
BOLLETTINO

UNIONE MATEMATICA ITALIANA

Sezione A – La Matematica nella Società e nella Cultura

BARBARA MARTINUCCI

Processi stocastici a salti con applicazioni in biomatematica e problemi di affidabilità

*Bollettino dell'Unione Matematica Italiana, Serie 8, Vol. 9-A—La
Matematica nella Società e nella Cultura (2006), n.2 (Fascicolo
dedicato alle tesi di dottorato), p. 255–258.*

Unione Matematica Italiana

http://www.bdim.eu/item?id=BUMI_2006_8_9A_2_255_0

L'utilizzo e la stampa di questo documento digitale è consentito liberamente per motivi di ricerca e studio. Non è consentito l'utilizzo dello stesso per motivi commerciali. Tutte le copie di questo documento devono riportare questo avvertimento.

*Articolo digitalizzato nel quadro del programma
bdim (Biblioteca Digitale Italiana di Matematica)
SIMAI & UMI*

<http://www.bdim.eu/>

Processi stocastici a salti con applicazioni in biomatematica e problemi di affidabilità

BARBARA MARTINUCCI

Molteplici fenomeni appartenenti a diversi campi applicativi sono descritti in maniera appropriata da processi stocastici perturbati da salti che occorrono ad istanti aleatori, dove generalmente l'occorrenza dei salti è regolata da processi di conteggio, quale il processo di Poisson. Si tratta di modelli stocastici ampiamente adoperati in biomatematica, nella teoria dell'affidabilità, in matematica finanziaria, ecc.

Processi stocastici di soli salti si incontrano ad esempio nel contesto della teoria dell'affidabilità per la descrizione del livello di degradazione di dispositivi operanti in ambiente aleatorio. Le pubblicazioni in cui sono trattati questi processi si affiancano ai numerosi articoli in cui lo stato di dispositivi viene descritto da un processo di Wiener [2].

Nel campo biologico processi stocastici con salti intervengono nella descrizione del fenomeno di dispersione di cellule ed organismi e della risposta tattica dei microrganismi a stimoli esterni, nella modellizzazione del movimento di gruppi di cellule interagenti e nella rappresentazione dell'interazione tra popolazioni di cellule infette e cellule del sistema immunitario. Tuttavia è soprattutto nell'ambito della modellizzazione neuronale che tali processi sono frequentemente adoperati fin da quando Stein nel 1965 descrisse il potenziale di membrana della cellula neuronale come un processo stocastico unidimensionale, soluzione di un'equazione differenziale stocastica coinvolgente processi di Poisson indipendenti caratterizzati da differenti parametri. A causa delle numerose difficoltà analitiche presentate da tale modello, esso viene attualmente sostituito da processi diffusivi con proprietà statistiche analoghe.

Il presente lavoro di tesi nasce dall'idea di fare uso di processi stocastici con salti per la descrizione di specifici fenomeni biologici e situazioni di degradazione di dispositivi. I modelli elaborati forniscono una descrizione di detti fenomeni in sostanziale accordo con vari risultati sperimentali, tuttavia il loro carattere generale li rende suscettibili di applicazioni anche in contesti diversi da quelli in cui sono scaturiti. I fenomeni descritti mediante tali processi sono l'interazione delle proteine di miosina ed actina (Capitolo 1), la dinamica di una semplice rete neuronale (Capitolo 2) e la degradazione di un dispositivo in presenza di riparazioni e catastrofi (Capitolo 3).

1. – Processi di diffusione con salti aleatori per la dinamica del sistema actina-miosina.

L'actomiosina è un complesso proteico costituito dall'interazione delle proteine di actina e di miosina coinvolto nel processo di contrazione muscolare. La teoria comunemente accettata circa il meccanismo della contrazione muscolare prevede che il movimento della testa di miosina lungo il filamento di actina consista in un singolo passo di circa 6 nm di lunghezza. Ogni ciclo di legame con l'actina e relativo movimento della miosina richiede l'idrolisi di una singola molecola di *ATP*. Avvalendosi di tecnologie altamente innovative e sofisticate, come la marcatura fluorescente e le sonde a scansione, il biofisico giapponese Toshio Yanagida ed i suoi collaboratori hanno proposto una nuova spiegazione del meccanismo di contrazione muscolare [4]. Negli esperimenti effettuati hanno osservato che il movimento della miosina lungo il filamento di actina avviene mediante passi multipli, ognuno di lunghezza pari a circa $5,5\text{ nm}$. Gruppi di passi (da 2 a 5) occorrono in successione producendo uno spostamento complessivo di circa $11 \div 30\text{ nm}$ durante un singolo ciclo di idrolisi di *ATP*. I passi sono diretti principalmente in un verso, mentre solo una piccola percentuale di essi avviene nel verso opposto.

Partendo dai risultati sperimentali di Yanagida e dei suoi collaboratori è stato costruito un modello stocastico per la descrizione dello spostamento della testa di miosina lungo il filamento di actina durante la fase di risalita, ossia nell'intervallo di tempo che ha inizio con l'idrolisi di *ATP* e termina con il rilascio del fosfato inorganico P_i . Poiché la miosina si trova immersa in un fluido ed è quindi soggetta a forze microscopiche provenienti dal moto termico delle molecole del fluido, il modello ipotizzato $X(t)$ consiste in un moto browniano $B(t)$ perturbato da salti di ampiezza Y_i aleatoria che si presentano in accordo con un processo di Poisson $N(t)$. Si ha pertanto:

$$X(t) = x_0 + ct + \delta B(t) + \sum_{i=1}^{N(t)} Y_i, \quad t \geq 0.$$

L'ipotesi che alla base del movimento della miosina mediante passi multipli ci sia il rilascio graduale, sotto forma di "pacchetti", dell'energia derivante dall'idrolisi dell'*ATP*, e l'osservazione che non tutti i pacchetti energetici di *ATP* rilasciati si traducono in passi della miosina, ha motivato la scelta di una mistura di tre densità normali, di cui una di valore medio nullo, per la distribuzione dell'ampiezza aleatoria dei salti Y_i .

Oltre alla densità di transizione del processo $X(t)$, risultata multimodale con picchi in corrispondenza dei multipli del valore medio delle distribuzioni dell'ampiezza dei salti, nella tesi sono stati studiati anche i principali momenti di $X(t)$ e le loro proprietà di monotonia al variare dei parametri coinvolti.

La durata della fase di risalita è stata descritta come tempo di primo passaggio di una passeggiata aleatoria randomizzata attraverso una soglia aleatoria S distribuita secondo legge di Poisson scalata. Sono state infine calcolate la durata media della risalita,

risultata coincidere con il prodotto del numero medio di passi netti per il tasso medio di passi netti, e la posizione media della miosina al termine della risalita, interpretabile come prodotto della durata media della risalita per la velocità media della miosina.

2. – Processi stocastici con salti costanti per la descrizione dell'interazione tra due unità neuronali.

L'evoluzione del potenziale di membrana di una rete neurale costituita da due cellule nervose che interagiscono secondo un modello "trasmettitore-ricevente", ossia mediante una connessione unidirezionale dal primo al secondo neurone, è stata descritta mediante un sistema di equazioni differenziali stocastiche. Per le variazioni del potenziale di membrana di ciascuna unità neuronale sussiste l'equazione di Stein, con l'ipotesi aggiuntiva che gli spari del neurone trasmettitore costituiscono uno stimolo ulteriore per il neurone ricevente:

$$\begin{cases} dX_1(t) = -\frac{1}{\tau} X_1(t) dt + a dN_1^+(t) - \beta dN_1^-(t), \\ dX_2(t) = -\frac{1}{\tau} X_2(t) dt + a dN_2^+(t) - \beta dN_2^-(t) + \gamma dM(t). \end{cases}$$

Precisamente, lo sparo del neurone trasmettitore produce un salto di ampiezza costante del potenziale di membrana del neurone ricevente, la cui ampiezza γ è positiva o negativa a seconda della natura eccitatoria o inibitoria del neurone trasmettitore. Quando il potenziale di membrana della cellula neuronale raggiunge la soglia di sparo viene generato il potenziale d'azione ed ha inizio un periodo di refrattarietà di durata costante. Al termine di questo il valore del potenziale di membrana viene ristabilito in accordo con una densità di probabilità normale troncata così da tener conto delle fluttuazioni spontanee del potenziale di membrana in seguito alla generazione degli spari.

L'analisi dell'interazione tra le due unità neuronali, elaborata facendo uso anche di tecniche di simulazione, ha reso possibile una completa indagine statistica sulla dipendenza dei tempi di sparo dai parametri che caratterizzano il modello ed in particolare da γ , parametro che rappresenta l'interazione tra le due unità neuronali. Un primo studio ha riguardato i tempi di intersparo (ISI) del neurone ricevente, di cui si sono ottenute stime delle densità per varie scelte di γ . È stato poi studiato l'effetto simultaneo dell'ampiezza dei salti γ e della refrattarietà sui principali indici statistici (media, deviazione standard e coefficiente di variazione).

Il modello stocastico descritto è stato poi modificato introducendo le ipotesi che gli stimoli esterni eccitatori raggiungano il neurone trasmettitore secondo una modalità alterna e che gli impulsi eccitatori diretti al neurone ricevente pervengano con tasso costante. Va richiamato che l'effetto di uno stimolo periodico sull'attività di sparo di una rete neurale è stato oggetto di numerosi recenti lavori: la presenza di stimoli eccitatori periodici si presta infatti a descrivere l'attività oscillatoria riscontrata in alcune popolazioni neuronali. È stato considerato il caso in cui il tasso di

arrivo degli impulsi eccitatori diretti al neurone trasmettitore assume due differenti valori per ogni periodo T . Questa particolare ipotesi trova motivazione nella necessità di studiare fenomeni relativi ad input periodici ed alternati. Adattando alle nuove ipotesi la procedura simulativa si sono ricavate stime di densità ed altre utili statistiche dei tempi di sparo dei due neuroni in corrispondenza di varie scelte di γ . Al fine di ricercare un'eventuale sincronizzazione dell'attività dei due neuroni è stata infine studiata la variabile "tempo di reazione" definita come l'intervallo di tempo tra uno sparo del neurone trasmettitore ed il successivo sparo del neurone ricevente, nel caso in cui ciò avvenga.

3. – Processi di diffusione con salti in un modello di degradazione con riparazioni e catastrofi.

È stato formulato un modello di degradazione di un dispositivo basato su un processo di diffusione $X(t)$ caratterizzato dalla presenza di catastrofi e di riparazioni descritte rispettivamente da salti in basso ed in alto, che si verificano in accordo con un processo di rinnovo. Lo studio è stato principalmente incentrato sul tempo di guasto del dispositivo, descritto come tempo di primo passaggio di $X(t)$ attraverso una soglia costante. Sono ottenuti alcuni risultati relativi al tempo di guasto nell'ipotesi che il tempo della prima catastrofe abbia distribuzione esponenziale. Questi risultati vengono specificati nel caso in cui le riparazioni si verificano in accordo con un processo di Poisson e la qualità del dispositivo è descritta da un processo di Wiener con termine di deriva negativo. Sono state infine ottenute media e varianza del tempo di guasto del dispositivo, di cui si sono studiate alcune proprietà di monotonia.

BIBLIOGRAFIA

- [1] BUONOCORE A., DI CRESCENZO A., MARTINUCCI B. e RICCIARDI L.M., *A stochastic model for the stepwise motion in actomyosin dynamics*, Scientiae Mathematicae Japonicae, **58** (2003), 245-254.
- [2] DI CRESCENZO A. e RICCIARDI L.M., *Comparing Failure Times via Diffusion Models and Likelihood Ratio Ordering*, IEICE Transactions on Fundamentals of Electronics, Communications and Computer Sciences, **E79-A(9)** (1996), 1429-1432.
- [3] DI CRESCENZO A., MARTINUCCI B. e PIROZZI E., *On the dynamics of a pair of coupled neurons subject to alternating input rates*, BioSystems, **79** (2005), 109-116.
- [4] KITAMURA K., TOKUNAGA M., IWANE A.H. e YANAGIDA T., *A single myosin head moves along an actin filament with regular steps of 5.3 nanometres*, Nature, **397** (1999), 129-134.

Dipartimento di Matematica e Applicazioni, Università di Napoli Federico II
 e-mail: barbara.martinucci@dma.unina.it
 Dottorato in Matematica Applicata e Informatica
 (sede amministrativa: Università di Napoli Federico II) - Ciclo XVI
 Direttori di ricerca: Prof. L.M. Ricciardi, Università di Napoli Federico II
 e Prof. A. Di Crescenzo, Università degli Studi di Salerno