Laurea in Scienze e Tecnologie Biomolecolari, anno accademico 2014/15
Corso di Matematica e Statistica I

Lezione 18. 10 Novembre 2014

1 ora *(Modelli compartimentali. Datazione Torio-Uranio)*

Lezione 19. 13 Novembre 2014

2 ore *(L'equazione logistica)*

Lezione 20. 19 Novembre 2014

2 ore *(Epidemie tipo SIS. Equazioni di tipo Bernoulli)*

La teoria delle equazioni differenziali è uno strumento fondamentale per la modellizzazione dei fenomeni e già al livello dell'equazione lineare che abbiamo studiato è possibile illustrarne l'uso in casi significativi. Qui di seguito ci occuperemo di alcuni problemi che rendono conto di ciò che si può ottenere.

Modelli compartimentali

Cosa si intenda per *compartimento* può essere chiarito meglio attraverso gli esempi che svolgeremo in seguito, visto che si tratta di un concetto da precisare a seconda del contesto. Diciamo comunque che un compartimento è identificato da una particolare sostanza di interesse metabolico o farmacologico, dalla sua collocazione all'interno di un organismo biologico, da alcuni parametri di interesse come quelli che regolano l'entrata e l'uscita della sostanza dall'area rappresentata dal compartimento stesso. Si può trattare di una sostanza propria dell'organismo in questione, presente in uno o più organi; oppure di una sostanza che, a priori estranea all'organismo, viene immessa per studiarne gli effetti (ad esempio un farmaco).

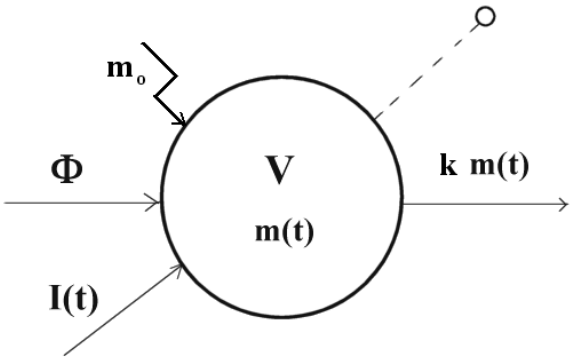

Figura 1: Il singolo compartimento

Un tipico compartimento è rappresentato graficamente in Figura 1 dove sono indicati i parametri che lo caratterizzano e descrivono e quantificano la situazione sperimentale. In particolare abbiamo

$m(t)$	=	*massa della sostanza sotto osservazione presente al tempo t*
V	=	*volume del compartimento*
ϕ	=	*flusso di sostanza in entrata = quantità di sostanza che entra nel compartimento, nell'unità di tempo*
k	=	*costante di clearance = tasso di uscita della sostanza dal compartimento*
m_0	=	*quantità di sostanza immessa come dato iniziale all'inizio dell'esperimento (bolo)*
$I(t)$	=	*flusso di infusione = massa di sostanza infusa nell'unità di tempo*

Nella figura le frecce indicano la direzione di passaggio della sostanza (in entrata o in uscita) e la linea tratteggiata simboleggia infine l'accessibilità del compartimento. La costante k quantifica la quantità di sostanza in uscita in quanto il termine

$$k\ m(t)$$

misura appunto il flusso uscente, ossia la massa di sostanza uscente nell'unità di tempo.

Lo schema appena descritto può ad esempio essere applicato allo studio della presenza di un farmaco nel plasma. In tal caso il compartimento è infatti accessibile e, poiché l'entrata del farmaco avviene solo per somministrazione (con una dose iniziale o per infusione continua), sarà

$$\phi = 0,$$

e la presenza del farmaco è regolata dall'equazione

$$\begin{cases} \dfrac{dm}{dt} = -k\ m(t) + I(t) \\ m(0) = m_o \end{cases} \tag{1}$$

La soluzione del problema (1) è data da

$$m(t) = m_0 e^{-kt} + \int_0^t e^{-k(t-s)} I(s) ds \tag{2}$$

che fornisce uno strumento per l'analisi compartimento perché, confrontando la (2) con i dati misurati in diversi esperimenti se ne possono identificare i vari parametri sconosciuti a priori.

Nei vari casi che possiamo considerare, le modalità di somministrazione della sostanza nel compartimento sono diverse. Infatti si può

i) somministrare un unico *bolo*

$$m_0 > 0, \quad I(t) \equiv 0$$

ii) non somministrare il bolo ed effettuare un'infusione costante

$$m_0 = 0, \quad I(t) \equiv I_0 > 0$$

iii) somministrare un bolo ed effettuare una infusione costante

$$m_0 > 0, \quad I(t) \equiv I_0 > 0.$$

Poi, per ciò che riquarda la misura della sostanza presente, si compiono misure di *concentrazione*, per cui la quantità che si misura nel tempo è

$$c(t) = \frac{m(t)}{V},$$

Consideriamo anzitutto il caso semplice di un farmaco somministrato con il procedimento $i)$ ed esaminiamo i risultati ottenibili misurando la concentrazione a vari istanti. Il set di dati $\{(t_i, c_i)\}$ così ottenuti andrà confrontato con la curva teorica

$$c(t) = \frac{m_0}{V} e^{-kt} \tag{3}$$

che è una curva esponenziale, per cui ci aspettiamo che i dati stessi, in scala semilogaritmica $\{(t_i, \ln c_i)\}$ siano rappresentabili con la retta di regressione che ci fornisce una curva sperimentale di tipo esponenziale

$$c_{ex}(t) = Ae^{-\lambda t}, \tag{4}$$

dove A e λ provengono dal best fit. Il confronto di (4) con la curva teorica (3) fornisce

$$\frac{m_0}{V} = A, \quad k = \lambda.$$

Vediamo che in tal modo riusciamo a stimare il volume $V = \dfrac{m_0}{A}$ e la costante cinetica $k = \lambda$ che caratterizzano il compartimento di Figura 1 (con $\Phi = 0$).

Notiamo che nel caso dell'esperimento *ii*) di infusione costante, dalla (2) risulta invece

$$c(t) = \frac{I}{kV}\left(1 - e^{-kt}\right) \tag{5}$$

e ci si aspetta che le misure compiute mostrino che la concentrazione della sostanza si stabilizza nel tempo tanto da trovare lo stesso valore da una certa la misura in poi. Quindi, dopo avere atteso un tempo sufficientemente lungo, diciamo t_n, la corrispondente concentrazione c_n si può utilizzare per valutare il coefficiente che compare in (5) e stimare il prodotto

$$kV = \frac{I}{c_n} \ .$$

Quindi possiamo identificare la costante k ponendo

$$z(t) = \ln(c_n - c(t)) = kt$$

e procedendo ad un best fit dei corrispondenti dati

$$z_i = \ln(c_n - c_i).$$

Datazione Torio-Uranio

La datazione Torio-Uranio delle rocce si basa sul fatto che l'Uranio 234 decade in Torio 230 che a sua volta decade in altri elementi. Posto $t = 0$ il tempo di formazione della roccia e denotando con $U(t)$ e $T(t)$ rispettivamente la quantità di Uranio e di Torio presenti al tempo t (misurato in *anni*), abbiamo il seguente sistema di equazioni differenziali

$$\begin{cases} U'(t) = -aU(t) \\ T'(t) = aU(t) - bT(t) \end{cases} \tag{6}$$

a cui si associano le condizioni iniziali al tempo $t = 0$

$$U(0) = U_0, \quad T(0) = 0$$

La massa U_0 iniziale dell'Uranio ègeneralmente ignota , mentre considerazioni di tipo geologico supportano l'idea che al momento della formazione della roccia il Torio non fosse presente. Inoltre, le due *costanti di decadimento* a e b sono note

$$a \approx 5.9 \times 10^{-6}, \qquad b \approx 1.9 \times 10^{-5}$$

e misurate in $anni^{-1}$, per cui risulta

$$b > a \ .$$

Il sistema (6) si riconduce ad un'unica equazione per il Torio $T(t)$. Infatti, risolvendo la prima equazione si ottiene la funzione

$$U(t) = U_0 e^{-at} \ , \tag{7}$$

che, sostituita nella seconda, fornisce

$$T'(t) = -bT(t) + aU_0 e^{-at} \ .$$

Risolvendo quest'ultima equazione otteniamo infine:

$$T(t) = aU_0 e^{-bt} \int_0^t e^{(b-a)s} ds = \frac{aU_0}{b-a}\left(e^{-at} - e^{-bt}\right) \ . \tag{8}$$

Ovviamente, come potevamo aspettarci, entrambi gli elementi tendono all'estinzione

$$\lim_{t\to+\infty} U(t) = 0, \quad \lim_{t\to+\infty} T(t) = 0$$

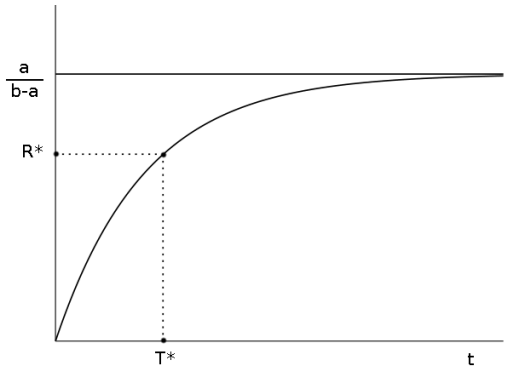

Figura 2: La datazione delle rocce tramite l'andamento del rapporto tra Torio $T(t)$ e Uranio $U(t)$ al variare del tempo passato dalla formazione della roccia. La misura sperimentale R^* del rapporto permette di trovare l'etè della roccia T^*.

ma a noi interessa l'andamento del rapporto

$$R(t) = \frac{T(t)}{U(t)} = \frac{a}{b-a}\left(1 - e^{-(b-a)t}\right) \ ,$$

rappresentato in Figura 2, che tende (crescendo) al valore $\dfrac{a}{b-a}$. Infatti, misurando al giorno d'oggi il rapporto tra la quantità di Torio e di Uranio presenti in una roccia possiamo risalire all'età della roccia stessa (vedi figura).

Meccanismi non-lineari: il modello logistico

Il modello di Malthus che abbiamo discusso in varie occasioni, espresso dall'equazione differenziale

$$N'(t) = \epsilon N(t)$$

descrive adeguatamente una situazione in cui le risorse sono sufficienti alla crescita e le condizioni di vita stabili, ma non riesce a rendere conto di fenomeni che intervengono quando gli individui di una

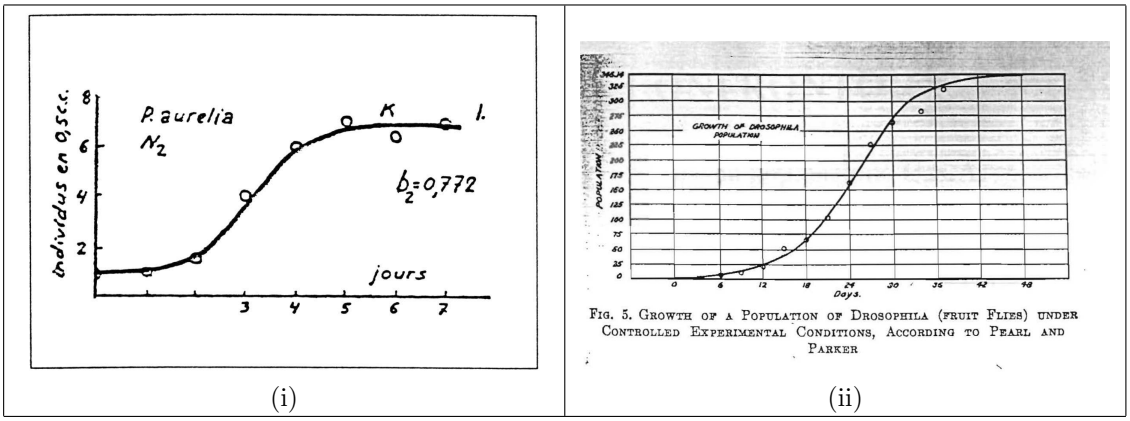

Figura 3: Crescita logistica delle popolazioni: (i) il paramecium aurelia ; (ii) La drosofila. Per quanto si tratti di organismi di diversa complessit, le curve della loro crescita sono dello stesso tipo

specie competono significativamente per le risorse, oppure inducono nell'ambiente cambiamenti che peggiorano le condizioni di vita. In un dischetto di coltura, ad esempio, l'osservazione della crescita produce curve del tipo mostrato in Figura 3-*(i)*, ma anche la crescita di una specie più complessa come la mosca della frutta (*drosofila melanogaster*) mostrata in Figura 3-*(ii)* segue un andamento simile.

Dobbiamo formulare un nuovo modello che riproduca questo andamento. A questo scopo modifichiamo il modello di Malthus inserendo nell'equazione un termine che produce una diminuzione

del tasso di crescita al crescere del numero di individui.

$$\begin{aligned} N'(t) &= \epsilon \left(1 - \frac{N(t)}{K}\right) N(t) \\ N(0) &= N_0 \end{aligned} \tag{9}$$

Nell'equazione il parametro ϵ ha il significato di tasso di crescita *intrinseco* che corrisponde al caso in cui la popolazione non affolla l'habitat (il numero di individui $N(t)$ è molto basso). Invece, il parametro K, detto *capacità portante*, rappresenta il massimo numero di individui sostenibile dalla popolazione. Infatti se $N(t)$ è maggiore di K la quantità tra parentesi è negativa, ciò che corrisponde a condizioni di vita insufficienti alla crescita.

L'equazione rientra in una classe di equazioni (*equazioni separabili*) risolubili in un modo analogo a quello usato per risolvere l'equazione del modello di Malthus . Dividendo infatti entrambi i membri della (9) si ottiene

$$\frac{K}{(K - N(t))\, N(t)} N'(t) = \epsilon$$

e dobbiamo trovare una primitiva $F(x)$ di

$$f(x) = \frac{K}{(K - x)\, x}$$

in modo che

$$\frac{d}{dt} F(N(t)) = \frac{K}{(K - N(t))\, N(t)} N'(t) = \epsilon \ . \tag{10}$$

Ora, per trovare $F(x)$, spezziamo $f(x)$ nel modo seguente[1]

$$f(x) = \frac{K}{(K - x)\, x} = \frac{1}{x} + \frac{1}{(K - x)} \tag{11}$$

per cui abbiamo

$$\int f(x) dx = \int \frac{dx}{x} + \int \frac{dx}{(K - x)} = \ln(|x|) - \ln(|K - x|) = \ln\left(\frac{|x|}{|K - x|}\right) + cost$$

e quindi, scegliendo

$$F(x) = \ln\left(\frac{|x|}{|K - x|}\right)$$

e integrando entrambi i membri di (10), abbiamo

$$\ln\left(\frac{|N(t)|}{|K - N(t)|}\right) = \ln\left(\frac{|N(0)|}{|K - N(0)|}\right) + \epsilon t$$

da cui

$$\frac{|N(t)|}{|K - N(t)|} = \frac{|N_0|}{|K - N_0|} e^{\epsilon t} \tag{12}$$

Con questa formula dovremmo essere in grado di ricavare l'espressione di $N(t)$ a partire da (quasi) ogni N_0. Anzitutto notiamo che l'equazione ha due *soluzioni stazionarie*

$$N(t) \equiv 0, \quad N(t) \equiv K \ ;$$

poi notiamo un principio fondamentale [2]

i grafici di due soluzioni diverse non possono incontrarsi

Questi due ingredienti ci garantiscono che (vedi Figura 4)

- se $N_0 > 0$ allora $N(t) > 0$,
- se $N_0 < K$ allora $N(t) < K$,

[1] Vedremo poi come si faccia ad ottenere questa espressione

[2] Si tratta di un principio di *unicità* che si applica ad equazioni come la (9)

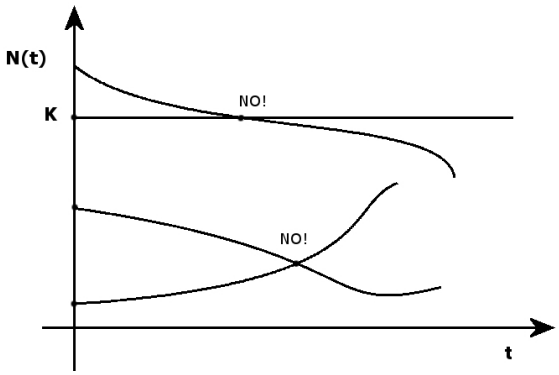

Figura 4: Il principio di unicità impedisce che le soluzioni si incrocino.

- se $N_0 > K$ allora $N(t) > K$

E allora, possiamo togliere i moduli nella (13) e risolvere per $N(t)$ ottenendo

$$N(t) = \frac{N_0\ K}{(K - N_0)e^{-\epsilon t} + N_0}, \tag{13}$$

dove abbiamo imposto la condizione iniziale $N(0) = N_0$. Notiamo che

- dato che $N_0 \geq 0$ risulta $N(t) \geq 0$. In particolare risulta sempre $N(t) > 0$ a meno che non sia $N_0 = 0$ nel qual caso si ha $N(t) \equiv 0$ che è una soluzione stazionaria (vedi sopra). Se $N_0 = K$ si ha l'altra soluzione stazionaria $N(t) \equiv K$. Queste due sono le uniche soluzioni costanti perché sono le uniche che annullano il secondo membro dell'equazione (9).

- Poiché
$$N'(t) = \frac{\epsilon(K - N_0)N_0 K e^{-\epsilon t}}{((K - N_0)e^{-\epsilon t} + N_0)^2}\ ,$$
la funzione $N(t)$ ècrescente quando $N_0 < K$, decrescente quando $N_0 > K$.

- In ogni caso
$$\lim_{t \to +\infty} N(t) = K.$$

In Figura 5 è riportato l'andamento della soluzione che è in buon accordo con i dati sperimentali.

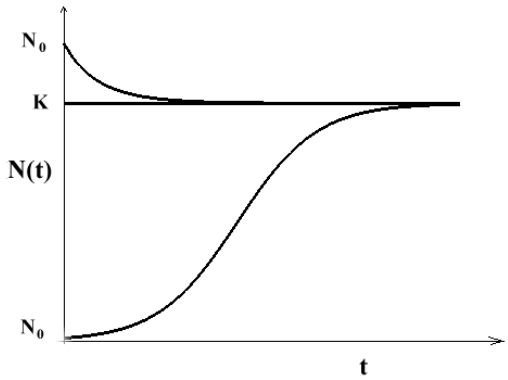

Figura 5: La soluzione dell'equazione (9) e la curva logistica da confrontare con i dati di Figura 3.

Come ottenere la (11)

La formula (11) si ottiene con un procedimento standard che permette di spezzare una funzione razionale nella somma di termini semplici. Nel nostro caso il denominatore della $f(x)$ è già fattorizzato in modo da mettere in evidenza gli zeri del denominatore. In generale nel caso generale di

una funzione di tipo

$$g(x) = \frac{1}{ax^2 + bx + c}$$

occorre anzitutto trovare gli zeri del denominatore in modo da rappresentarlo come

$$ax^2 + bx + c = a(x - \alpha_1)(x - \alpha_2)$$

poi si cercheranno le giuste costanti A e B in modo da avere

$$g(x) = \frac{1}{ax^2 + bx + c} = \frac{A}{x - \alpha_1} + \frac{B}{x - \alpha_2}$$

Nel caso della nostra $f(x)$ cercheremo dunque A e B in modo che

$$\frac{K}{(K - x)\,x} = \frac{A}{x} + \frac{B}{(K - x)}$$

Infatti, ricomponendo il membro a destra in un'unica frazione abbiamo

$$\frac{K}{(K - x)\,x} = \frac{(B - A)x + AK}{(K - x)\,x}$$

e per avere l'eguaglianza dobbiamo imporre

$$B - A = 0, \quad AK = 1$$

dunque

$$A = \frac{1}{K}, \quad B = A = \frac{1}{K}\ .$$

La diffusione di un'epidemia

Consideriamo ora una popolazione isolata in cui non si verifichino né nascite né morti e sia N il numero di individui della popolazione. Vogliamo studiare la propagazione di una malattia infettiva **non mortale** e **non immunizzante** quale ad esempio il raffreddore comune o la gonorrea.
Dividiamo la popolazione in due classi, gli **infettivi** (individui malati in grado di trasmettere il contagio) e i **suscettibili** (individui sani passibili di contagio), indicando rispettivamente con $I(t)$ e $S(t)$ il numero di individui appartenenti alle due classi al tempo t. Risulta ovviamente

$$S(t) + I(t) = N. \tag{14}$$

L'evoluzione dell'infezione è regolata dalle seguenti ipotesi:

i) *Nell'unità di tempo una frazione fissa r del numero degli incontri possibili risulta efficace per la trasmissione della malattia.*
ii) *Nell'unità di tempo una frazione fissa γ del numero di infettivi guarisce tornando ad essere suscettibile.*

I parametri r e γ si dicono rispettivamente **tasso di contagio** e **tasso di guarigione**. Così rSI rappresenta il numero di nuovi infetti nell'unità di tempo, mentre γI è il numero degli infetti che guarisce nell'unità di tempo. Ciò conduce all'equazione:

$$I'(t) = rS(t)I(t) - \gamma I(t)$$

Tenendo conto della (14) si ha

$$I'(t) = [(rN - \gamma) - rI(t)]I(t) = (rN - \gamma)\left(1 - \frac{r}{rN - \gamma}I(t)\right)I(t), \tag{15}$$

e prenderemo un numero di infetti iniziale $I(0) = I_0$ tale che:

$$0 \ < \ I_0 \ < \ N\ .$$

La (15) è dello stesso tipo dell'equazione logistica , con la differenza che ora il termine $(rN - \gamma)$ può essere negativo. Comunque si ha (cfr. (13))

$$I(t) = \frac{(rN - \gamma)I_0}{(rN - \gamma - rI_0)e^{(\gamma - rN)t} + rI_0}$$

da cui si conclude (vedi Figura 6)

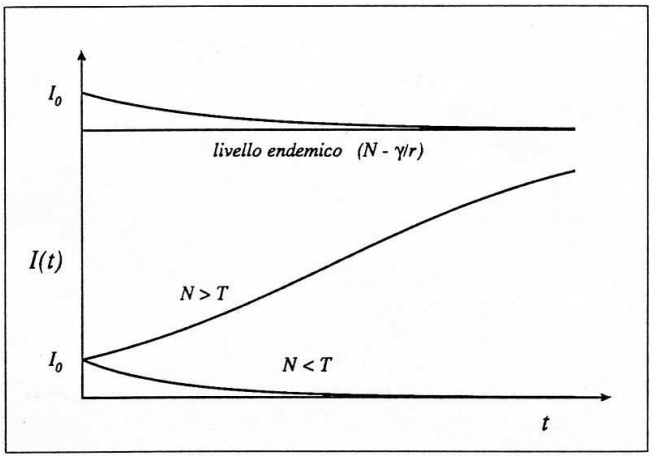

Figura 6: L'evoluzione dell'epidemia verso uno stato endemico

- Se $(rN - \gamma) < 0$ allora $I(t) \searrow 0$ *per* $t \to +\infty$
- Se $(rN - \gamma) > 0$ allora $I(t) \nearrow (N - \frac{\gamma}{r})$ *per* $t \to +\infty$

Esiste quindi una soglia $T = \gamma/r$, per la popolazione N al di sotto della quale la malattia si

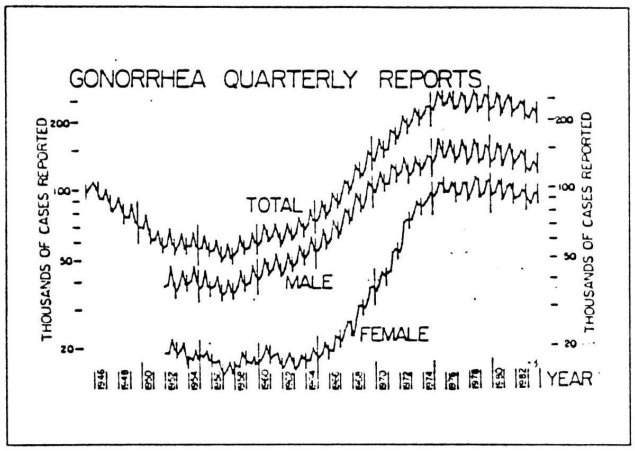

Figura 7: La gonorrea: USA 1946-1980

estingue, mentre altrimenti diviene endemica. In figura 7 sono riportati i dati dell'evoluzione della gonorrea, negli Stati Uniti, a partire dal 1946; le caratteristiche di questa malattia si inquadrano infatti in un modello tipo appena visto. C'è ovviamente da dire che il modello che abbiamo appena discusso, non è sufficientemente strutturato per essere utilizzato nell'analisi delle situazioni reali ma, tuttavia, costituisce un punto di partenza per l'elaborazione di strumenti più adeguati.

Equazioni di tipo Bernoulli

L'equazione logistica o quella del modello SIS che abbiamo visto nelle lezioni precedenti e risolto come equazioni separabili, rientra anche in una classe di equazioni dette *di tipo Bernoulli* che possono essere ricondotte al caso lineare.

Le equazioni di tipo Bernoulli sono della forma

$$y'(x) = a(x)y(x) + b(x)y^{\alpha}(x)$$

dove α è un numero reale positivo. Il trucco che permette la riduzione alla classe delle equazioni lineari consiste nel dividere l'equazione per $y^{\alpha}(x)$ ottenendo

$$y^{-\alpha}(x)y'(x) = a(x)y^{(1-\alpha)}(x) + b(x)$$

e, poiché a sinistra si riconosce (a meno di un fattore) la derivata della funzione $y^{(1-\alpha)}(x)$, che compare a secondo membro, possiamo adottare la trasformazione

$$u(x) = y^{(1-\alpha)}(x).$$

Usiamo questa idea nel caso dell'equazione a coefficienti costanti

$$y'(x) = ay(x) + by^2(x) \tag{16}$$

che, precisando i coefficienti a seconda dei casi, corrisponde alle equazioni viste. Notiamo che questa equazione ha anzitutto come soluzione la funzione costante

$$y(x) \equiv 0$$

e poi cerchiamo le altre soluzioni usando la trasformazione vista prima. Poniamo cioé

$$u(x) = \frac{1}{y(x)}$$

e cerchiamo l'equazione soddisfatta da $u(x)$. Abbiamo

$$u'(x) = -\frac{1}{y^2(x)}y'(x) = -au(x) - b,$$

che possiamo risolvere esplicitamente ottenendo

$$u(x) = \left(c + \frac{b}{a}\right)e^{-ax} - \frac{b}{a}\ ,$$

dove c èuna costante arbitraria che corrisponde al valore $u(0)$. Tornando poi alla $y(x)$ abbiamo

$$y(x) = \frac{a}{(ac+b)e^{-ax} - b}\ , \tag{17}$$

Questa èla forma della soluzione che abbiamo trovato per il modello logistico come si puòvedere sostituendo $a = \epsilon$ e $b = -\frac{\epsilon}{K}$.

Il vantaggio del metodo di Bernoulli consiste nel permettere la soluzione delle equazioni in cui i coefficienti dipendono da x e non possono essere trattati come equazioni separabili.

ESERCIZI

ESERCIZIO 20.1 Dopo aver iniettato nel plasma una dose $m_0 = 1$ mg di un determinato farmaco, si osservano le seguenti concentrazioni misurate in mg/ml ad intervalli regolari di 60 minuti:

$$1,63 \times 10^{-4} \quad 1,31 \times 10^{-4} \quad 1,02 \times 10^{-4} \quad 0,80 \times 10^{-4}\ .$$

Attraverso il fit di questi dati determinare il volume V del plasma e la costante k di clearance.

ESERCIZIO 20.2 Un secondo farmaco viene iniettato per infusione al tasso $I = 0.1$ mg/minuto. le prime misure di concentrazione (mg/ml) esequite ogni 10 minuti forniscono

$$0,19 \times 10^{-4} \quad 0,36 \times 10^{-4} \quad 0,52 \times 10^{-4} \quad 0,66 \times 10^{-4}$$

dopo 120 minuti la concentrazione si attesta sul valore di 2×10^{-4} mg/ml.
Attraverso il fit di questi dati determinare il volume V del plasma e la costante k di clearance.

ESERCIZIO 20.3 Risolvere l'equazione logistica (equazione (1) della lezione precedente) con il parametro malthusiano dipendente dal tempo nel modo seguente (periodicitàstagionale)

$$\epsilon(t) = 0.5 + \cos(2\pi t)$$

e la capacitàportante $K = 100$. Studiare la soluzione in funzione del tempo t.

ESERCIZIO 20.4 Considerate il caso di una malattia che non prevede guarigione ma tende a divenire cronica. Considerate cioé il modello giàvisto nel caso $\gamma = 0$. Quale sarebbe in questo caso il comportamento della soluzione?

ESERCIZIO 20.5 Risolvere la sequente equazione separabile, con la condizione iniziale $y(0) = 0$

$$y'(x) = 1 + y^2(x)$$

ESERCIZIO 20.6 Trovare la soluzione di ciascuna delle seguenti equazioni di Bernoulli [3]

- $y'(x) = 2\ y(x) - y^3(x)$
- $y'(x) = 2\ y(x) + \sqrt{y(x)}$
- $y'(x) = 2\ y(x) + x\sqrt{y(x)}$
- $y'(x) = y^2(x) + y(x) - 2$

con la condizione iniziale $y(0) = 2$.
(Hint: per ciò che riguarda l'ultima delle equazioni notate che $y^2(x) + y(x) - 2 = (y(x) - 1)(y(x) + 2)$ e se prendete come incognita $v(x) = y(x) - 1$ l'equazione si trasforma nella $v'(x) = v(x)(v(x) + 3)$ ...)

ESERCIZIO 20.7 Studiare l'equazione logistica nel caso in cui la capacitàportante vari nel tempo secondo la legge

$$K(t) = 10(2 - e^{-t})$$

e con un tasso di crescita costante $\epsilon = 1$. Determinare la soluzione e il suo andamento.

ESERCIZIO 20.8 Considerate il caso della malattia cronica considerata nella lezione precedente (caso $\gamma = 0$) e, tenendo conto della parametrizzazione

$$r = \frac{c\chi}{N},$$

dove c è il numero di contatti per unità di tempo, χ la probabilità di essere infettati in un contatto con un infettivo, studiare il caso in cui il numero di contatti vari periodicamente

$$c(t) = 1 + \sin(2\pi t),$$

e sia $N = 1000$, $I_0 = 10$.

Questi e altri esercizi, insieme ad appunti, avvisi e istruzioni, si trovano sul sito del corso all'indirizzo
http://www.science.unitn.it/~ iannelli/_corsi/elenco_corsi_2014-2015.html

[3] Risolvete come equazioni di Bernoulli anche quelle che si presentano come equazioni separabili