

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Fisica e Astronomia “Galileo Galilei”

Corso di Laurea in Fisica

Tesi di Laurea

Oscillazioni in modelli stocastici di dinamica di popolazione

Relatore

Prof. Samir Suweis

Laureando

Matteo Bortoletto

Anno Accademico 2018/2019

Abstract

Dati empirici mostrano come in sistemi ecologici isolati di tipo preda-predatore siano presenti oscillazioni sostenute nella dinamica di popolazione. Questa dinamica può essere descritta a livello deterministico dal modello di Volterra, che però è noto per non riuscire a prevedere cicli sostenuti nel tempo. In questa tesi verrà studiato sia a livello teorico che a livello numerico come l'introduzione di una dinamica stocastica possa spiegare tali oscillazioni. Infatti, questa differenza di comportamento può essere ricondotta a un'amplificazione risonante delle fluttuazioni demografiche che scompare solo quando il numero di individui è strettamente infinito (e quindi nel limite deterministico). Si investigherà anche la possibilità di generalizzare questi risultati ad altri ambiti come per esempio dinamica di popolazione di neuroni eccitatori e inibitori.



1	Introduzione	1
1.1	I possibili approcci nel modellizzare sistemi ecologici	1
1.1.1	Population Level Models ed Individual Level Models	1
1.2	Il modello preda-predatore	2
2	Approccio deterministico	5
2.1	Mean field approximation	5
2.2	Analisi di stabilità	5
3	Approccio stocastico	9
3.1	L'algoritmo di Gillespie	9
3.2	Analisi delle oscillazioni	10
3.2.1	Power spectrum	13
4	Conclusioni	17
4.1	Il modello di Wilson-Cowan	17
	Bibliografia	19



1.1 I possibili approcci nel modellizzare sistemi ecologici

L'ecologia è stata la prima area della biologia in cui modelli quantitativi sono stati utilizzati per descrivere fenomeni di dinamica di popolazione [2], e tutt'ora rimane uno dei campi delle scienze biologiche la cui trattazione matematica è tra le più sviluppate. In questa tesi si vuole confrontare due possibili approcci – *population-based* e *individual-based* – nel modellizzare un sistema ecologico, mostrando che l'utilizzo di un modello stocastico individual-based porta a dei risultati che il modello deterministico population-based non riesce a prevedere.

1.1.1 Population Level Models ed Individual Level Models

I primi modelli ecologici introdotti furono i cosiddetti *Population Level Models* (PLM), formulati cioè in termini delle densità delle popolazioni sotto forma di equazioni differenziali. In tal caso, le variabili sono continue (tipicamente densità di popolazione) e si assume implicitamente che le popolazioni in esame siano molto grandi (al limite infinite), ignorando la stocasticità demografica e ottenendo quindi dei risultati deterministici. Il vantaggio di questo approccio è che esistono molti strumenti matematici per studiare tali equazioni: in particolare in questa tesi si utilizzerà il metodo spettrale per lo studio della stabilità degli equilibri.

L'avvento dei computer ha consentito di studiare modelli sempre più vari e complessi, passando da una formulazione basata sulle popolazioni ad una basata sugli individui: nascono così gli *Individual Level Models* (ILM), detti anche *Individual-Based Models* (IBM). Negli ILM la popolazione è composta da un numero finito di individui ed è divisa in più classi, dove tutti i membri appartenenti alla stessa classe sono considerati indistinguibili. Le regole per l'evoluzione temporale del sistema sono formulate in termini probabilistici: si tratta infatti di *processi stocastici*, dove la dinamica è determinata dalle probabilità di transizione da un certo stato del sistema al tempo t ad un nuovo stato al tempo $t' > t$. Dunque, mentre in un processo deterministico l'evoluzione temporale è completamente nota, nel caso stocastico possiamo specificare solo la probabilità $P(\mathbf{n}, t)$ che al tempo t lo stato (ovvero la popolazione) sia \mathbf{n} .

L'equazione fondamentale che governa la dinamica di tali processi è la cosiddetta *Master Equation* (ME), cioè l'equazione che nella descrizione di un processo di Markov ¹ specifica come la probabilità che il sistema si trovi in un dato stato varia nel tempo. Più precisamente, la ME fornisce l'espressione di $\frac{dP(\mathbf{n}, t)}{dt}$ in termini di transizioni che "entrano" nello stato \mathbf{n} e di quelle che "escono" dallo stato \mathbf{n} .

Il vantaggio nell'impiego di tali modelli è che possono essere simulati utilizzando metodi Monte Carlo e soprattutto, in alcuni casi, possono essere studiati analiticamente tramite la ME. Inoltre, partendo dall'ILM si può derivare il PLM corrispondente prendendo il limite per $N \rightarrow \infty$, in

¹Un processo di Markov è un processo stocastico in cui la probabilità che avvenga una transizione ad un nuovo stato dipende solo dallo stato corrente del sistema.

modo da poter fare un confronto e comprendere sotto quali condizioni un PLM riesce a descrivere adeguatamente un dato sistema.

Quest'ultimo approccio costituisce un punto di partenza più adatto allo studio di modelli ecologici. Infatti, generalmente è più semplice scrivere le reazioni che definiscono un sistema, formulare un ILM ed in seguito derivare il PLM corrispondente, piuttosto che passare da un PLM ad un ILM. Inoltre, proprio perché un modello individual-based riconosce esplicitamente la natura discreta delle popolazioni e la stocasticità nella dinamica di tali sistemi, studiando i sistemi ecologici a tale livello possono emergere fenomeni che i PLM non riescono a predire. Per esempio, uno dei risultati più significativi è il fatto che gli effetti stocastici sono rilevanti non solo per piccole popolazioni, ma anche per quelle più grandi [2].

1.2 Il modello preda-predatore

Fu proprio a Padova che, negli anni '20 del XX secolo, il biologo Umberto D'Ancona, interessato all'evoluzione delle popolazioni delle specie animali in competizione, elaborando delle statistiche sulla pesca nel mare Adriatico nel periodo della Guerra e in periodi anteriori e posteriori ad essa aveva osservato un forte aumento percentuale dei selaci (pesci predatori) rispetto al pesce commestibile. Non capendo la ragione di tale fenomeno, che appariva contrario a quanto si sarebbe potuto supporre, D'Ancona chiese aiuto a suo suocero, il matematico pisano Vito Volterra, che per l'appunto rispose elaborando il modello che porta il suo nome [8, 11]. Tale modello è deterministico ed è formulato in termini di equazioni differenziali.

L'ILM che studiamo in questa tesi è invece un modello stocastico non-spaziale la cui realizzazione ad un certo tempo t consiste in n individui della specie A (i predatori) e m individui della specie B (le prede). Le reazioni che possono avere luogo sono le seguenti:



R1 descrive come le prede si riproducono, R2 e R3 le morti dovute a cause naturali rispettivamente di predatori e prede, R4 la riproduzione di un predatore dopo aver cacciato una preda e R5 il caso in cui un predatore caccia una preda ma non si riproduce. Le costanti (b, d_1, d_2, p_1, p_2) sono dette *costanti di proporzionalità* o *rate constants* mentre il simbolo E corrisponde a quello che in un modello spaziale sarebbe il numero di siti disponibili; in questo caso rappresenta $(N - m - n)$ componenti passive del sistema che sono necessarie per la riproduzione delle prede e che risultano nella competizione tra di esse. Il numero complessivo di A , B ed E è fissato a N .

I rate di transizione $T(n', m' | n, m)$ dallo stato (n, m) allo stato (n', m') necessari per costruire la ME sono dati da [9]:

$$\begin{aligned}
 T(n-1, m | n, m) &= d_1 n, \\
 T(n, m+1 | n, m) &= 2b \frac{m}{N} (N - n - m), \\
 T(n, m-1 | n, m) &= 2p_2 \frac{nm}{N} + d_2 m, \\
 T(n+1, m-1 | n, m) &= 2p_1 \frac{nm}{N}.
 \end{aligned} \tag{1.2}$$

La ME per la probabilità che il sistema sia composto da n predatori e m prede al tempo t è data da

$$\begin{aligned} \frac{dP(n, m, t)}{dt} = & (\mathcal{E}_x - 1)[T(n-1, m|n, m)P(n, m, t)] \\ & + (\mathcal{E}_y^{-1} - 1)[T(n, m+1|n, m)P(n, m, t)] \\ & + (\mathcal{E}_y - 1)[T(n, m-1|n, m)P(n, m, t)] \\ & + (\mathcal{E}_x^{-1}\mathcal{E}_y - 1)[T(n+1, m-1|n, m)P(n, m, t)], \end{aligned} \quad (1.3)$$

dove gli operatori \mathcal{E} sono definiti in base alla loro azione su funzioni di n e m da

$$\mathcal{E}_x^{\pm 1} f(n, m, t) = f(n \pm 1, m, t), \quad \mathcal{E}_y^{\pm 1} f(n, m, t) = f(n, m \pm 1, t). \quad (1.4)$$

In questo caso, come in molti altri, la ME non può essere risolta analiticamente, dunque è necessario sviluppare dei metodi di approssimazione. In questa tesi utilizzeremo un'espansione in potenze di $1/N$ che permetterà di approssimare la soluzione della ME con la somma di un termine deterministico e di una correzione stocastica che descrive gli effetti della stocasticità demografica. Essenzialmente, tale metodo consiste nell'approssimare la distribuzione delle fluttuazioni di densità di popolazione con una distribuzione gaussiana.

Approccio deterministico ed analisi di stabilità

In questo capitolo utilizzeremo un approccio deterministico – in particolare la *mean field approximation* – per arrivare alle equazioni di Volterra. Successivamente valuteremo la stabilità degli equilibri di tali equazioni.

2.1 Mean field approximation

Per trovare delle soluzioni approssimate della ME (1.3) operiamo ora un' *approssimazione di mean field*, cioè nel limite $N \rightarrow \infty$ trascuriamo le fluttuazioni e facciamo le seguenti approssimazioni [9]:

$$\begin{aligned} \langle m^2 \rangle &\simeq \langle m \rangle^2 &\Rightarrow &\sigma_m^2 = \langle m^2 \rangle - \langle m \rangle^2 = 0, \\ \langle n^2 \rangle &\simeq \langle n \rangle^2 &\Rightarrow &\sigma_n^2 = \langle n^2 \rangle - \langle n \rangle^2 = 0, \\ \langle mn \rangle &\simeq \langle m \rangle \langle n \rangle &\Rightarrow &\text{corr}(\sigma_m \sigma_n) = 0. \end{aligned} \quad (2.1)$$

Moltiplicando (1.3) una volta per n e una volta per m e sommando su tutti i possibili n e m si ottengono le equazioni per i valori medi $f_1 = \langle n \rangle / N$ e $f_2 = \langle m \rangle / N$:

$$\begin{aligned} \frac{df_1}{dt} &= \rho(f_2)f_1 - \mu f_1 \\ \frac{df_2}{dt} &= r f_2 \left(1 - \frac{f_2}{K}\right) - g(f_2)f_1. \end{aligned} \quad (2.2)$$

Le equazioni (2.2) sono dette *equazioni di Volterra* e differiscono da quelle di Lotka-Volterra per la presenza del termine f_2/K . In altre parole, nel sistema di Lotka-Volterra le prede hanno una quantità inesauribile di componenti passivi disponibili per riprodursi, mentre nel nostro caso ce n'è una quantità limitata E . Le costanti μ , r e K sono funzioni delle costanti di rate:

$$\mu = d_1, \quad r = 2b - d_2, \quad K = 1 - \frac{d_2}{2b}, \quad (2.3)$$

e le funzioni $\rho(f_2)$ e $g(f_2)$ sono date da:

$$\rho(f_2) = 2p_1 f_2, \quad g(f_2) = 2(p_1 + p_2 + b) f_2. \quad (2.4)$$

2.2 Analisi di stabilità

L'analisi di stabilità di questo modello mostra una completa assenza di cicli. Per prima cosa cerchiamo gli equilibri, ricordandone la definizione e le possibili tipologie.

Definizione 1 (Equilibrio). *Un punto $z^{(s)}$ è un equilibrio del campo vettoriale $\dot{z} = X(z)$ se e solo se $X(z^{(s)}) = 0$.*

Definizione 2. Un punto di equilibrio $z^{(s)}$ di $\dot{z} = X(z)$ è detto:

- Stabile (secondo Lyapunov) se per ogni intorno U di $z^{(s)}$ esiste un intorno U_0 di $z^{(s)}$ tale che $\Phi_t^X(U_0) \subseteq U \forall t > 0$;
- Stabile per tutti i tempi (secondo Lyapunov) se la precedente condizione è soddisfatta per tutti i $t \in \mathbb{R}$;
- Instabile (secondo Lyapunov) se non è stabile;
- Asintoticamente stabile (secondo Lyapunov) se è stabile e attrattivo (cioè $X'(z^{(s)}) < 0$).

Da (2.2) si trova un solo equilibrio $(f_1^{(s)}, f_2^{(s)})$ non banale. In termini delle costanti di rate, $f_1^{(s)}$ e $f_2^{(s)}$ sono dati da [9]:

$$f_1^{(s)} = \frac{2bp_1 - bd_1 - p_1d_2}{2p_1(p_1 + p_2 + b)}, \quad f_2^{(s)} = \frac{d_1}{2p_1}. \quad (2.5)$$

La stabilità di questo equilibrio può essere studiata mediante il cosiddetto *metodo spettrale*, il quale prevede la linearizzazione delle equazioni differenziali attraverso uno sviluppo di Taylor al primo ordine. Il risultato è un sistema lineare la cui matrice è la seguente Jacobiana:

$$J(f_1^{(s)}, f_2^{(s)}) = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 2p_1f_1^{(s)} \\ -2(p_1 + p_2 + b)f_2^{(s)} & -2bf_2^{(s)} \end{pmatrix}. \quad (2.6)$$

Questo metodo fornisce condizioni sufficienti per la stabilità asintotica e per l'instabilità (per la stabilità non asintotica fornisce solo condizioni necessarie) secondo il seguente teorema.

Teorema 1 (Primo teorema di Lyapunov). Se $z^{(s)}$ è un equilibrio dell'equazione $\dot{z} = X(z)$, $z \in \mathbb{R}^n$, allora:

- se $\frac{\partial X}{\partial z}(z^{(s)})$ ha tutti gli autovalori con parte reale negativa, allora $z^{(s)}$ è asintoticamente stabile;
- se $\frac{\partial X}{\partial z}(z^{(s)})$ ha almeno un autovalore con parte reale positiva, allora $z^{(s)}$ è instabile.

Le entrate della matrice sono scritte tutti in termini delle costanti di rate e dei valori dell'equilibrio, che sono positivi. Andando a calcolare gli autovalori si ottiene

$$\lambda_{1,2} = \pm \sqrt{f_2^{(s)}} \sqrt{b^2 f_2^{(s)} - 4bf_1^{(s)}p_1 - 4f_1^{(s)}p_2p_1 - 4f_1^{(s)}p_1^2 - bf_2^{(s)}}. \quad (2.7)$$

Dato che questi hanno entrambi una parte reale negativa, possiamo concludere che l'equilibrio è asintoticamente stabile e dunque non si hanno cicli. Utilizzando un risolutore di ODE possiamo vedere come variano f_1 e f_2 nel tempo. I risultati sono riportati in figura 2.1.

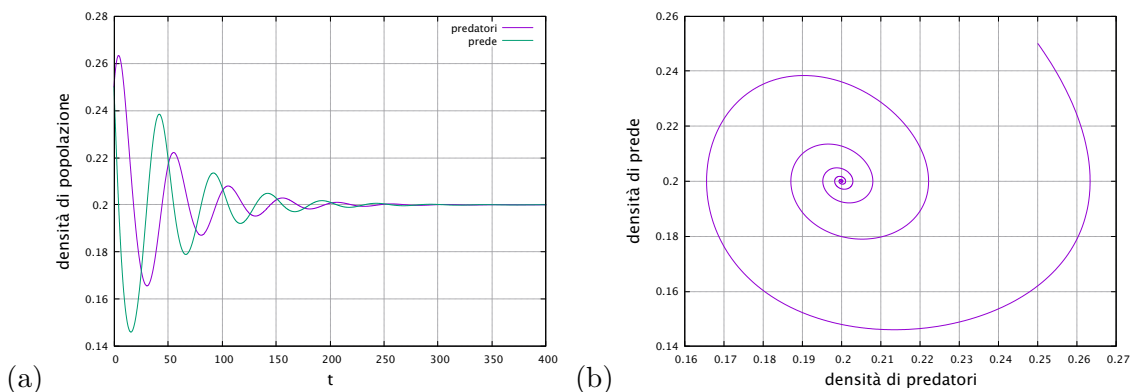


Figura 2.1: (a) Oscillazioni smorzate delle densità di popolazione di prede e predatori. (b) Evoluzione temporale delle densità nello spazio delle fasi.

Dai grafici possiamo osservare come le equazioni di Volterra (2.2) non presentino *cicli limite*, cioè cicli periodici deterministici che mantengono una fase costante [2], infatti le soluzioni del modello deterministico mostrano un transiente iniziale caratterizzato da oscillazioni smorzate, seguito da un andamento stazionario.

Nel capitolo precedente abbiamo visto che le equazioni di Volterra (2.2) non presentano cicli limite. In questo capitolo vedremo che, al contrario, le serie temporali dell'ILM realizzate tramite simulazioni stocastiche presentano oscillazioni persistenti, la cui ampiezza è amplificata a causa di un effetto di risonanza indotto da un *white noise* interno al sistema [9].

3.1 L'algoritmo di Gillespie

L'*algoritmo di Gillespie*, detto anche *Stochastic Simulation Algorithm* (SSA), è un metodo Monte Carlo utilizzato per simulare in modo *esatto* – cioè senza introdurre approssimazioni – i processi stocastici governati da una ME, come (1.3) [6, 7]. Tale algoritmo, come la ME, è costruito partendo dalla stessa proprietà che sta alla base di tutti i processi di Markov, cioè che la probabilità di transizione che determina il passaggio del sistema ad un nuovo stato dipende solo dallo stato immediatamente precedente. Di conseguenza, ogni modello che può essere simulato utilizzando l'SSA è descritto da una ME e viceversa.

Supponiamo di avere un sistema composto da N specie diverse $\{S_1, \dots, S_n\}$ che possono interagire mediante M reazioni diverse $\{R_1, \dots, R_M\}$. Sia $X_i(t)$ il numero di individui della specie S_i al tempo t . Sapendo che inizialmente il sistema si trova nello stato iniziale $\mathbf{X}(t_0) = \mathbf{x}_0$, vogliamo determinare lo stato al tempo t , cioè $\mathbf{X}(t) = (X_1(t), \dots, X_N(t))$.

Ogni reazione R_j è matematicamente caratterizzata da due quantità. La prima è un vettore $\mathbf{v}_j = (v_{1j}, \dots, v_{Nj})$, dove v_{ij} rappresenta la variazione nella popolazione S_i causata dalla reazione R_j , cosicché se il sistema si trova nello stato \mathbf{x} e avviene la reazione R_j , questo passa subito allo stato $\mathbf{x} + \mathbf{v}_j$. La seconda quantità è la funzione a_j , detta *rate di transizione*, tale che

$$a_j(\mathbf{x})dt = \text{probabilità, se lo stato è dato da } \mathbf{X}(t) = \mathbf{x}, \text{ che la reazione } R_j \text{ avvenga nell'intervallo infinitesimo } [t, t + dt). \quad (3.1)$$

Tale funzione può essere riscritta in funzione della costante di rate c_j della reazione [7].

Vogliamo ora costruire delle realizzazioni numeriche di $\mathbf{X}(t)$, cioè simulare delle traiettorie di $\mathbf{X}(t)$ in funzione di t . Si noti che ciò non è equivalente a risolvere numericamente la ME, il cui risultato sarebbe la densità di probabilità di $\mathbf{X}(t)$, ma a generare un campione casuale di $\mathbf{X}(t)$. Per simulare queste traiettorie definiamo una nuova funzione $p(\tau, j|\mathbf{x}, t)$, tale che

$$p(\tau, j|\mathbf{x}, t)d\tau = \text{probabilità, se lo stato è dato da } \mathbf{X}(t) = \mathbf{x}, \text{ che una reazione avvenga nell'intervallo infinitesimo } [t + \tau, t + \tau + d\tau) \text{ e sia proprio } R_j. \quad (3.2)$$

Formalmente, tale funzione è la densità di probabilità congiunta che, se lo stato corrente è \mathbf{x} , la reazione successiva avvenga al tempo τ e sia la reazione R_j . Applicando le leggi della probabilità all'equazione (3.1) possiamo trovare una formula esatta per $p(\tau, j|\mathbf{x}, t)$ [7]. Il risultato è

$$p(\tau, j|\mathbf{x}, t) = a_j(\mathbf{x}) \exp[-a_0(\mathbf{x})\tau], \quad (3.3)$$

dove

$$a_0(\mathbf{x}) = \sum_{j'=1}^M a_{j'}(\mathbf{x}). \quad (3.4)$$

Dall'equazione (3.3) vediamo che τ è una variabile casuale la cui distribuzione è esponenziale con media (e deviazione standard) $1/a_0(\mathbf{x})$, mentre j è una variabile casuale intera statisticamente indipendente la cui probabilità è $a_j(\mathbf{x})/a_0(\mathbf{x})$. L'algoritmo di Gillespie campiona τ e j secondo queste distribuzioni. Il metodo è il seguente:

1. Si inizializza il tempo a $t = t_0$ e lo stato del sistema a $\mathbf{x} = \mathbf{x}_0$;
2. Si calcolano tutte le $a_j(\mathbf{x})$ e la loro somma $a_0(\mathbf{x})$ al tempo t e nello stato \mathbf{x} ;
3. Si calcola il tempo dopo il quale avverrà la prossima reazione:

$$\tau = \frac{1}{a_0(\mathbf{x})} \ln \left(\frac{1}{r_1} \right), \quad (3.5)$$

dove r_1 è un numero casuale estratto da una distribuzione uniforme in $[0, 1]$;

4. Si calcola quale sarà la prossima reazione. Si genera un secondo numero casuale r_2 da una distribuzione uniforme in $[0, 1]$: la prossima reazione sarà R_j , con

$$j = \text{il più piccolo intero tale che } \sum_{k=1}^j a_k(\mathbf{x}) > r_2 a_0(\mathbf{x}); \quad (3.6)$$

5. Si aggiorna il tempo a $t + \tau$ e lo stato a $\mathbf{x} + \mathbf{v}_j$ e si ritorna allo step 1.

Possiamo capire ora perché l'algoritmo è esatto: gli intervalli temporali τ non sono approssimazioni finite di qualche dt , come nel caso dei risolutori di ODE (come per esempio quello utilizzato per realizzare i grafici in figura 2.1), ma sono variabili casuali estratte da una distribuzione esponenziale.

3.2 Analisi delle oscillazioni

Le serie temporali di prede e predatori ricavate utilizzando l'algoritmo di Gillespie sono riportate in figura 3.2. Risulta evidente come la realizzazione del modello individual-based presenti dei

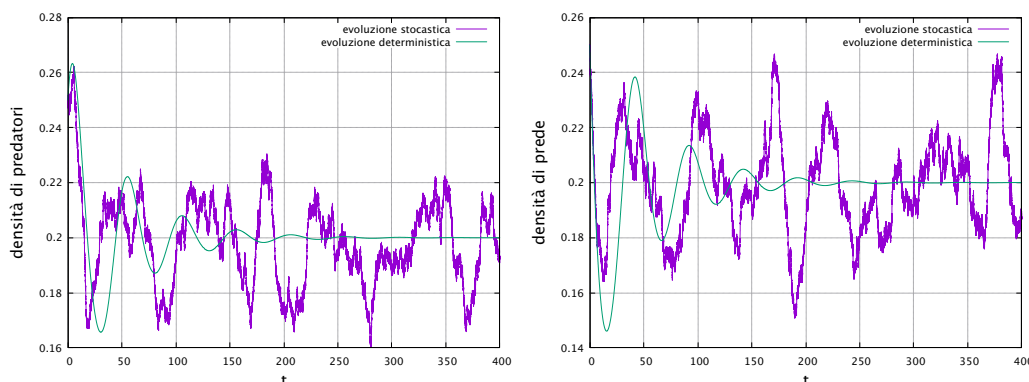


Figura 3.1: Serie temporali di prede e predatori simulate con l'algoritmo di Gillespie a confronto con la soluzione deterministica delle eq. (2.2). I parametri utilizzati sono $N = 3200$, $b = 0.1$, $d_1 = 0.1$, $d_2 = 0$, $p_1 = 0.25$ e $p_2 = 0.05$.

quasi-cycles, ossia cicli di natura stocastica dovuti all'eccitazione del sistema da parte di un noise demografico interno ad esso, legato alla natura discreta delle popolazioni. Tale fenomeno è

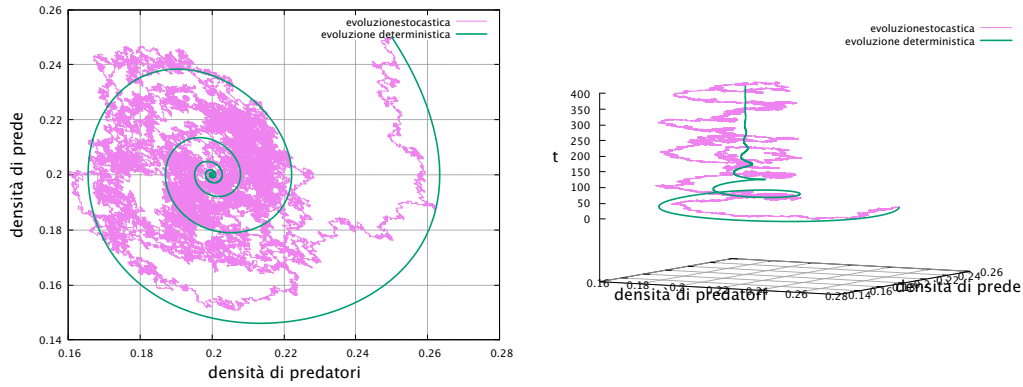


Figura 3.2: Confronto tra l'evoluzione stocastica e deterministica delle serie temporali di prede e predatori nello spazio delle fasi.

caratteristico di ILM il cui PLM corrispondente presenta un equilibrio stabile che viene raggiunto dopo un transiente oscillatorio iniziale [2], come nel caso qui considerato.

L'andamento di questi cicli può essere studiato analiticamente passando dal discreto al continuo nel limite di N sufficientemente grande. Per far ciò, moltiplichiamo e dividiamo l'espressione di ciascun rate di transizione (1.2) per N e definiamo le variabili continue $x = n/N$ e $y = m/N$:

$$\begin{aligned}
 T(n-1, m|n, m) &= d_1 n = Nd_1 \frac{n}{N} = Nd_1 x \equiv NT^-(x), \\
 T(n, m+1|n, m) &= 2b \frac{m}{N} (N-n-m) = 2b \frac{m}{N} \left(1 - \frac{n}{N} - \frac{m}{N}\right) N \\
 &= 2by(1-x-y)N \equiv NT^+(x, y), \\
 T(n, m-1|n, m) &= 2p_2 \frac{nm}{N} + d_2 m = \left(2p_2 \frac{n}{N} \frac{m}{N} + d_2 \frac{m}{N}\right) N \\
 &= (2p_2 xy + d_2 y)N \equiv NT^-(x, y), \\
 T(n+1, m-1|n, m) &= 2p_1 \frac{nm}{N} = 2p_1 \frac{n}{N} \frac{m}{N} N = 2p_1 xy N \equiv NT^\pm(x, y).
 \end{aligned} \tag{3.7}$$

Passando dalle variabili discrete n e m alle variabili continue x e y possiamo sviluppare in serie gli operatori \mathcal{E} e trovare termini di ordini diversi in $1/N$ nella Master Equation. Sviluppando in serie gli operatori $\mathcal{E}_{x,y}^\pm$ otteniamo

$$\begin{aligned}
 \mathcal{E}_x^\pm &\simeq 1 \pm \Delta x \frac{\partial}{\partial x} + \Delta x^2 \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \dots \\
 \mathcal{E}_y^\pm &\simeq 1 \pm \Delta y \frac{\partial}{\partial y} + \Delta y^2 \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \dots
 \end{aligned} \tag{3.8}$$

dove $\Delta x = \Delta y = 1/N$. Sostituendo nella Master Equation si ottiene

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial P(x, y, t)}{\partial t} &= \left(\frac{\partial}{\partial x} + \frac{1}{2N} \frac{\partial^2}{\partial x^2} \right) [T^-(x)P(x, y, t)] + \\
 &+ \left(-\frac{\partial}{\partial y} + \frac{1}{2N} \frac{\partial^2}{\partial y^2} \right) [T^+(x, y)P(x, y, t)] + \\
 &+ \left(\frac{\partial}{\partial y} + \frac{1}{2N} \frac{\partial^2}{\partial y^2} \right) [T^-(x, y)P(x, y, t)] + \\
 &+ \left(\left(1 - \frac{\partial}{\partial y} + \frac{1}{2N} \frac{\partial^2}{\partial y^2}\right) \left(1 + \frac{\partial}{\partial x} + \frac{1}{2N} \frac{\partial^2}{\partial x^2}\right) - 1 \right) \cdot \\
 &\cdot [T^\pm(x, y)P(x, y, t)].
 \end{aligned} \tag{3.9}$$

Sviluppando i vari addendi e raccogliendo si ottiene la *Fokker-Planck equation*

$$\begin{aligned}
\frac{\partial P(x, y, t)}{\partial t} &= \frac{\partial}{\partial x} [(T^-(x) - T^\pm(x, y))P(x, y, t)] + \\
&+ \frac{\partial}{\partial y} [(T^\pm(x, y) - T^+(x, y) - T^-(x, y))P(x, y, t)] + \\
&+ \frac{1}{2N} \frac{\partial^2}{\partial x^2} [(T^-(x) + T^\pm(x, y))P(x, y, t)] + \\
&+ \frac{1}{2N} \frac{\partial^2}{\partial y^2} [(T^+(x, y) + T^-(x, y) + T^\pm(x, y))P(x, y, t)] + \\
&+ \frac{1}{N} \frac{\partial}{\partial x} \frac{\partial}{\partial y} [-T^\pm P(x, y, t)].
\end{aligned} \tag{3.10}$$

I termini di ordine 1 danno il corrispettivo set di equazioni deterministiche (*mean field equations*), mentre i termini di ordine $1/N$ descrivono l'andamento delle fluttuazioni, ovvero la parte diffusiva della dinamica. In particolare, l'equazione (3.10) può essere riscritta come

$$\begin{aligned}
\frac{\partial P(x, y, t)}{\partial t} &= \frac{\partial}{\partial x} [A_1(x, y)P(x, y, t)] + \frac{\partial}{\partial y} [A_2(x, y)P(x, y, t)] + \\
&+ \frac{1}{2N} \frac{\partial^2}{\partial x^2} [B_{11}(x, y)P(x, y, t)] + \frac{1}{2N} \frac{\partial^2}{\partial y^2} [B_{22}(x, y)P(x, y, t)] + \\
&+ \frac{1}{2N} \frac{\partial}{\partial x} \frac{\partial}{\partial y} [B_{12}(x, y)P(x, y, t)] + \frac{1}{2N} \frac{\partial}{\partial y} \frac{\partial}{\partial x} [B_{21}(x, y)P(x, y, t)]
\end{aligned} \tag{3.11}$$

dove

$$A(x, y) = \begin{pmatrix} T^-(x) - T^\pm(x, y) \\ T^\pm(x, y) - T^+(x, y) - T^-(x, y) \end{pmatrix} \tag{3.12}$$

e

$$B(x, y) = \begin{pmatrix} T^-(x) + T^\pm(x, y) & -T^\pm(x, y) \\ -T^\pm(x, y) & T^+(x, y) + T^-(x, y) + T^\pm(x, y) \end{pmatrix}. \tag{3.13}$$

Risolvendo la Fokker-Planck (3.11) si ottiene la funzione densità di probabilità relativa al processo stocastico $(n(t), m(t))$, che evolve secondo il set di equazioni di Langevin:

$$\begin{aligned}
\dot{x}(t) &= a_{11}(x, y)x(t) + a_{12}(x, y)y(t) + \frac{1}{\sqrt{N}}(c_{11}(x, y)\zeta_1(t) + c_{12}(x, y)\zeta_2(t)) \\
\dot{y}(t) &= a_{21}(x, y)x(t) + a_{22}(x, y)y(t) + \frac{1}{\sqrt{N}}(c_{21}(x, y)\zeta_1(t) + c_{22}(x, y)\zeta_2(t)),
\end{aligned} \tag{3.14}$$

dove le $a_{ij}(x, y)$ sono le entrate della matrice Jacobiana di (2.2) e le $c_{ij}(x, y)$ sono le entrate della matrice $C(x, y)$, tale che $B(x, y) = C(x, y)C^T(x, y)$, dove $C^T(x, y)$ indica la trasposta di $C(x, y)$. Un procedimento per ottenere C è il seguente: si costruisce la matrice V le cui colonne sono costituite dagli autovettori della matrice B e si trova la matrice V^{-1} inversa di V . Si calcola poi $D = V^{-1}BV$: questa è una matrice diagonale i cui elementi diagonali sono gli autovalori di B . Basta poi rimpiazzare ogni elemento diagonale con la sua radice quadrata, ottenendo la matrice \sqrt{D} , e la matrice C è data da $C = V\sqrt{D}V^{-1}$. Infine, le ζ_i sono funzioni di t tali che $\langle \zeta_i(t) \rangle = 0$ e $\langle \zeta_i(t)\zeta_j(t') \rangle = \delta(t - t')\delta_{ij}$.

Vogliamo ora linearizzare queste equazioni attorno all'equilibrio (*linear noise approximation*). Facciamo allora le sostituzioni

$$x = f_1 + \frac{\xi_1}{\sqrt{N}}, \quad y = f_2 + \frac{\xi_2}{\sqrt{N}}, \tag{3.15}$$

all'interno dell'equazione (3.14) e sviluppiamo al primo ordine in $1/\sqrt{N}$. In tal modo i termini non lineari $c_{ij}(x, y)$ che moltiplicano i noise ζ_1 e ζ_2 nelle equazioni di Langevin vengono ridotti

a dei fattori costanti [10]:

$$\begin{aligned} \frac{1}{\sqrt{N}}(c_{11}(x, y)\zeta_1(t) + c_{12}(x, y)\zeta_2(t)) &\approx \eta_1(t) \\ \frac{1}{\sqrt{N}}(c_{21}(x, y)\zeta_1(t) + c_{22}(x, y)\zeta_2(t)) &\approx \eta_2(t). \end{aligned} \quad (3.16)$$

Otteniamo quindi l'*espansione di van Kampen* associata a (3.14) [9, 10]:

$$\dot{\xi}_1(t) = a_{11}\xi_1(t) + a_{12}\xi_2(t) + \eta_1(t) \quad \dot{\xi}_2(t) = a_{21}\xi_1(t) + a_{22}\xi_2(t) + \eta_2(t). \quad (3.17)$$

$\xi_1(t)$ e $\xi_2(t)$ descrivono rispettivamente il comportamento delle fluttuazioni delle densità di prede e predatori attorno alla media per N grande ma finito, le a_{ij} sono le entrate della matrice di stabilità (2.6), mentre $\eta_1(t)$ e $\eta_2(t)$ sono detti *Gaussian white noises* e hanno le seguenti proprietà [10]:

- $\eta(t)$ è una variabile stocastica Gaussiana, caratterizzata dai primi due momenti.
- $\eta(t)$ è indipendente da ξ , quindi agisce come se fosse una forza esterna. La sua media è nulla: $\langle \eta(t) \rangle = 0$;
- $\langle \eta(t)\eta(t') \rangle = b_{ij}\delta(t - t')$, dove b_{ij} sono le entrate della matrice

$$\begin{aligned} B(f_1^{(s)}, f_2^{(s)}) &= \begin{pmatrix} f_1^{(s)}(d_1 + 2p_1 f_2^{(s)}) & -2p_1 f_1^{(s)} f_2^{(s)} \\ -2p_1 f_1^{(s)} f_2^{(s)} & 2b f_2^{(s)}(1 - f_1^{(s)} - f_2^{(s)}) + d_2 f_2^{(s)} + 2f_1^{(s)} f_1^{(s)}(p_1 + p_2) \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} 2d_1 f_1^{(s)} & -d_1 f_1^{(s)} \\ -d_1 f_1^{(s)} & 2d_1(1 + p_2/p_1)f_1^{(s)} + 2d_2 f_2^{(s)} \end{pmatrix}. \end{aligned} \quad (3.18)$$

Ciò significa che per $t \neq t'$ η_1 e η_2 sono indipendenti.

Le soluzioni di (3.17), date le condizioni iniziali, sono completamente determinate e sono una buona approssimazione per N grande delle relative equazioni di Langevin complete (3.14), le cui soluzioni sono a loro volta le soluzioni dell'equazione di Fokker-Planck associata (ovvero con gli stessi $A(x, y)$ e $B(x, y)$) [5].

3.2.1 Power spectrum

Le oscillazioni che emergono studiando il nostro modello individual-based non hanno un periodo costante e le loro ampiezze sono soggette a fluttuazioni. Andando a mediare su un gran numero di realizzazioni il contributo delle fluttuazioni scompare, infatti la loro media è nulla [2]. Tuttavia, dato che ciò che si osserverebbe sperimentalmente corrisponde ad una serie temporale, è necessario un metodo che non elimini tali contributi. Il modo più semplice è calcolare la trasformata di Fourier della serie temporale

$$\tilde{\xi}_i(\omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} \xi_i(t) e^{i\omega t} dt \quad (3.19)$$

per poi prenderne la media del modulo quadro. Così facendo otteniamo una funzione $P(\omega) = \langle |\tilde{\xi}_1(\omega)|^2 \rangle$, detta *power spectrum* delle fluttuazioni, che rappresenta la distribuzione dell'intensità delle oscillazioni in funzione della loro frequenza. L'andamento di $P(\omega)$ indica quindi quanto coerenti sono le fluttuazioni e il suo picco determina la frequenza caratteristica attorno a cui la variabile oscilla. Per prima cosa, dunque, calcoliamo le trasformate di Fourier:

$$\begin{cases} \dot{\tilde{\xi}}_1(\omega) = i\omega \tilde{\xi}_1(\omega) = a_{11}\tilde{\xi}_1(\omega) + a_{12}\tilde{\xi}_2(\omega) + \tilde{\eta}_1(\omega) \\ \dot{\tilde{\xi}}_2(\omega) = i\omega \tilde{\xi}_2(\omega) = a_{21}\tilde{\xi}_1(\omega) + a_{22}\tilde{\xi}_2(\omega) + \tilde{\eta}_2(\omega). \end{cases} \quad (3.20)$$

Per ora concentriamoci solo su ξ_1 . Dunque, ricaviamo $\tilde{\xi}_1$

$$\tilde{\xi}_1(\omega) = \frac{a_{22}\tilde{\eta}_1(\omega) - a_{12}\tilde{\eta}_2(\omega) - i\omega\tilde{\eta}_1(\omega)}{a_{12}a_{21} - a_{11}a_{22} + ia_{11}\omega + ia_{22}\omega + \omega^2} \quad (3.21)$$

e prendiamone il complesso coniugato, che in questo caso significa semplicemente fare le sostituzioni $i \rightarrow -i$ e $\tilde{\eta}(\omega) \rightarrow \tilde{\eta}(-\omega)$, infatti

$$(\tilde{\eta}(\omega))^* = \left(\int_{\mathbb{R}} e^{i\omega t} \eta(t) dt \right)^* = \int_{\mathbb{R}} e^{-i\omega t} \eta(t) dt = \tilde{\eta}(-\omega). \quad (3.22)$$

Otteniamo dunque

$$(\tilde{\xi}_1(\omega))^* = \frac{a_{22}\tilde{\eta}_1(-\omega) - a_{12}\tilde{\eta}_2(-\omega) + i\omega\tilde{\eta}_1(-\omega)}{a_{12}a_{21} - a_{11}a_{22} - ia_{11}\omega - ia_{22}\omega + \omega^2}. \quad (3.23)$$

A questo punto possiamo calcolare il modulo quadro

$$|\tilde{\xi}_1(\omega)|^2 = (\tilde{\xi}_1(\omega))^* \tilde{\xi}_1(\omega) = \frac{\tilde{\eta}_1(\omega)\tilde{\eta}_1(-\omega)(a_{22}^2 + \omega^2) + \tilde{\eta}_1(\omega)\tilde{\eta}_2(-\omega)(i\omega a_{12} - a_{22}a_{12}) + \tilde{\eta}_2(\omega)\tilde{\eta}_1(-\omega)(-a_{12}a_{22} - i\omega a_{12}) + a_{12}^2\tilde{\eta}_1(\omega)\tilde{\eta}_2(-\omega)}{(a_{12}a_{21})^2 + 2a_{12}a_{21}\omega^2 + a_{22}^2\omega^2 + \omega^4}. \quad (3.24)$$

Infine, ricordando le proprietà di $\eta(t)$, in particolare che

$$\langle \tilde{\eta}_i(\omega) \rangle = 0, \quad \langle \tilde{\eta}_i(\omega)\tilde{\eta}_j(\omega') \rangle = b_{ij}\delta(\omega + \omega'), \quad (3.25)$$

possiamo ricavare il power spectrum:

$$P(\omega) = \langle |\tilde{\xi}_1(\omega)|^2 \rangle = \frac{b_{11}(a_{22} + \omega^2) - 2b_{12}a_{22}a_{12} + b_{22}a_{12}^2}{(a_{12}a_{21})^2 + 2a_{12}a_{21}\omega^2 + a_{22}^2\omega^2 + \omega^4} = \frac{\alpha + \beta\omega^2}{[(\omega^2 - \Omega_0^2)^2 + \Gamma^2\omega^2]}, \quad (3.26)$$

dove α e β sono funzioni delle costanti di rate ILM:

$$\alpha = b_{11}a_{22}^2 + 2b_{12}a_{12}|a_{22}| + b_{22}a_{12}^2, \quad \beta = b_{11}, \quad (3.27)$$

e le costanti al denominatore sono date da

$$\Omega_0^2 = a_{12}|a_{21}|, \quad \Gamma = |a_{22}|. \quad (3.28)$$

Realizzando il grafico dell'equazione (3.26) si ottiene la curva riportata in figura 3.3, che mostra la notevole amplificazione delle fluttuazioni a causa dell'effetto di risonanza.

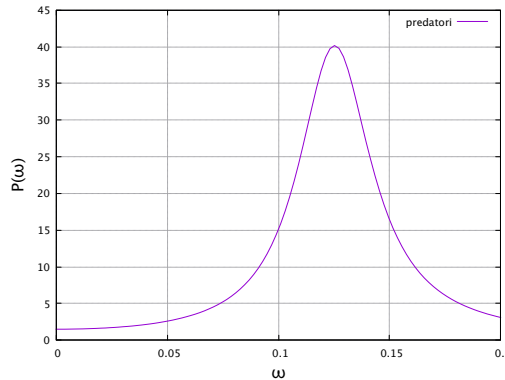


Figura 3.3: Power spectrum per la serie temporale dei predatori in funzione della frequenza ω . I parametri utilizzati sono gli stessi usati per la simulazione con l'algoritmo di Gillespie.

Vediamo quindi che i quasi-cycles sono caratterizzati da un power spectrum a forma di picco di larghezza finita. Tale larghezza è utile a determinare quanto coerenti sono i cicli: più piccola è,

più i cicli rimangono in fase.

Tale spettro ricorda quello di un oscillatore armonico lineare smorzato di frequenza caratteristica Ω_0 e forzato alla frequenza ω [2, 9]. Tuttavia, mentre nel caso dell'oscillatore meccanico è necessario regolare la frequenza per avere la risonanza, nel modello stocastico qui considerato il sistema è animato da un white noise che copre tutte le frequenze – quindi anche la frequenza caratteristica del sistema – senza il bisogno di alcuna regolazione. Ripetiamo che questo white noise è *interno* al sistema ed è originato proprio dalla stocasticità caratteristica delle reazioni previste dal modello.

Il termine smorzante, rappresentato dalla costante Γ , limita l'ampiezza delle oscillazioni. Se Γ è piccolo, proprio a causa di questo effetto di risonanza, il sistema preda-predatore può arrivare all'estinzione anche se il numero di individui è molto grande. La risonanza si ha nel regime in cui $a_{12}|a_{21}| > a_{22}^2$, cioè quando la frequenza di risonanza $\omega_0 = \sqrt{\Omega_0^2 - \Gamma^2/2}$ è reale [9].

Per quanto riguarda la serie temporale delle prede, i conti sono analoghi e l'espressione del power spectrum risulta la stessa dell'equazione (3.26), questa volta con $\alpha = b_{11}a_{21}^2$ e $\beta = b_{22}$ [9]. Inoltre, essendo la posizione del picco del power spectrum debolmente dipendente da α e β , il grafico di $P(\omega)$ per le prede è pressoché coincidente con quello dei predatori, come possiamo notare dalla figura 3.4.

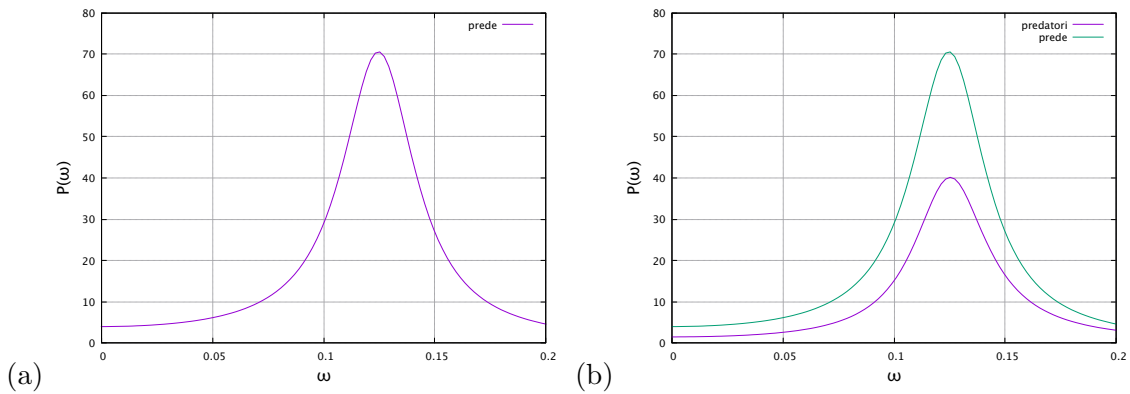


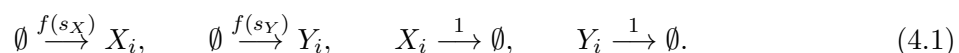
Figura 3.4: (a) Power spectrum per la serie temporale delle prede in funzione della frequenza ω e (b) confronto con quello per i predatori. I parametri utilizzati sono gli stessi usati per la simulazione con l'algoritmo di Gillespie.

In questo lavoro abbiamo visto quindi come la formulazione di modelli ecologici individual-based per sistemi preda-predatore e la conseguente analisi portano ad un risultato non prevedibile se si utilizza un PLM, ovvero al fenomeno dell'amplificazione stocastica.

Tale modello gode di una certa "universalità", infatti concettualmente può essere applicato a qualsiasi sistema di natura discreta all'interno del quale avvengono una serie di reazioni. Un esempio lo si può trovare nelle neuroscienze, in particolare nello studio dell'attività cerebrale su larga scala.

4.1 Il modello di Wilson-Cowan

Nella corteccia cerebrale sono presenti circa 50 miliardi di neuroni, di cui l'80% *eccitatori* e il rimanente 20% *inibitori*. Ogni neurone è collegato in maniera molto complicata ai neuroni vicini, e anche considerando il modello più semplice – in cui un neurone può essere "attivo" o "inattivo" – risulta che il numero di configurazioni possibili di neuroni attivi ed inattivi è dell'ordine di $10^{1.5 \times 10^{10}}$. Inoltre è noto che la connettività neuronale è caratterizzata da un certo grado di casualità e che l'attività neurale presenta delle fluttuazioni stocastiche [3]. Proprio per questi motivi l'utilizzo di un modello individual-based non-spaziale è particolarmente adatto a descrivere tale sistema. Un tale modello fu formalizzato da H.R. Wilson e J.D. Cowan nel 1972-1973 [12]. Le reazioni previste sono le seguenti:



dove X_i rappresenta un neurone eccitatore, Y_i un neurone inibitore, $\emptyset \rightarrow (\rightarrow \emptyset)$ l'attivazione (de-attivazione) di un neurone da (verso) una riserva inesauribile di neuroni e $f(s_i) = 1/(1 + \exp(-s_i))$, $i = \{E, I\}$, è una funzione sigmoidea, chiamata *funzione di attivazione*. Uno schema che descrive tali reazioni è mostrato in figura 4.1.

Definendo il numero di neuroni attivi (k, l) al tempo t come la somma di un termine deterministico (E, I) e di una perturbazione stocastica (ξ_E, ξ_I)

$$k(t) = NE(t) + \sqrt{N}\xi_E(t), \quad l(t) = NI(t) + \sqrt{N}\xi_I(t), \quad (4.2)$$

si ha che i termini deterministici (mean field) obbediscono alle cosiddette *equazioni di Wilson-Cowan* [1, 3]:

$$\begin{aligned} \frac{dE(t)}{dt} &= -\alpha_E E(t) + (1 - E(t))f(w_{EE}x - w_{EI}y + h_E) \\ \frac{dI(t)}{dt} &= -\alpha_I I(t) + (1 - I(t))f(w_{IE}x - w_{II}y + h_I), \end{aligned} \quad (4.3)$$

dove $E(t)$ e $I(t)$ sono rispettivamente le popolazioni di neuroni eccitatori ed inibitori al tempo t , α_E e α_I sono delle costanti di rate e f è una funzione sigmoidea. Quest'ultima al suo interno

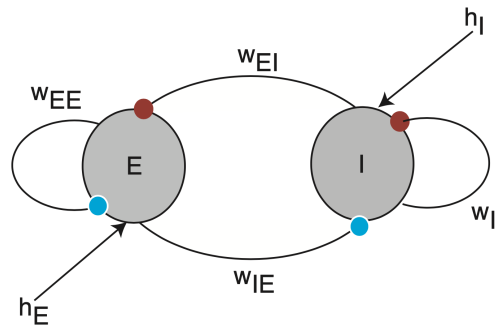


Figura 4.1: Schema del modello di Wilson-Cowan.

contiene dei parametri positivi w_{ij} , detti *pesi sinaptici*, i quali quantificano il modo in cui i neuroni $i = \{E, I\}$ e $j = \{E, I\}$ si influenzano a vicenda, e dei termini h_k , $k = \{E, I\}$, che rappresentano degli stimoli esterni.

Le perturbazioni (ξ_E, ξ_I) obbediscono invece alle equazioni stocastiche di Langevin [1]

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \xi_E(t) \\ \xi_I(t) \end{pmatrix} = A \begin{pmatrix} \xi_E(t) \\ \xi_I(t) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \sqrt{\alpha_E E(t) + (1 - E(t))} f(w_{EE}x - w_{EI}y + h_E) \eta_E(t) \\ \sqrt{\alpha_I I(t) + (1 - I(t))} f(w_{IE}x - w_{II}y + h_I) \eta_I(t) \end{pmatrix} \quad (4.4)$$

dove A è la matrice Jacobiana di (4.3) e η_E e η_I sono white noises gaussiani. Anche in questo caso è possibile operare una linear noise approximation e ricavare il power spectrum [4], che risulta analogo a quello trovato per il sistema preda-predatore di Volterra (figura 3.4). Abbiamo quindi esemplificato come la metodologia studiata in questo lavoro possa in effetti essere applicata ad una gran varietà di sistemi, anche appartenenti ad ambiti diversi.

Bibliografia

- [1] Marc Benayoun et al. «Avalanches in a Stochastic Model of Spiking Neurons». In: *PLOS Computational Biology* 6.7 (lug. 2010), pp. 1–13. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1000846. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000846> (cit. alle pp. 17, 18).
- [2] Andrew J. Black e Alan J. McKane. «Stochastic formulation of ecological models and their applications». In: *Trends in Ecology Evolution* 27.6 (2012), pp. 337–345. ISSN: 0169-5347. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tree.2012.01.014>. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016953471200033X> (cit. alle pp. 1, 2, 7, 11, 13, 15).
- [3] Jack D. Cowan, Jeremy Neuman e Wim van Drongelen. «Wilson–Cowan Equations for Neocortical Dynamics». In: *The Journal of Mathematical Neuroscience* 6.1 (2016), p. 1. DOI: 10.1186/s13408-015-0034-5. URL: <https://doi.org/10.1186/s13408-015-0034-5> (cit. a p. 17).
- [4] Duccio Fanelli et al. «Noise-driven neuromorphic tuned amplifier». In: *Phys. Rev. E* 96 (6 dic. 2017), p. 062313. DOI: 10.1103/PhysRevE.96.062313. URL: <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevE.96.062313> (cit. a p. 18).
- [5] C. W. Gardiner. *Handbook of stochastic methods for physics, chemistry and the natural sciences*. Third. Vol. 13. Springer Series in Synergetics. Berlin: Springer-Verlag, 2004, pp. xviii+415. ISBN: 3-540-20882-8 (cit. a p. 13).
- [6] Daniel T. Gillespie. «Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions». In: *The Journal of Physical Chemistry* 81.25 (1977), pp. 2340–2361. DOI: 10.1021/j100540a008. eprint: <https://doi.org/10.1021/j100540a008>. URL: <https://doi.org/10.1021/j100540a008> (cit. a p. 9).
- [7] Daniel T. Gillespie. «Stochastic Simulation of Chemical Kinetics». In: *Annual Review of Physical Chemistry* 58.1 (2007). PMID: 17037977, pp. 35–55. DOI: 10.1146/annurev.physchem.58.032806.104637. eprint: <https://doi.org/10.1146/annurev.physchem.58.032806.104637>. URL: <https://doi.org/10.1146/annurev.physchem.58.032806.104637> (cit. a p. 9).
- [8] C. Marastoni. *Analisi Matematica III* (cit. a p. 2).
- [9] A. J. McKane e T. J. Newman. «Predator-Prey Cycles from Resonant Amplification of Demographic Stochasticity». In: *Phys. Rev. Lett.* 94.21 (2005), p. 218102. DOI: 10.1103/PhysRevLett.94.218102 (cit. alle pp. 2, 5, 6, 9, 13, 15).
- [10] N.G. Van Kampen. *Stochastic Processes in Physics and Chemistry*. North-Holland Personal Library. Elsevier Science, 1992. ISBN: 9780080571386. URL: <https://books.google.it/books?id=3e7XbMoJzmoC> (cit. a p. 13).
- [11] V. Volterra. *Variazioni e fluttuazioni del numero d'individui in specie animali conviventi*. Atti della R. Accademia Nazionale dei Lincei. C. Ferrari, 1927. URL: <https://books.google.it/books?id=1ai9PgAACAAJ> (cit. a p. 2).

- [12] H. R. Wilson e J. D. Cowan. «Excitatory and inhibitory interactions in localized populations of model neurons». In: *Biophysical journal* 12.1 (gen. 1972), pp. 1-24. DOI: 10.1016/S0006-3495(72)86068-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4332108> (cit. a p. 17).