
Indice

Introduzione	1
0.1 Brevi richiami sui meccanismi dell'AIDS	1
0.2 Il modello di Ho	3
0.3 Qualche considerazione	6

Parte I

Il modello logistico (discreto)	9
1.1 L'equazione logistica	9
1.2 Popolazione di equilibrio	11
1.3 Stabilità	13
1.4 Stabilità della soluzione nulla	15
1.5 Stabilità della soluzione x_e	15
1.6 Al di là della dinamica di equilibrio	17
1.7 Punti fissi della mappa iterata e loro stabilità	18
1.8 Un esempio concreto	22
1.9 Note	23
Il modello ed i numeri di Fibonacci	25
2.1 Il modello di Fibonacci	25
2.2 Proprietà del modello di Fibonacci. Sezione aurea	27
2.3 Modello di Fibonacci ed operazioni matriciali	28
Il modello logistico (continuo)	31
3.1 Accrescimento Malthusiano in tempo continuo	31
3.2 Il modello logistico continuo	32
3.3 Soluzione dell'equazione logistica	33

Altre applicazioni della crescita esponenziale	37
4.1 Il Carbonio 14	37
4.2 Livello di glucosio	38
4.3 Digestione nei ruminanti	42
4.4 Altre applicazioni	45
Altre applicazioni semplici del modello logistico	49
5.1 Diffusione di una infezione	49
5.2 Autocatalisi	52
5.3 Un'estensione dell'equazione logistica	54
5.4 Cinetica chimica	54
5.5 Crescita allometrica	55
Modelli con ritardo	57
6.1 La sindrome respiratoria di Cheyne e Stokes	57
6.2 Equazioni differenziali con ritardo	60
6.3 Discussione	63
6.4 Modello logistico per popolazioni con ritardo	64
Popolazioni interagenti	67
7.1 Modello lineare	68
7.2 Il modello di Lotka-Volterra	71
7.3 Studio del modello	72
7.4 Stati di equilibrio	73
7.5 Stabilità	75
7.6 Un sistema con prede, predatori, e competizione	77
7.7 Stati stazionari e stabilità	77
7.8 Prede, predatori ed umani	79
Movimento: coordinazione dei neuroni	81
8.1 Il neurone come oscillatore	82
8.2 Due neuroni interagenti: il bloccaggio di fase	85
8.3 Neuroni interagenti	88
8.4 Note	91
Diffusione	95
9.1 Derivate parziali	95
9.2 L'equazione di diffusione	96
9.3 Soluzione fondamentale dell'equazione di diffusione	99
9.4 Il limite di concentrazione iniziale infinita	101
9.5 Soluzione generale dell'equazione di diffusione	103
9.6 Equazione di reazione-diffusione	104
9.7 Dinamica delle popolazioni e diffusione	107

Parte II

Malattie infettive: il modello SIR	109
10.1 I modelli SIR	109
10.2 Parametri fondamentali per il controllo di un'epidemia	113
10.3 Modelli e dati effettivamente disponibili	117
Malattie infettive senza immunità permanente	121
11.1 Immunità temporanea: il modello SI(R)	121
11.2 Nessuna immunità: modello SI	124
11.3 Patologie da ambiente esterno	126
11.4 Tempo di latenza e modelli con ritardo	127
11.5 Modello SI con ritardo	128
Fluttuazioni nei modelli epidemiologici	131
12.1 Processi e matrici di Markov in breve	132
12.2 Modello esterno	134
12.3 Modello SI	136
12.4 Simulazione stocastica del processo SI	137
12.5 Potenziale effettivo per un processo stocastico	138
12.6 Il processo SIR	141
12.7 Processo SI(R)	142

Parte III

Competizione e cooperazione	145
13.1 Competizione interspecie ed intraspecie	145
13.2 Il principio dell'esclusione competitiva	147
13.3 Cooperazione	152
Adattamento all'ambiente	155
14.1 Introduzione	155
14.2 Fitness	157
14.3 Evoluzione delle frequenze	157
14.4 Competizione globale per le risorse	158
14.5 Il teorema di Fisher	159
14.6 Osservazioni	161
Competizione ed equilibri evolutivi	163
15.1 Introduzione	163
15.2 Teoria dei giochi	165
15.3 Falchi e colombe	166
15.4 Equilibrio in generale	169
15.5 Stabilità	170

15.6 Strategie miste e stabilità evolutiva	173
15.7 Esempio: falchi e colombe	175
15.8 Teorema di Fisher ed equilibri evolutivi	177
15.9 Osservazioni	177
Fissazione casuale di caratteri genetici	181
16.1 Variazione casuale di una popolazione illimitata	182
16.2 Cammino casuale illimitato	183
16.3 Fissazione di un allele	186
16.4 Cammino casuale limitato	187
16.5 Mutazioni	191
16.6 Osservazioni	193
Mutazioni	195
17.1 Mutazioni nel modello a due stati	195
17.2 Mutazioni per genoma complesso	201
17.3 Classi di errore	201
17.4 Probabilità di transizione tra classi di errore	203
17.5 Dinamica delle frequenze	205
17.6 Osservazioni	207
Bibliografia commentata	209
<hr/>	
Complementi Matematici	
<hr/>	
Alcuni derivate ed integrali utili	215
A.1 Regole di derivazione	215
A.2 Derivate elementari	216
A.3 Proprietà degli integrali	216
A.4 Integrali elementari	217
Sviluppi di Taylor ed approssimazione di funzioni	219
B.1 Serie di Taylor	219
B.2 Tabella di sviluppi di Taylor	220
I numeri complessi	221
C.1 Operazioni con i numeri immaginari	221
C.2 Rappresentazione geometrica	223
C.3 Rappresentazione polare	223
C.4 Fattorizzazione e radici di un polinomio	225
C.5 Radici di ordine arbitrario in campo complesso	226
C.6 Esercizi	227

Stabilità di una soluzione per una applicazione	231
D.1 Stabilità di soluzioni stazionarie	231
D.2 Stabilità di soluzioni periodiche	232
Equazioni differenziali	235
E.1 Equazioni differenziali in generale	235
E.2 Equazioni differenziali lineari	236
E.3 Equazioni separabili	238
Teoremi sulle soluzioni di equazioni differenziali	241
F.1 Raddrizzamento	242
F.2 Esistenza e unicità delle soluzioni	243
F.3 Dipendenza dal dato iniziale	244
F.4 Dipendenza da parametri	245
F.5 Sistemi di equazioni	245
Vettori e matrici	247
G.1 Vettori	247
G.2 Matrici, ed equazioni in \mathbf{R}^n	250
G.3 Prodotto di matrici	252
G.4 Azione di una matrice su un vettore	253
G.5 Autovettori	253
G.6 Diagonalizzazione di una matrice	254
G.7 Matrici e sistemi di equazioni differenziali lineari	254
Stabilità dell'origine per sistemi lineari	257
H.1 Classificazione dei comportamenti	257
H.2 Comportamento in termini dei coefficienti	259
Linearizzazione di un sistema di equazioni	261
I.1 Linearizzazione	261
I.2 Stabilità di una soluzione stazionaria	262
I.3 Soluzioni periodiche e loro stabilità	263
Soluzione di sistemi lineari	265
J.1 Sistemi omogenei	265
J.2 Il caso generale (non omogeneo)	268
J.3 Esercizi	268
Equazioni differenziali lineari di ordine superiore	271
K.1 Equazioni lineari omogenee e non omogenee	271
K.2 Soluzioni particolari dell'equazione non omogenea	272
K.3 Equazioni omogenee	273
K.4 Equazioni omogenee del secondo ordine	276
K.5 Equazioni di ordine superiore e sistemi del primo ordine	279
K.6 Esercizi	279

Oscillatori liberi, forzati, smorzati	283
L.1 Oscillatore libero	283
L.2 Oscillatore forzato periodicamente con attrito	284
Cammini casuali	287
M.1 Cammino casuale	287
M.2 Dimensione uno: caso simmetrico	288
M.3 Dimensione uno: caso generale	288
M.4 Più dimensioni: caso simmetrico	290
M.5 Più dimensioni: caso generale	290

Indici e Riferimenti

Riferimenti bibliografici	293
Indice degli autori	297
Indice analitico	299

Introduzione. Un modello semplicissimo per l'AIDS e sua utilità

La prima domanda a cui un corso di “modelli matematici in Biologia” deve rispondere è, naturalmente: “a che servono i modelli matematici per un biologo”?

Purtroppo, al di là di considerazioni generali ed astratte – vere ma poco convincenti senza pratica – questa è una domanda a cui si può rispondere solo analizzando veramente dei modelli ed estraendone delle informazioni utili.

Vorrei però dare immediatamente un esempio di modello matematico che da una parte è estremamente semplice (veramente al confine del banale); ma dall'altra ha giocato storicamente un ruolo essenziale per lo sviluppo delle cure dell'AIDS, aiutando a comprendere che le idee che si avevano all'epoca sui meccanismi con cui la malattia si sviluppa erano sbagliate, e non di poco.

Spero che questo esempio possa convincere il lettore, ed in particolare lo studente, dell'utilità dei modelli matematici; se non in assoluto, almeno quanto basta a seguire le pagine del libro (e, per lo studente, le ore del corso) pensando che in esso vi sia qualcosa di utile anche per un “biologo generale”, e non solo per chi si sente più portato all'astrazione.

0.1 Brevi richiami sui meccanismi dell'AIDS

Il virus HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) porta allo sviluppo dell'AIDS (*Acquired ImmunoDeficiency Syndrome*; detta anche “SIDA” nei paesi di lingua francese e spagnola). In effetti, l'HIV è un retrovirus, e quindi si replica solo nelle cellule che si stanno dividendo.

Il tasso di crescita dell'HIV *in vivo* è molto alto, ma ciononostante il sistema immunitario può contrastare la progressione del virus per un periodo estremamente lungo, anche 5 o 10 anni (ma non eliminare l'infezione); in altri casi, invece, la morte può sopravvenire anche a pochi mesi dall'infezione.³

³ Secondo il programma dell'ONU dedicato all'AIDS (UNAIDS), in Africa il 50 % dei bambini nascono con l'infezione da HIV; in Zimbabwe il 20 % degli adulti sono HIV-positivi, ed in Botswana si arriva al 35 % (dati del 1997).

Il virus HIV attacca principalmente una classe di linfociti (CD4 T-cells) molto importanti nel funzionamento del sistema immunitario, ma infetta anche altri tipi di cellule. Quando la concentrazione delle CD4, che è normalmente di $1000/\mu\ell$, scende a $200/\mu\ell$, il paziente è classificato come malato di AIDS.⁴

Il meccanismo che porta alla rarefazione delle cellule CD4 non è compreso in dettaglio. Il ricambio dei linfociti è usualmente molto rapido; dunque l'infezione potrebbe operare intaccando la sorgente delle cellule, o ridurre la vita media delle cellule infette (o ambedue).

In un primo tempo, si pensava che il lunghissimo periodo che intercorre tra l'infezione di HIV e lo sviluppo dell'AIDS vero e proprio, fosse un periodo di latenza del virus; ed inoltre, essendo in presenza di una dinamica così lenta per lo sviluppo dell'infezione, si riteneva che tutti i meccanismi coinvolti fossero ugualmente lenti.

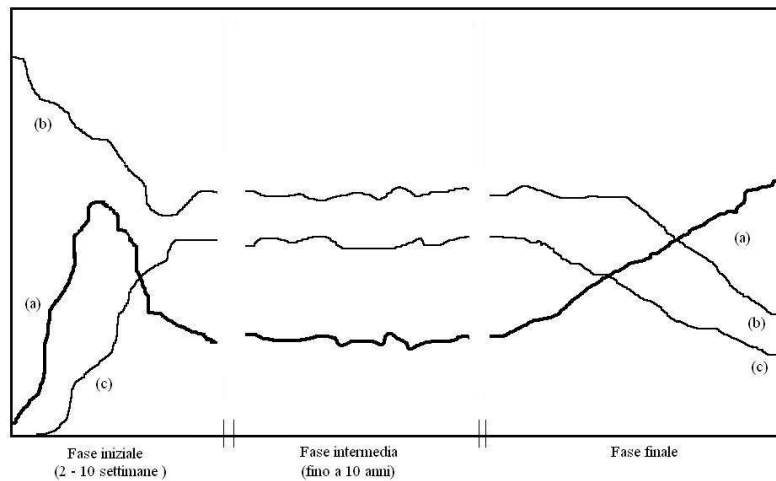


Figura 0.1. Andamento tipico in funzione del tempo della concentrazione di cellule virali (a), linfociti T CD4 (b), ed anticorpi HIV (c) in un paziente. Sono mostrate, con scale temporali molto diverse, la fase iniziale in cui si hanno rapidi cambiamenti originati dall'ingresso del virus nell'organismo; quella intermedia in cui si ha un sostanziale equilibrio; e quella finale in cui le difese immunitarie cedono ed il virus dilaga.

In effetti non è così, ed oggi sappiamo che nello sviluppo dell'infezione da HIV sono presenti un'enorme varietà di scale di tempo (ossia, i meccanismi all'opera si sviluppano su scale di tempo estremamente differenti): minuti, ore, giorni, mesi ed anni.

⁴ Stiamo semplificando eccessivamente una storia notevolmente più complicata: naturalmente, si usano anche altri indicatori e criteri.

La comprensione della dinamica dell'infezione ha completamente cambiato il modo in cui sono curati i pazienti, ed ha portato a dei periodi di sopravvivenza dei malati molto più lunghi.

Vediamo ora quale è stato il primo passo nella comprensione della dinamica dell'infezione.

0.2 Il modello di Ho

Nel periodo di pseudo-latenza⁵ la concentrazione del virus e degli anticorpi è sostanzialmente costante, mentre si ha una lenta diminuzione della concentrazione delle cellule CD4.

Si pensava dunque che il virus fosse in uno stato di latenza, così come succede ad esempio per il virus dell'herpes nel periodo tra due fasi acute.

Un modo per capire se il virus è o meno attivo è di perturbare la sua attività nel periodo in cui non si presentano sintomi dell'infezione. Nel 1994, il gruppo di D. Ho sperimentò la somministrazione di un inibitore della proteasi (*ritonavir*) su 20 pazienti, con risultati eccellenti; nella figura 1 sono riportati i dati per due di questi pazienti.⁶

Per analizzare i dati sperimentali, e capire cosa questi ci dicono riguardo alla velocità di replicazione del virus, è necessario un modello. Ho ed i suoi collaboratori usarono un modello estremamente semplice.

Chiamiamo $V(t)$ la popolazione del virus al tempo t . Il suo cambiamento nel tempo è originato da una sorgente di peptidi virali, e contrastato da vari processi di eliminazione: l'azione del sistema immunitario, ma anche la morte delle cellule infette. Denotiamo con P il numero di cellule virali prodotto per unità di tempo, e con c il tasso di eliminazione dei virus (ossia la percentuale di cellule virali che viene eliminata in un dato intervallo di tempo).

Notiamo che qui stiamo assumendo implicitamente che questo tasso sia indipendente dalla popolazione virale complessiva; in realtà questa assunzione non è per niente irragionevole, dato che, come abbiamo visto, nel periodo di pseudolatenza la popolazione è sostanzialmente costante: è dunque sufficiente che c sia costante in queste condizioni (perché queste saranno le condizioni in cui applicheremo il nostro modello).

Notiamo anche che, naturalmente, il numero P di nuove cellule virali per unità di tempo dipenderà dalla popolazione virale; ma non abbiamo bisogno di preoccuparci di questa dipendenza, né della sua forma dettagliata.

⁵ Naturalmente, capire cosa succede in questo periodo è essenziale per la cura.

⁶ Il lavoro fu pubblicato, e può essere consultato, in: D. Ho et al., *Nature* **373** (1995), 123-126. Per il trattamento modellistico e matematico dei risultati di questo esperimento (e per altri modelli dell'AIDS), si veda A.S. Perelson and P.W. Nelson, "Mathematical models of HIV-1 dynamics in vivo", *SIAM Rev.* **41** (1999), 3-44. Può essere interessante, ed incoraggiante per gli studenti, sapere che questo lavoro è basato in parte sulla tesi di dottorato di P.W. Nelson (sostenuta a Seattle nel 1998).

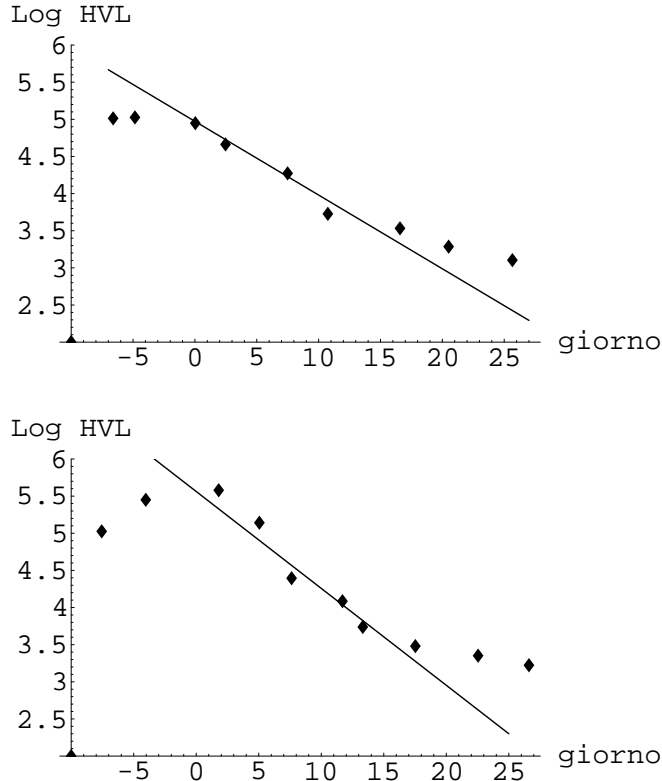


Figura 0.2. Diminuzione della concentrazione di cellule virali $V(t)$ durante il trattamento con inibitore della proteasi (in scala semilogaritmica, dunque viene graficato il logaritmo di $V(t)$ in funzione di t) per due diversi pazienti nell'esperimento di Ho; il tempo è misurato in giorni a partire dall'inizio del trattamento. La linea continua rappresenta il fit con una diminuzione esponenziale.

Scriviamo quindi:

$$\frac{dV}{dt} = P - cV. \quad (1)$$

Questa è un'equazione differenziale del primo ordine, la cui soluzione è stata probabilmente appresa nel corso di Matematica⁷, e sarà comunque discussa più avanti in questo testo; ma non dobbiamo neanche far la fatica di risolverla completamente.

All'equilibrio – ossia nella fase di pseudolatenza – deve essere $dV/dt = 0$, e dunque (indicando con V_e la popolazione virale all'equilibrio)

⁷ La sua soluzione generale è $V(t) = (P/c) + e^{-c(t-t_0)}V_0$, dove V_0 è la popolazione al tempo iniziale $t = t_0$.

$$V_e = P/c . \quad (2)$$

D'altra parte, nell'esperimento di Ho la proteasi è bloccata. Facciamo l'ipotesi che il farmaco inibitore sia completamente efficace, e sia somministrato a partire dal tempo $t = 0$; avremo allora, per $t > 0$, $P = 0$. Dunque l'equazione che descrive l'andamento di $V(t)$ durante il trattamento è ancora più semplice della (1): per $t > 0$ abbiamo

$$\frac{dV}{dt} = -cV , \quad (3)$$

la cui soluzione è

$$V(t) = V_e e^{-ct} . \quad (4)$$

In questa abbiamo posto $t = 0$ per l'inizio del trattamento, ed usato l'informazione che quindi $V(0) = V_e$, dato che l'esperimento inizia in situazione di equilibrio, e dunque con popolazione virale V_e .

Dato che $V(t)$ è misurata nell'esperimento, possiamo usare la (3) per convertire la misura di $V(t)$ in una misura⁸ di c . In effetti, le rette riportate nei grafici della figura 1 (che è in scala semilogaritmica) sono i fit dei dati sperimentali con funzioni del tipo (4).

Il valore di c sarà naturalmente diverso per diversi pazienti, cosicché dovremo fare una media per i diversi pazienti; e sarà importante anche sapere qual è la variabilità di questa misura da paziente a paziente (la *dispersione* dei dati, ovvero la *deviazione standard* rispetto alla media, come si è visto nei corsi di Statistica e/o Probabilità).

Nel caso dell'esperimento di Ho, i dati sperimentali fornirono il tempo di dimezzamento

$$t_* = 2.1 \pm 0.4 \text{ giorni}$$

(ossia una media di 2.1 giorni, con una deviazione standard di 0.4 giorni), che corrisponde per c al valore

$$c = 0.33 \pm 0.06 \text{ (giorno)}^{-1} .$$

Possiamo finalmente valutare P nella fase di pseudolatenza: avremo, dalla (2) e ricordando che prima del trattamento $V = V_e$,

$$P = c V_e . \quad (5)$$

⁸ Nel caso di una relazione di decadimento esponenziale, come è anche chiamata la (4), il valore di c può essere ricavato dal tempo di dimezzamento t_* di $V(t)$: per definizione, t_* è il tempo per cui $V(t_*) = (1/2)V(t_0)$, con t_0 il tempo iniziale. Nel nostro caso, $t_0 = 0$, $V(t_0) = V_e$, e $V(t) = e^{-ct}V_e$. Dalla definizione sopra riportata, $V(t_*) = V_e e^{-ct_*} = (1/2)V_e$, ovvero $e^{-ct_*} = 1/2$ (come sempre per un decadimento esponenziale). Ricordando le proprietà di esponenziali e logaritmi, abbiamo quindi $ct_* = \log(2)$, ossia $c = [\log(2)]/t_*$.

Se ora tornate alla figura 1 ed osservate la scala verticale (che corrisponde al numero di particelle virali per mL), vedete che V_e è dell'ordine di $10^6 - 10^7$ per cm^3 ; dunque

$$P \simeq (1/3) \cdot (10^6 - 10^7) \text{ cellule}/(m\ell \cdot \text{giorno}) :$$

il virus non è affatto quiescente, ma si riproduce ad un tasso dell'ordine del milione di cellule per millilitro per giorno !

Questa scoperta ha cambiato completamente la nostra comprensione dei meccanismi dell'infezione dell'AIDS, ed anche le terapie messe in atto per prolungare la vita dei pazienti.

Ora però, anziché continuare a descrivere l'AIDS ed i suoi modelli⁹, vorrei fare alcune considerazioni sia su questo modello che sui modelli in generale.

0.3 Qualche considerazione

La prima cosa da dire è che il modello considerato non è per niente realistico. Infatti abbiamo fatto delle assunzioni non del tutto ragionevoli, ed anzi piuttosto assurde:

- Abbiamo assunto che l'inibitore della proteasi avesse un'efficacia del 100%, il che è ovviamente impossibile;
- Abbiamo assunto che nella fase di pseudolatenza il numero delle particelle virali fosse esattamente costante, il che è completamente falso ed assurdo;
- Abbiamo altresì assunto, sempre nella fase di pseudolatenza, una produzione di virus costante nel tempo;
- Abbiamo ipotizzato che l'attività di rimozione del virus sia esattamente proporzionale al numero di particelle virali, trascurando inoltre ogni dipendenza dall'ambiente in cui le cellule infette ed il sistema immunitario evolvono;
- Più in generale, abbiamo trascurato qualunque interazione col mondo esterno – che significa anche le cellule non infette presenti nell'organismo.

In effetti, se avessimo considerato queste manchevolezze del modello prima di usarlo per l'analisi dei dati, probabilmente avremmo deciso che era così diverso da qualunque modellizzazione realistica, che era inutile utilizzarlo.

D'altra parte, come capite facilmente, il pregio del modello è proprio nella sua semplicità: siamo interessati in una valutazione di P , ed abbiamo gettato alle ortiche qualunque dettaglio non essenziale... anche cose che sarebbe difficile definire come “dettagli”.

Questo è esattamente ciò che un modello deve fare: analizzare un dato fenomeno o processo comprendendo quali sono i meccanismi essenziali per quel

⁹ Lo studente interessato può consultare a questo scopo il testo di J.D. Murray, *Mathematical Biology. I: An Introduction*, Springer (Berlino) 2002 (terza edizione), in particolare il cap.X.

fenomeno o processo; il successo del modello dimostra che abbiamo guardato agli oggetti giusti, ossia ai “veri protagonisti” del processo.

Naturalmente, una volta sicuri di essere sulla buona strada, possiamo sempre (e spesso dobbiamo) provare a raffinare il nostro modello, inserendo altri dettagli e cercando di avere un accordo più stretto con i dati sperimentali.

Un'altra lezione importante da estrarre da questo esempio è che a volte non bisogna essere troppo esigenti: se tornate alla figura 1, vedete che per leggere nella sequenza dei dati sperimentali – i cerchietti nelle figure – un andamento esponenziale, ossia una linea retta nella scala semilogaritmica usata per questi grafici, è necessaria una notevole dose di ottimismo.

In effetti, date tutte le approssimazioni brutali che abbiamo fatto (quelle della lista qui sopra, e non solo), sarebbe ben strano che il modello rendesse conto dei dati sperimentali in modo troppo efficace!

La stessa osservazione sulla necessità di non essere troppo esigenti si applica alla misura che il modello permette di estrarre dai dati sperimentali: il nostro margine di errore su t_0 era del 20%, e quello su P risulta ancora maggiore (bisogna aggiungere l'errore sulla misura di V_e), ma ciononostante l'aumento della nostra conoscenza su P è risultato enorme: siamo passati da $P \simeq 0$ a $P \simeq 10^6$!

Questo è naturalmente il criterio fondamentale per decidere della validità di un modello: il modello deve rendere conto ragionevolmente bene¹⁰ dei dati sperimentali, e soprattutto insegnarci qualcosa sui meccanismi alla base del fenomeno.

Un modello più complicato riuscirà in generale (se corretto) a riprodurre più fedelmente i risultati sperimentali, ma a volte questo avviene – in particolare se il modello complicato è usato prematuramente – a spese della nostra comprensione: un modello più semplice e meno efficace dal punto di vista “quantitativo” può essere molto superiore dal punto di vista “qualitativo”, nel senso che ci permette di focalizzare la nostra attenzione su meno aspetti del problema, e se funziona ci permette di distinguere meglio gli aspetti più importanti da quelli meno importanti.

D'altra parte, una volta raggiunta una comprensione dei meccanismi fondamentali, un modello dettagliato sarà senz'altro più utile: per sapere quali sono le forze che permettono ad un aereo di stare in aria, il modello di un'ala dritta e uniforme (senza fusoliera) in un flusso d'aria esterno va benissimo, ma poi per costruire un jumbo jet è necessario scendere più in dettaglio.¹¹

¹⁰ Cosa voglia dire “ragionevolmente bene” dipende naturalmente da quello che vogliamo, e anche da quello che sappiamo prima di usare il modello.

¹¹ La rispondenza possibile con i dati sperimentali dipende anche dalla natura del sistema: per un sistema complesso come un sistema biologico un errore del 10% può essere molto soddisfacente, mentre nella fisica delle particelle elementari si arriva ad errori di 10^{-7} – 10^{-8} .



<http://www.springer.com/978-88-470-0691-1>

Modelli Matematici in Biologia

Gaeta, G.

2007, XIV, 304 pagg., Softcover

ISBN: 978-88-470-0691-1