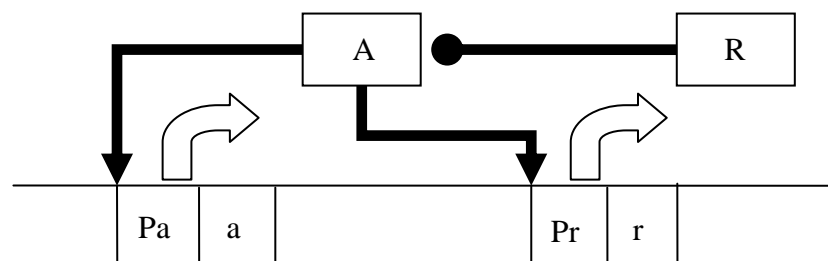


PROGETTO 8 ODE

Circuito di regolazione della trascrizione con feedback positivo e negativo

Il meccanismo che regola la quantità di proteina prodotta durante la sintesi proteica prende il nome di *circuito di regolazione della trascrizione*. Nel DNA, a monte dei geni, è presente una regione detta promotore, che indica il punto esatto in cui deve iniziare e terminare la trascrizione. L'RNA polimerasi si lega a valle del promotore ed inizia a creare una copia del gene che prende il nome di trascritto. Questo, all'interno dei ribosomi, viene poi tradotto in una proteina, la cui quantità è controllata da un modulo di regolazione della trascrizione. Tale regolazione può essere di due tipi: diretta, attraverso gli attivatori e i repressori, oppure indiretta, attraverso l'uso di induttori o inibitori. Essendo tutte queste molecole presenti all'interno della cellula, esisteranno dei geni che codificano per esse, su cui si può agire per una ulteriore regolazione. In questo caso si è preso in considerazione un circuito genetico in cui attivatore e repressore sono legati fra loro attraverso una doppia retroazione: una positiva per amplificarne la quantità ed una negativa per mantenere stabile il sistema. Questo comporterà l'oscillazione delle concentrazioni di attivatore e repressore all'interno della cellula. A partire dallo schema biologico:



e dalle reazioni chimiche che regolano le relazioni fra le varie specie presenti, è possibile scrivere un sistema di 4 equazioni differenziali che descrivono l'andamento nel tempo delle concentrazioni dei trascritti **a** ed **r** e di attivatore **A** e repressore **R**.

$$\begin{cases} \frac{da}{dt} = k_1 + \frac{k_2 A^n}{K_a^n + A^n} - k_8 a \\ \frac{dr}{dt} = k_1 + \frac{k_2 A^p}{K_r^p + A^p} - k_9 r \\ \frac{dA}{dt} = k_5 a - k_7 AR - k_{10} A \\ \frac{dR}{dt} = k_6 r - k_{11} R \end{cases}$$

Ipotizzando che le dinamiche dei trascritti siano molto più veloci rispetto a quelle delle proteine, si possono considerare all'equilibrio e dunque si riscrive il sistema nelle sole due incognite A ed R:

$$\begin{cases} \frac{dA}{dt} = \alpha_a + \frac{\beta_a A^n}{K_a^n + A^n} - \delta AR - \lambda_a A \\ \frac{dR}{dt} = \alpha_r + \frac{\beta_r A^p}{K_r^p + A^p} - \lambda_r R \end{cases}$$

Questa è il sistema di 2 equazioni ODE di primo grado che si vuole risolvere, imponendo come condizioni iniziali entrambe le concentrazioni nulle:

```
alfa_a=0.00875;
alfa_r=0.025;
beta_a=7.5;
beta_r=2.5;
delta=4.10^(-8); lambda_a=10^(-4);
lambda_r=10^(-4);
Ka=0.2*2.5*10^4; % costanti di Michaelis Menten
Kr=0.14*2.5*10^4;
p=5
n=2
```

avendo impostato le condizioni iniziali nulle per entrambe le concentrazioni

$$\begin{cases} A(0) = 0 \\ R(0) = 0 \end{cases}$$

La simulazione segue un tempo di 10^5 (la durata biologica del processo è dell'ordine delle ore) e si dovrebbe comportare come segue.

Inizialmente si osserva un aumento molto veloce dell'attivatore perché il feedback positivo produce un effetto di amplificazione. Intanto A dà luogo anche alla sintesi di R, perché ne controlla il promotore, quindi anche R inizia ad aumentare, seppur lentamente. Quando poi la concentrazione di repressore inizia a divenire consistente, si vede l'effetto del feedback negativo, per cui R va ad inibire A che non può catalizzare la sintesi di se stesso e dunque la concentrazione di attivatore torna a diminuire.