici:

- $l \approx 5$ nm
- $d \approx 0.3$ nm
- $(k_B T)/q \approx 25$ mV

La corrente risultante è dell'ordine di $i \sim 1$ pA.

Nei precedenti esperimenti con la torcia è stato osservato che le variazioni di corrente avvengono in multipli di un picoampere. Questo dato suggerisce una relazione precisa tra l'assorbimento del fotone e la risposta elettrica della cellula.

Il processo inizia con l'assorbimento di un fotone, che provoca una trasformazione del retinale. A catena, vengono attivati degli enzimi che alterano la concentrazione di cGMP. Questo cambiamento influisce sull'apertura dei canali ionici, modificando così la corrente. Tuttavia, questa spiegazione non è sufficiente.

I canali ionici si aprono e si chiudono su una scala temporale dell'ordine dei millisecondi. Se la variazione di corrente fosse dovuta alla chiusura di un singolo canale, l'effetto osservato sarebbe quasi istantaneo. Nei dati sperimentali, invece, la risposta si estende su circa due secondi, il che indica che non si tratta dell'attività di un singolo canale. La variazione di corrente è quindi il risultato di un cambiamento statistico collettivo: la variazione del cGMP non agisce su un solo canale, ma modifica la probabilità di apertura e chiusura di tutti i canali ionici. Questi si aprono e si chiudono in modo continuo e rapido, e ciò che si osserva sperimentalmente è una **variazione nel numero medio di canali aperti**, coerentemente con la risoluzione temporale dell'esperimento.

github.com/elisabettagnello

Lezione 15

Data: 23/04/2025

15.1 Il Ruolo del cGMP

Seguendo il percorso biochimico innescato dall'assorbimento di fotoni, la concentrazione di cGMP viene alterata. Il passo successivo è capire come la concentrazione di cGMP regola l'apertura e la chiusura dei canali ionici nella membrana del fotorecettore.

Ricordiamo che la corrente attraverso un singolo canale aperto (i_1) è stata stimata essere circa: $i_1 \approx 1\text{pA}$. Esperimenti a bassa intensità luminosa mostrano che la corrente totale attraverso la membrana fluttua, e i cambiamenti indotti dalla luce sono tipicamente multipli di $\sim 1\text{pA}$.

Ciò potrebbe suggerire che un singolo fotone apra/chiuda un singolo canale. Tuttavia, questo è incoerente con le scale temporali: la corrente di membrana cambia nell'ordine dei **secondi**, mentre le dinamiche di apertura/chiusura dei singoli canali avvengono sulla scala dei **millisecondi**. Pertanto, l'assorbimento di un singolo fotone non controlla direttamente un canale. Invece, innesca la cascata che porta a una variazione della concentrazione di cGMP, la quale a sua volta modula la **statistica** di apertura e chiusura dei canali.

15.2 Cinetica dell'Apertura e Chiusura dei Canali Ionici

I canali ionici fluttuano continuamente tra stati aperti e chiusi, anche in assenza di luce. La corrente totale $I(t)$ attraverso la membrana è proporzionale al numero di canali aperti $n_o(t)$:

$$I(t) = n_o(t)i_1 \quad (15.1)$$

dove $i_1 \approx 1\text{ pA}$ è la corrente attraverso un singolo canale. Le fluttuazioni osservate in $I(t)$ corrispondono a fluttuazioni in $n_o(t)$.

Definiamo:

- k_o : Rate dell'apertura di un canale chiuso
- k_c : Rate della chiusura di un canale aperto

Siano $n_o(t)$ il numero di canali aperti e $n_c(t)$ il numero di canali chiusi al tempo t . La velocità di variazione può essere descritta da:

$$\frac{dn_o(t)}{dt} = n_c(t)k_o - n_o(t)k_c \quad (15.2)$$

$$\frac{dn_c(t)}{dt} = n_o(t)k_c - n_c(t)k_o \quad (15.3)$$

Inoltre, il numero totale di canali N_{ch} è costante:

$$n_o(t) + n_c(t) = N_{ch} \quad (15.4)$$

Modello senza rumore

Usando l'eq. (15.4), possiamo eliminare $n_c(t) = N_{ch} - n_o(t)$ dall'eq. (15.2):

$$\frac{dn_o(t)}{dt} = (N_{ch} - n_o(t))k_o - n_o(t)k_c \quad (15.5)$$

$$= N_{ch}k_o - n_o(t)(k_o + k_c) \quad (15.6)$$

Questa è un'equazione differenziale ordinaria lineare del primo ordine per $n_o(t)$.

- **Stato Stazionario:** Lo stato stazionario n_o^{st} si raggiunge quando $\frac{dn_o}{dt} = 0$. Dall'eq. (15.6):

$$N_{ch}k_o - n_o^{st}(k_o + k_c) = 0 \quad (15.7)$$

$$n_o^{st} = \frac{N_{ch}k_o}{k_o + k_c} \quad (15.8)$$

Possiamo definire la probabilità che un canale sia aperto nello stato stazionario, P_o , come:

$$P_o = \frac{k_o}{k_o + k_c} \quad (15.9)$$

Allora, $n_o^{st} = N_{ch}P_o$. Similmente, la probabilità di essere chiuso è:

$$P_c = \frac{k_c}{k_o + k_c} = 1 - P_o \quad (15.10)$$

E $n_c^{st} = N_{ch}P_c$.

La soluzione dell'eq. (15.6) descrive come $n_o(t)$ si avvicina allo stato stazionario da una condizione iniziale $n_o(0)$. La soluzione generale è:

$$n_o(t) = n_o^{st} + Ae^{-(k_o+k_c)t} \quad (15.11)$$

Usando la condizione iniziale $n_o(t = 0) = n_o(0)$, troviamo $A = n_o(0) - n_o^{st}$.

$$n_o(t) = n_o^{st} + (n_o(0) - n_o^{st})e^{-(k_o+k_c)t} \quad (15.12)$$

Il sistema si avvicina allo stato stazionario esponenzialmente con una scala temporale caratteristica $\tau = 1/(k_o + k_c)$.

Modello con il rumore

Gli eventi di apertura e chiusura sono casuali. Possiamo modellare il numero di canali che si aprono (X_o) o si chiudono (X_c) in un piccolo intervallo di tempo dt come processi di Poisson.

Sia X_o il numero di canali che si aprono in dt . Assumendo statistiche di Poisson:

$$P(X_o) = \frac{e^{-\bar{X}_o} (\bar{X}_o)^{X_o}}{X_o!} \quad (15.13)$$

Il numero medio di eventi di apertura è:

$$\bar{X}_o = (k_o n_c) dt \quad (15.14)$$

La varianza è uguale alla media per un processo di Poisson:

$$\overline{(\delta X_o)^2} = \bar{X}_o = k_o n_c dt \quad (15.15)$$

Possiamo scrivere $X_o = \bar{X}_o + \delta X_o$, dove δX_o è la fluttuazione attorno alla media. Valgono delle relazioni analoghe anche per gli eventi di chiusura (X_c) in dt . La variazione nel numero di canali aperti in dt è $dn_o = X_o - X_c$:

$$\begin{aligned} dn_o &= (\bar{X}_o + \delta X_o) - (\bar{X}_c + \delta X_c) \\ &= (\bar{X}_o - \bar{X}_c) + \underbrace{(\delta X_o - \delta X_c)}_{\delta X} \\ &= (k_o n_c - k_c n_o) dt + \delta X \end{aligned} \quad (15.16)$$

Dividendo per dt , otteniamo un'equazione di tipo Langevin:

$$\frac{dn_o}{dt} = k_o n_c - k_c n_o + \xi(t) \quad (15.17)$$

dove $\xi(t) = \frac{\delta X}{dt}$ è il termine di rumore.

- Il rumore ha media zero: $\langle \xi(t) \rangle = 0$
- Assumendo che gli eventi di apertura e chiusura siano non correlati (ovvero che il termine misto sia nullo), la varianza della fluttuazione totale in dt è la somma delle singole varianze:

$$\overline{(\delta X_o - \delta X_c)^2} \approx \overline{(\delta X_o)^2} + \overline{(\delta X_c)^2} = (k_o n_c + k_c n_o) dt \propto dt \quad (15.18)$$

Il termine di rumore $\xi(t)$ può essere approssimato come rumore bianco Gaussiano con correlazione:

$$\langle \xi(t) \xi(t') \rangle \approx (k_o n_c^{st} + k_c n_o^{st}) \delta(t - t') \quad (15.19)$$

dove n_c^{st}, n_o^{st} sono valori stazionari, assumendo che l'ampiezza del rumore non vari molto. Questo mostra che le fluttuazioni sono inerenti, e la loro magnitudine dipende dai rate e dal numero di canali in ciascuno stato. **Da qui in avanti continuiamo a considerare il modello senza il rumore.**

15.3 Modello a Due Stati per il legame del cGMP

Evidenze sperimentali: Il punto cruciale è che i rates k_o e k_c , e quindi la probabilità P_o , possono essere influenzate dalla concentrazione intracellulare di cGMP, denotata come $G = [\text{cGMP}]$. Esperimenti che misurano $|\delta i|$ (= il valore assoluto della differenza di corrente rispetto al valore minimo possibile) in funzione della concentrazione di cGMP (G) mostrano una **relazione sigmoidale**, ben descritta da un'equazione di Hill:

$$|\delta i|(G) = I_{max} \frac{G^n}{G^n + G_{1/2}^n} \quad (15.20)$$

Qui, I_{max} è la massima variazione di corrente (presumibilmente quando tutti i canali rilevanti sono influenzati al massimo), $G_{1/2}$ è la concentrazione alla quale l'effetto è metà-massimale, e n è il coefficiente di Hill. I fit sperimentali trovano: $n \approx 3$.

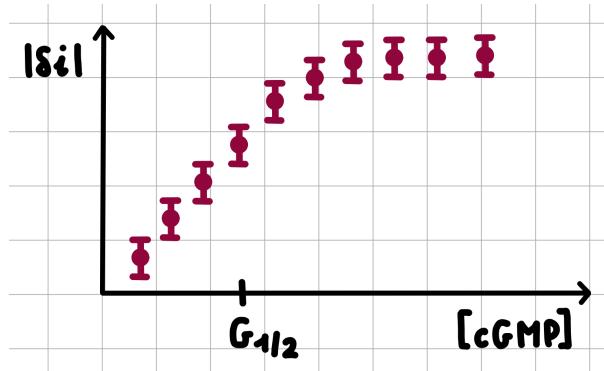


Figura 15.1: Andamento della corrente.

Questo comportamento tipo Hill suggerisce un legame cooperativo, reminiscenza di modelli usati nella chemiotassi (es. legame di CheY ai motori flagellari). Possiamo adattare il framework del modello a due stati.

Assumiamo:

- I canali ionici sono proteine con n siti di legame identici e indipendenti per il cGMP.
- Il canale può esistere in due conformazioni principali: Aperta (O) e Chiusa (C).
- L'affinità di legame del cGMP dipende dallo stato del canale (Aperto o Chiuso).
- L'energia libera di un canale dipende dal suo stato (O/C) e dal numero di molecole di cGMP legate (m).

Sia $F^s(m)$ l'energia libera di un canale nello stato $s \in \{O, C\}$ con $0 \leq m \leq n$ molecole di cGMP legate. L'energia libera dello stato aperto con m molecole di cGMP legate è:

$$F^o(m) = E^o - mF_b^o - m\mu[G] \quad (15.21)$$

dove:

- E^o : Energia del canale nello stato aperto senza cGMP legato.
- F_b^o : Energia di legame.

- $\mu(G)$: Potenziale chimico del cGMP nella soluzione, legato alla concentrazione G .

Assumiamo che il legame sia più favorevole nello stato aperto: $F_b^o > F_b^c$ La probabilità di trovare il canale nello stato aperto con m siti occupati segue la statistica di Boltzmann:

$$P^o(m) = \frac{1}{Z} \binom{n}{m} e^{-\beta F^o(m)} \quad (\text{dove } \beta = 1/k_B T) \quad (15.22)$$

dove Z è la funzione di partizione. La probabilità che il canale sia nello stato aperto, indipendentemente da quanti cGMP siano legati, è $P_o = \sum_{m=0}^n P^o(m)$. Calcolando la somma si ottiene:

$$P_o = \frac{Z_s}{Z_s + Z_c} \quad (15.23)$$

dove Z_s è la funzione di partizione per lo stato s :

$$Z_s = \sum_{m=0}^n \binom{n}{m} e^{-\beta F^s(m)} \quad (15.24)$$

$$\begin{aligned} &= e^{-\beta E^s} \sum_{m=0}^n \binom{n}{m} (e^{\beta F_b^s + \beta \mu(G)})^m \\ &= e^{-\beta E^s} (1 + e^{\beta(F_b^s + \mu(G))})^n \end{aligned} \quad (15.25)$$

Definiamo la costante di dissociazione K_s tale che:

$$G/K_s = e^{\beta(F_b^s + \mu(G))} \quad (15.26)$$

Un K_s inferiore significa affinità maggiore. Poiché il legame è più favorevole nello stato aperto, ci aspettiamo $K_o < K_c$.

$$Z_s = e^{-\beta E^s} \left(1 + \frac{G}{K_s}\right)^n \quad (15.27)$$

Quindi, la probabilità di essere aperto è:

$$P_o(G) = \frac{e^{-\beta E^o} (1 + G/K_o)^n}{e^{-\beta E^o} (1 + G/K_o)^n + e^{-\beta E^c} (1 + G/K_c)^n} \quad (15.28)$$

Se $E^o = E^c$, la probabilità che il canale sia aperto è:

$$P^o(G) = \frac{\left(1 + \frac{G}{K_o}\right)^n}{\left(1 + \frac{G}{K_o}\right)^n + \left(1 + \frac{G}{K_c}\right)^n} \quad (15.29)$$

Siano n_o il numero di canali aperti, n_c il numero di canali chiusi e N_{ch} il numero totale di canali, allora si ha:

$$n_o = N_{ch} P^o(G) = N_{ch} \frac{\left(1 + \frac{G}{K_o}\right)^n}{\left(1 + \frac{G}{K_o}\right)^n + \left(1 + \frac{G}{K_c}\right)^n} \quad (15.30)$$

Ricaviamo la relazione per la corrente:

$$I = i_1 \cdot n_o = i_1 N_{ch} \frac{\left(1 + \frac{G}{K_o}\right)^n}{\left(1 + \frac{G}{K_o}\right)^n + \left(1 + \frac{G}{K_c}\right)^n} \quad (15.31)$$

Consideriamo il regime in cui $K_o \ll G \ll K_c$.

- $G/K_c \ll 1 \implies (1 + G/K_c)^n \approx 1^n = 1$
- $G/K_o \gg 1 \implies (1 + G/K_o)^n \approx (G/K_o)^n$

Sostituendo nella (15.31) si ha:

$$I(G) \approx i_1 N_{ch} \frac{G^n}{G^n + K_o^n} \quad (15.32)$$

Questa forma corrisponde all'equazione di Hill sperimentale se identifichiamo la concentrazione metà-massimale $G_{1/2}$ con la costante di dissociazione K_o . Quindi, il modello suggerisce che il coefficiente di Hill $n = 3$ corrisponda al numero di siti di legame del cGMP sul canale ionico.

15.4 Modellizzazione del Segnale e del Rumore

La fotorecezione inizia nei fotorecettori (ovvero i bastoncelli), che sono il primo strato di cellule ad elaborare il segnale luminoso. L'arrivo di fotoni modifica la corrente di membrana di queste cellule. I fotorecettori sono connessi tramite sinapsi alle **cellule bipolari**, un secondo strato di cellule. Ogni cellula bipolare riceve segnali (correnti) da un certo numero di fotorecettori.

Il problema è capire cosa succede a livello della cellula bipolare, in relazione al rapporto segnale/rumore. La corrente i_k proveniente dal k -esimo fotorecettore è un **segnale rumoroso**. Questo rumore è dovuto a fluttuazioni intrinseche, anche in assenza di luce, e all'assorbimento stocastico dei fotoni.

La corrente i_k di un singolo fotorecettore può essere modellata come:

$$i_k = i_1 n_k + \xi_k \quad (15.33)$$

dove n_k è il numero di fotoni assorbiti dal k -esimo fotorecettore, $i_1 \approx 1 \text{ pA}$ è la corrente media per singolo fotone assorbito, e ξ_k rappresenta il rumore. Abbiamo visto che la distribuzione di i_k può essere approssimata da una Gaussiana:

$$P(i_k | n_k) \sim \frac{\exp\left(-\frac{(i_k - n_k i_1)^2}{2\sigma^2}\right)}{\mathcal{N}} \quad (15.34)$$

Inizialmente avevamo considerato σ^2 dipendente da n_k , ma per semplicità possiamo assumere che la varianza σ^2 sia costante, circa $(0.1 \text{ pA})^2$. Consideriamo due possibili scenari per l'input I_{input} alla cellula bipolare:

1. **Scenario A (Somma Lineare):** L'input è semplicemente la somma delle correnti provenienti dai fotorecettori connessi:

$$I_{input} = \sum_{k=1}^N i_k \quad (15.35)$$

dove N è il numero totale di fotorecettori connessi. In questo caso, la cellula bipolare applicherebbe un filtro successivo per "pulire" il segnale.

2. **Scenario B (Filtraggio Pre-Sinaptico):** L'input è già una funzione non lineare $f(\{i_k\})$ delle correnti, implicando che un qualche tipo di filtraggio avvenga già a livello sinaptico.

Somma Lineare

Se l'input fosse la somma lineare delle correnti:

$$\begin{aligned} I_{input} &= \sum_{k=1}^N i_k \\ &= \sum_{k=1}^N (i_1 n_k + \xi_k) \\ &= i_1 \sum_{k=1}^N n_k + \sum_{k=1}^N \xi_k \end{aligned} \quad (15.36)$$

$$I_{input} = i_1 N_{TOT} + \Xi \quad (15.37)$$

dove $N_{TOT} = \sum_k n_k$ è il numero totale di fotoni assorbiti dalla retina connessa alla cellula bipolare, e $\Xi = \sum_k \xi_k$ è il rumore totale. Il termine $i_1 N_{TOT}$ è il segnale che vorremmo trasmettere. Il termine di rumore Ξ è la somma di N variabili casuali. Per il teorema del limite centrale, se le ξ_k sono indipendenti e identicamente distribuite con media zero e varianza σ^2 , allora Ξ avrà media zero e varianza $N\sigma^2$. La deviazione standard del rumore Ξ è quindi $\sqrt{N}\sigma$. Sappiamo che $\sigma \approx 0.1 \text{ pA}$. Il numero N di bastoncelli connessi a una cellula bipolare è dell'ordine di $N \approx 500$ (per salamandra) o $N \approx 1000$ (per mammiferi). Calcoliamo l'ordine di grandezza del rumore:

$$\sqrt{\langle \Xi^2 \rangle} = \sqrt{N}\sigma \approx \sqrt{500} \times 0.1 \text{ pA} \approx 22.3 \times 0.1 \text{ pA} \approx 2.2 \text{ pA} \quad (15.38)$$

Il segnale $i_1 N_{TOT}$ per bassa intensità luminosa (pochi fotoni assorbiti, N_{TOT} piccolo, es. 1-5) è dell'ordine di pochi i_1 . Se $i_1 \approx 1 \text{ pA}$, il segnale è di pochi pA. Per bassa intensità luminosa, quindi, il rumore Ξ (ordine di $\sim 2 - 3 \text{ pA}$) è dello stesso ordine di grandezza del segnale $i_1 N_{TOT}$. **Se la cellula bipolare semplicemente sommasse le correnti, farebbe un pessimo lavoro nel distinguere il segnale dal rumore.** Lo scenario A non è efficiente. Deve esserci un meccanismo di filtraggio non lineare (Scenario B).

Ricerca del Filtro Ottimale

Vogliamo trovare il filtro ottimale $n_{ext}(\{i_k\})$ che, date le correnti $\{i_k\}$, fornisca la migliore stima del numero totale di fotoni assorbiti $N_{TOT} = \sum_k n_k$. Il filtro ottimale minimizza l'errore quadratico medio:

$$\epsilon = \langle [N_{TOT} - n_{ext}(\{i_k\})]^2 \rangle \quad (15.39)$$

L'operazione di media $\langle \dots \rangle$ è necessaria perché sia N_{TOT} (variabile di Poisson) sia le correnti i_k (a causa del rumore ξ_k) sono variabili casuali. La media va fatta rispetto alla distribuzione di probabilità congiunta $P(\{i_k\}, N_{TOT})$.

$$\epsilon = \sum_{N_{TOT}=0}^{\infty} \int \prod_k di_k P(\{i_k\}, N_{TOT}) (N_{TOT} - n_{ext}(\{i_k\}))^2 \quad (15.40)$$

Per minimizzare ϵ , calcoliamo la derivata funzionale rispetto a n_{ext} e la poniamo uguale a zero:

$$\frac{\delta \epsilon [n_{ext}(\{i_k\})]}{\delta n_{ext}(\{i_k\})} = 0 \quad (15.41)$$

Regole della derivata funzionale: La derivata funzionale generalizza il concetto di derivata a funzionali (funzioni di funzioni). Intuitivamente, si considera come il valore del funzionale ϵ cambia a seguito di una piccola variazione della funzione n_{ext} in un punto specifico (o per un set di correnti $\{i_k\}$), mantenendo il resto della funzione invariato. Discretizzando l'integrale in Eq. (15.40) in una somma su piccoli intervalli delle correnti $\{i_k\}$, la derivata funzionale si riduce a una derivata parziale rispetto al valore di n_{ext} in un dato "punto" $\{i_k\}$.

$$G[f(s)] = \int dx' A(x') B[f(x')]$$

Discretizzando:

$$G[f(s)] = \sum_a A(x'_a) B[f(x'_a)] \frac{\delta G}{\delta f(x)} = \frac{\delta}{\delta f(x)} (\sum_a A(x'_a) B[f(x'_a)]) = A(x) \frac{\delta B}{\delta f(x)}$$

Identifichiamo:

$$\begin{aligned} P(\{i_k\}, N_{TOT}) &= A(x) \\ (N_{TOT} - n_{ext}(\{i_k\}))^2 &= B[f(x'_a)] \\ n_{ext}(\{i_k\}) &= f(x'_a) \end{aligned}$$

e usiamo le regole della derivata funzionale:

$$\frac{\delta \epsilon}{\delta n_{ext}(\{i_k\})} = \sum_{N_{TOT}=0}^{\infty} P(\{i_k\}, N_{TOT}) \cdot 2(N_{TOT} - n_{ext}(\{i_k\})) \cdot (-1) = 0 \quad (15.42)$$

$$\sum_{N_{TOT}} N_{TOT} P(\{i_k\}, N_{TOT}) = \sum_{N_{TOT}} P(\{i_k\}, N_{TOT}) n_{ext}^{opt}(\{i_k\}) \quad (15.43)$$

Notando che $\sum_{N_{TOT}} P(\{i_k\}, N_{TOT}) = P(\{i_k\})$ (probabilità marginale delle correnti), ottieniamo:

$$n_{ext}^{opt}(\{i_k\}) = \frac{\sum_{N_{TOT}} N_{TOT} P(\{i_k\}, N_{TOT})}{P(\{i_k\})} \quad (15.44)$$

Questa è l'espressione del filtro ottimale: è la media del numero totale di fotoni assorbiti, condizionata ai valori delle correnti misurate $\{i_k\}$. **Assumiamo che i fotorecettori funzionino indipendentemente.**

- L'assorbimento di fotoni n_k in ciascun fotorecettore è indipendente.
- La probabilità della corrente i_k dipende solo da n_k (numero di fotoni assorbiti da quel fotorecettore).

Allora la probabilità congiunta si fattorizza:

$$P(\{i_k\}) = \prod_k P(i_k) \quad (15.45)$$

Riscriviamo $P(\{i_k\}, N_{TOT})$ usando la relazione $N_{TOT} = \sum_k n_k$:

$$P(\{i_k\}, N_{TOT}) = \sum_{\{n_k\}} P(\{i_k\}, \{n_k\}) \delta \left(N_{TOT} - \sum_k n_k \right) \quad (15.46)$$

dove δ è la delta di Kronecker. Sostituendo nell'espressione del filtro ottimale:

$$n_{ext}^{opt}(\{i_k\}) = \frac{\sum_{N_{TOT}} N_{TOT} \sum_{\{n_k\}} P(\{i_k\}, \{n_k\}) \delta(N_{TOT} - \sum_k n_k)}{P(\{i_k\})} \quad (15.47)$$

Eseguendo la somma su N_{TOT} , la delta seleziona $N_{TOT} = \sum_k n_k$:

$$n_{ext}^{opt}(\{i_k\}) = \frac{\sum_{\{n_k\}} (\sum_j n_j) P(\{i_k\}, \{n_k\})}{P(\{i_k\})} \quad (15.48)$$

L'espressione per $n_{ext}^{opt}(\{i_k\})$ può essere semplificata sfruttando l'indipendenza dei fotorecettori. Usando la fattorizzazione $P(\{i_k\}, \{n_k\}) = \prod_k P(i_k, n_k)$ e $P(\{i_k\}) = \prod_l P(i_l)$:

$$n_{ext}^{opt}(\{i_k\}) = \frac{\sum_{\{n_k\}} (\sum_j n_j) \prod_k P(i_k, n_k)}{\prod_l P(i_l)} \quad (15.49)$$

Consideriamo la struttura della somma $\sum_{\{n_k\}} = \sum_{n_1=0}^{\infty} \sum_{n_2=0}^{\infty} \cdots \sum_{n_N=0}^{\infty}$.

$$n_{ext}^{opt}(\{i_k\}) = \frac{\sum_{n_1} \cdots \sum_{n_N} (n_1 + n_2 + \cdots + n_N) P(i_1, n_1) \dots P(i_N, n_N)}{P(i_1) \dots P(i_N)} \quad (15.50)$$

Analizziamo il termine con n_1 :

$$\frac{\sum_{n_1} \cdots \sum_{n_N} n_1 P(i_1, n_1) \dots P(i_N, n_N)}{P(i_1) \dots P(i_N)} \quad (15.51)$$

Le somme su n_2, \dots, n_N possono essere eseguite indipendentemente per ciascun fattore $P(i_j, n_j)$. Ricordando che la probabilità marginale $P(i_j)$ si ottiene sommando la probabilità congiunta $P(i_j, n_j)$ su tutti i possibili valori di n_j :

$$P(i_j) = \sum_{n_j=0}^{\infty} P(i_j, n_j) \quad (15.52)$$

Quindi per il termine contenente n_1 , le somme su n_2, \dots, n_N danno:

$$\begin{aligned} & \frac{\sum_{n_1} n_1 P(i_1, n_1) (\sum_{n_2} P(i_2, n_2)) \dots (\sum_{n_N} P(i_N, n_N))}{P(i_1) P(i_2) \dots P(i_N)} \\ &= \frac{\sum_{n_1} n_1 P(i_1, n_1) P(i_2) \dots P(i_N)}{P(i_1) P(i_2) \dots P(i_N)} = \frac{\sum_{n_1} n_1 P(i_1, n_1)}{P(i_1)} \end{aligned} \quad (15.53)$$

Ripetendo per tutti i termini n_j nella somma $\sum_j n_j$, otteniamo il risultato finale:

$$n_{ext}^{opt}(\{i_k\}) = \sum_{j=1}^N \frac{\sum_{n_j=0}^{\infty} n_j P(i_j, n_j)}{P(i_j)} \quad (15.54)$$

Il filtro ottimale è la somma dei filtri ottimali per ciascun singolo fotorecettore. Ogni termine della somma $\frac{\sum_{n_k} n_k P(i_k, n_k)}{P(i_k)}$ rappresenta la stima ottimale del numero di fotoni n_k assorbiti dal k -esimo fotorecettore, data la corrente i_k .