



**Università degli Studi di Padova**

---

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

Corso di Laurea Triennale in Ingegneria dell'Informazione

TESI DI LAUREA TRIENNALE

# **Modelli precursore-prodotto per la stima del Fractional Synthetic Rate**

Candidato:

**Raffaele Giordano**

Matricola 610264

Relatore:

**Gianna Maria Toffolo**



# Indice

<b>Indice</b>	<b>1</b>
<b>1 Stima del Fractional Synthetic Rate</b>	<b>3</b>
1.1 Regime stazionario . . . . .	5
1.2 Regime non stazionario . . . . .	7
<b>2 Fractional Synthetic Rate del surfactant</b>	<b>9</b>
2.1 Il surfactant polmonare . . . . .	9
2.2 FSR del surfactant polmonare . . . . .	11
<b>3 Dati, implementazione e risultati</b>	<b>12</b>
3.1 Dati sperimentali . . . . .	12
3.2 Implementazione . . . . .	13
3.3 Risultati . . . . .	14
<b>4 Conclusioni</b>	<b>39</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>41</b>

# Introduzione

La seguente tesi è incentrata sulla stima del Fraction Synthetic Rate (FSR), un parametro fondamentale dei modelli precursore-prodotto. Innanzitutto viene analizzato un modello generale attraverso il quale è possibile ricavare il parametro di interesse in due condizioni di funzionamento: il regime stazionario e il regime non stazionario.

L'importanza di queste analisi non è prettamente teorica, ma riveste notevole interesse anche in ambito pratico, in particolare in applicazioni cliniche. Per sottolineare quest'aspetto, il modello precursore-prodotto viene applicato a dati raccolti su pazienti affetti dalla sindrome di stress respiratorio, in cui il Fractional Synthetic Rate è indice della sintesi del surfactant polmonare, sostanza la cui carenza è causa primaria della patologia. A una breve introduzione sulla struttura di questa sostanza segue una descrizione dei dati - dei metodi di implementazione delle formule effettuata con il foglio di calcolo Excel e l'ambiente MATLAB.

L'obiettivo della tesi è quello di confrontare i risultati che si ottengono nei due regimi di funzionamento e trarre delle conclusioni sul modello in esame.

## Capitolo 1

# Stima del Fractional Synthetic Rate

Il modello precursore-prodotto è un particolare modello che permette il calcolo del Fractional Synthetic Rate (FSR), un parametro chiave che caratterizza il turnover delle proteine, cioè quel processo che ricicla gli aminoacidi e degrada le proteine difettose all'interno della cellula. L'idea di base è quella di inserire un tracciante nel precursore, che generalmente è un aminoacido, in modo che il sistema non venga perturbato in regime stazionario. Così facendo, attraverso una serie di misure, è possibile calcolare il flusso di incorporazione del precursore nel prodotto per unità di massa nel tempo, vale a dire il parametro FSR. Il modello precursore-prodotto più generico può essere schematizzato in questo modo:

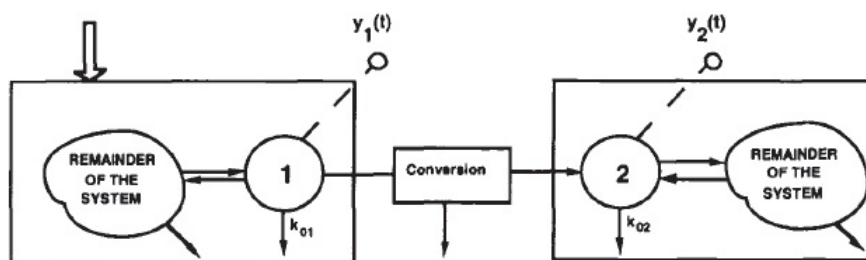


Figura 1.1: Modello precursore-prodotto

In Figura 1.1, il primo blocco rappresenta il precursore, il secondo il prodotto. Il rettangolo centrale invece esprime il processo di conversione da precursore a prodotto.

I cerchi etichettati 1 e 2 rappresentano dei compartimenti accessibili (cioè da essi è possibile prelevare dati), e fanno parte di due sistemi diversi, ciascuno relativo al proprio rettangolo. In un modello generico, come quello

mostrato, possono esserci perdite nel compartimento accessibile e durante la conversione. È importante sottolineare che la conversione è unidirezionale, quindi esiste un flusso che va dal compartimento 1 al compartimento 2 ma non viceversa. In altri termini, non è possibile passare da prodotto a precursore. In seguito non si considererà questo modello generale, ma uno più specifico ottenuto attraverso alcune semplificazioni:

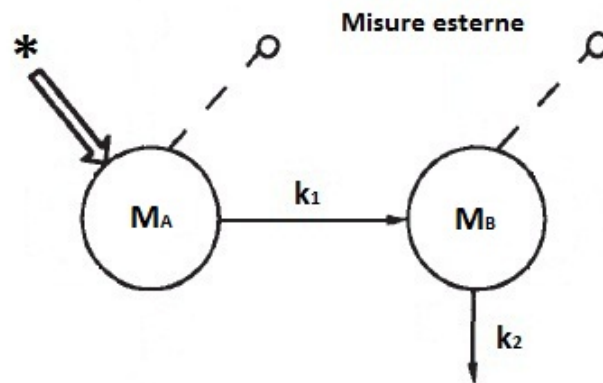


Figura 1.2: Modello precursore-prodotto semplificato

Nel modello preso in esame, che è quello in Figura 1.2, si possono subito notare le ipotesi semplificative effettuate:

- Non si considerano perdite nella conversione;
- Si assumono trascurabili gli effetti dei sistemi a cui appartengono precursore e prodotto;
- L'unico flusso uscente dal compartimento 1 va tutto nel compartimento 2.

Per calcolare la frazione di precursore convertita in prodotto (Fractional Synthetic Rate, FSR) si analizzano due condizioni di funzionamento: il regime stazionario e il regime non stazionario. In entrambe, per il calcolo dei parametri, si considerano due sistemi diversi: il sistema naturale, cioè quello privo del tracciante (si parla anche di *freddo*), e il sistema che considera l'inserimento del tracciante (chiamato anche *caldo*).

## 1.1 Regime stazionario

Il modello precursore-prodotto in regime stazionario presenta diverse caratteristiche che permettono di semplificarne l'analisi:

- I compartimenti A e B sono accessibili per misure esterne;
- La cinetica del prodotto è descritta da un unico compartimento B;
- Il compartimento A può essere inglobato in un insieme più grande la cui conoscenza non è però necessaria;
- A è il precursore immediato di B;
- Non c'è alcun flusso di ritorno dal prodotto al precursore.

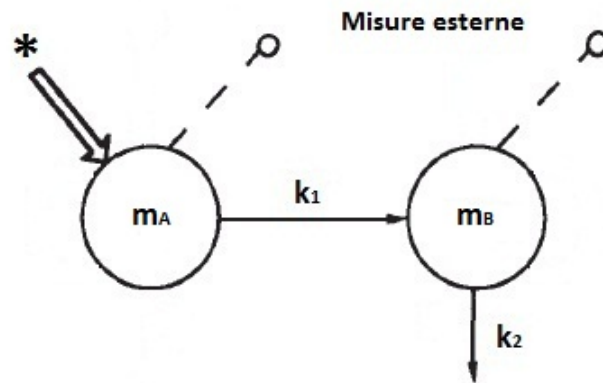


Figura 1.3: Modello precursore-prodotto con tracciante

Nel modello in regime stazionario le masse di precursore e prodotto del sistema naturale si assumono costanti, e così i flussi  $k_1$  e  $k_2$ . Si noti che il parametro  $k_1$  indica il flusso che va dal compartimento A al compartimento B, mentre  $k_2$  indica il flusso uscente da B.  $M_A$  è la massa del precursore,  $M_B$  quella del prodotto. Lo schema che rappresenta il modello precursore-prodotto naturale è quello illustrato in Figura 1.2.

Nel sistema che considera l'inserimento del tracciante, le masse, e così anche i parametri caratteristici  $k_1$  e  $k_2$ , variano nel tempo. Per questo schema si fa riferimento alla Figura 1.3.

Unendo questi due sistemi è possibile ricavare i parametri  $k_1$ ,  $k_2$  e il FSR. Quest'ultimo può essere definito in termini matematici come:

$$FSR = \frac{k_1 M_A}{M_B} \quad (1.1)$$

Innanzitutto, poichè  $M_B$  è una costante, la sua derivata rispetto al tempo è pari a zero:  $dM_B = k_1 M_A - k_2 M_B = 0$ . Da questo si ricava facilmente che

$$k_2 = \frac{k_1 M_A}{M_B} \quad (1.2)$$

Quindi il parametro  $k_2$ , che esprime il flusso uscente dal compartimento B, in regime stazionario è pari al FSR.

È possibile effettuare delle semplificazioni in seguito a diverse considerazioni:

- Se si assume molto piccola la perdita del prodotto del sistema caldo durante l'esperimento, si può dire che  $k_2 m_B(t) \simeq 0$ , e ottenere quindi  $dm_B = k_1 m_A(t) - k_2 m_B(t) \simeq k_1 m_A(t)$ . Risolvendo quest'equazione differenziale e considerando la formula (1.2) si ricava la seguente espressione per il FSR:

$$FSR = \frac{m_B(t_2)/M_B - m_B(t_1)/M_B}{\int_{t_1}^{t_2} \frac{m_A(t)}{M_A} dt} \quad (1.3)$$

- Se oltre a questa semplificazione si assume che, tra  $t_1$  e  $t_2$ , il rapporto  $m_A(t)/M_A$  è rappresentabile attraverso una linea retta, si può evitare il calcolo dell'integrale ottenendo:

$$FSR = \frac{m_B(t_2)/M_B - m_B(t_1)/M_B}{\frac{1}{2}\{[m_A(t_2)/M_A] - [m_A(t_1)/M_A]\}(t_2 - t_1)} \quad (1.4)$$

- Infine, se alle due considerazioni precedenti si aggiunge il fatto che nella maggior parte dei casi  $t_1=0$  e  $m_B(0)=0$ , il FSR diventa:

$$FSR = \frac{m_B(t_2)/M_B}{\frac{1}{2}\{[m_A(t_2)/M_A] - [m_A(0)/M_A]\}t_2} \quad (1.5)$$



## 1.2 Regime non stazionario

In regime non stazionario il modello precursore-prodotto è identico al precedente (Figure 1.2, 1.3), ma in questo caso le masse di precursore e prodotto nel sistema naturale ( $M_A$  e  $M_B$ ) sono quantità che variano nel tempo. Le equazioni dell'equilibrio di massa per i due sistemi in questo caso sono:

$$\frac{dM_B(t)}{dt} = k_1(t)M_A(t) - k_2(t)M_B(t) \quad (1.6)$$

$$\frac{dm_B(t)}{dt} = k_1(t)m_A(t) - k_2(t)m_B(t) \quad (1.7)$$

e il parametro FSR può essere definito in maniera analoga al regime stazionario, aggiungendo però la condizione di tempo-varianza:

$$FSR(t) = \frac{k_1(t)M_A(t)}{M_B(t)} \quad (1.8)$$

Cade quindi l'equivalenza tra i parametri  $k_2$  e FSR, in quanto, dalla formula (1.6), si ottiene quest'espressione per il flusso uscente dal compartimento B:

$$k_2(t) = FSR(t) - \frac{dM_B(t)}{dt} \times \frac{1}{M_B} \quad (1.9)$$

Si possono ricavare i parametri di interesse risolvendo le equazioni (1.6) e (1.7). Assumendo  $k_1$  e  $k_2$  costanti per  $t_1 \leq t \leq t_2$  (ma non per tutta la durata dell'esperimento, a differenza del regime stazionario) si ottengono le seguenti espressioni:

$$\int_{t_1}^{t_2} dM_B = M_B(t_2) - M_B(t_1) = k_1 \int_{t_1}^{t_2} M_A(t)dt - k_2 \int_{t_1}^{t_2} M_B(t)dt \quad (1.10)$$

$$\int_{t_1}^{t_2} dm_B = m_B(t_2) - m_B(t_1) = k_1 \int_{t_1}^{t_2} m_A(t)dt - k_2 \int_{t_1}^{t_2} m_B(t)dt \quad (1.11)$$

Infine, dalle equazioni (1.11) e (1.12), si possono ricavare facilmente  $k_1$ ,  $k_2$  e, utilizzando la formula (1.8), il FSR:

$$k_1 = \frac{[m_B(t_2) - m_B(t_1)] \int_{t_1}^{t_2} M_B(t) dt - [M_B(t_2) - M_B(t_1)] \int_{t_1}^{t_2} m_B(t) dt}{\int_{t_1}^{t_2} M_B(t) dt \int_{t_1}^{t_2} m_A(t) dt - \int_{t_1}^{t_2} M_A(t) dt \int_{t_1}^{t_2} m_B(t) dt} \quad (1.12)$$

$$k_2 = \frac{[m_B(t_2) - m_B(t_1)] \int_{t_1}^{t_2} M_A(t) dt - [M_B(t_2) - M_B(t_1)] \int_{t_1}^{t_2} m_A(t) dt}{\int_{t_1}^{t_2} M_B(t) dt \int_{t_1}^{t_2} m_A(t) dt - \int_{t_1}^{t_2} M_A(t) dt \int_{t_1}^{t_2} m_B(t) dt} \quad (1.13)$$

$$FSR = \frac{[m_B(t_2) - m_B(t_1)] \int_{t_1}^{t_2} M_B(t) dt - [M_B(t_2) - M_B(t_1)] \int_{t_1}^{t_2} m_B(t) dt}{\int_{t_1}^{t_2} M_B(t) dt \int_{t_1}^{t_2} m_A(t) dt - \int_{t_1}^{t_2} M_A(t) dt \int_{t_1}^{t_2} m_B(t) dt} \times \frac{M_A(t)}{M_B(t)} \quad (1.14)$$

Le formule trovate si riferiscono al caso più generale. Anche nel regime non stazionario infatti, è spesso possibile effettuare delle semplificazioni ed ottenere una formula ridotta. Come nel caso stazionario, si può assumere trascurabile la perdita del prodotto dal compartimento B, cioè  $k_2(t)m_B(t) \simeq 0$ , e considerare  $k_1(t) = k_1$ , per  $t_1 \leq t \leq t_2$ . Con queste ipotesi si ottiene:

$$FSR(t) = \frac{[m_B(t_2) - m_B(t_1)]/M_B(t)}{\int_{t_1}^{t_2} m_A(t) dt/M_A(t)} \quad (1.15)$$

Si noti che l'equazione (1.15) è uguale alla (1.3) ottenuta in regime stazionario. Tuttavia, è bene porre attenzione sul fatto che adesso il FSR è calcolato su un singolo intervallo di tempo, nel quale assume un certo valore costante, ma in generale (cioè considerando tutta la durata dell'esperimento) esso è variabile, come dev'essere in regime non stazionario.

## Capitolo 2

# Fractional Synthetic Rate del surfactant

### 2.1 Il surfactant polmonare

Il surfactant polmonare è un misto di lipidi e proteine localizzato sulla superficie degli alveoli, la cui presenza diminuisce la tendenza di questi ultimi a collassare durante l'espiazione, ed è considerato un prerequisito fondamentale per l'adattamento alla respirazione dell'aria. Non a caso è stato trovato in tutti i vertebrati che respirano aria. La sua composizione è stata studiata in numerose specie, ed in generale è abbastanza simile.

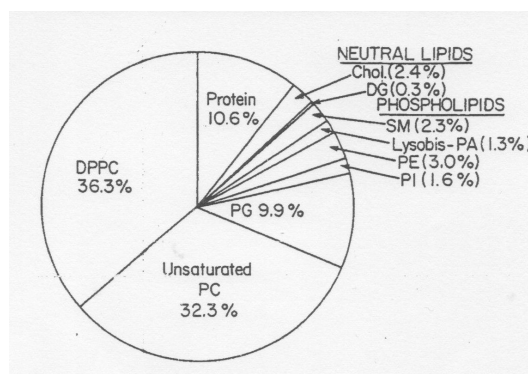


Figura 2.1: Composizione del surfactant polmonare di un bovino

Esso è composto principalmente di fosfolipidi, che rappresentano circa l'80-90% della sua massa, e che sono la causa primaria di abbassamento della tensione superficiale dei polmoni. In particolare, è ricco di fosfatidilcolina (PC), presente al 70-80% negli umani, il 55% del quale è nella forma della fosfatidilcolina desaturata (DSPC). Generalmente la fosfatidilcolina desatu-

rata (DSPC) si presenta nella forma di dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), da cui dipende, per la maggior parte, l'abbassamento della tensione superficiale dei polmoni. Circa il 60% delle molecole PC contiene due porzioni di acidi grassi saturati. Il fosfatidilglicerolo (PG) rappresenta invece il 5-10% dei fosfolipidi del surfactant. Il surfactant polmonare contiene anche proteine e carboidrati, ma in quantità minore.

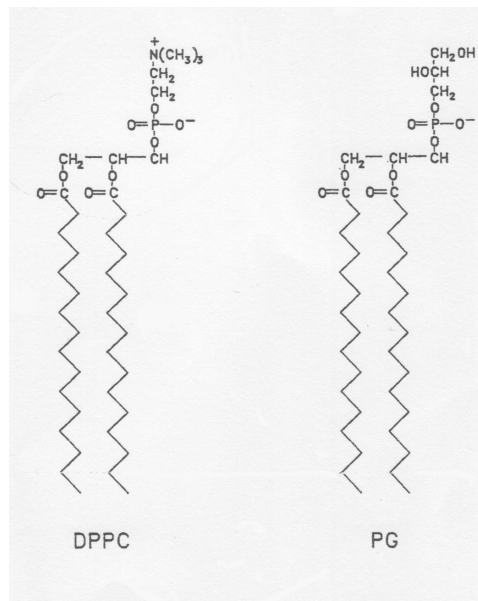


Figura 2.2: Strutture DPPC e PG

Lo studio del surfactant è strettamente legato all'atelectasia polmonare che affligge soprattutto i neonati prematuri, cioè la tendenza di un polmone a non espandersi a causa della mancanza d'aria. Nel 1929 Kurt von Neergaard, noto fisiologo svizzero, ipotizzò che questa sindrome, denominata sindrome di stress respiratorio (RDS) o Hyaline Membrane Disease (HMD), fosse dovuta ad una considerevole forza retrattiva della tensione superficiale dei polmoni, che nei neonati prematuri, dotati di un apparato respiratorio immaturo, è molto più grande del normale. Il suo lavoro diede il via ad altri studi sull'argomento, e l'esperimento fu inoltre ripetuto più volte da altri fisiologi.

## 2.2 FSR del surfactant polmonare

Il modello precursore-prodotto analizzato precedentemente viene di seguito applicato per il calcolo del FSR, parametro che, in questo caso particolare, è indice della sintesi del surfactant palmitato desaturato fosfatidilcolina DSPC-PA. La sigla DSPC-PA sta ad indicare che le misure effettuate riguardano il palmitato del surfactant polmonare, scelta giustificata dal fatto che esso rappresenta la componente principale di acidi grassi presente nella fosfatidilcolina. L'analisi accurata del comportamento del surfactant polmonare è importante per stabilire se la sua sintesi può essere migliorata mediante interventi di tipo nutrizionale o altro. Sui pazienti, per ragioni etiche, non si ricorre al classico metodo degli isotopi radioattivi, ma si incorporano dosi sicure di acqua deuterata  $^2\text{H}_2\text{O}$ . Questa tecnica è privilegiata rispetto alle altre per il fatto di non essere invasiva. Nel modello in esame il precursore è rappresentato dagli acidi grassi presenti nell'organismo e che, attraverso il processo di lipogenesi, sono interessati nella produzione del DSPC-PA. Il prodotto invece è rappresentato dal surfactant palmitato desaturato fosfatidilcolina DSPC-PA. Tracciando gli acidi grassi nel precursore con del deuterio (i pazienti ingeriscono  $^2\text{H}_2\text{O}$ , acqua deuterata) si può studiare la sintesi del DSPC-PA tramite il parametro FSR.

## Capitolo 3

# Dati, implementazione e risultati

Di seguito si riportano i dati, relativi ad undici pazienti affetti dalla sindrome di stress respiratorio, ai quali si è applicato il modello precursore - prodotto. Lo scopo è quello di calcolarne il parametro FSR in regime stazionario e non stazionario.

### 3.1 Dati sperimentali

- Tempo (ore): rappresenta l'ora in cui si è prelevato un certo dato (considerando che le misurazioni iniziano all'ora zero);
- PA dspc (mg/dl): è il valore del palmitato desaturato fosfatidilcolina effettivamente misurato;
- PA dspc (mg/dl) corr UREA: rappresenta la somma delle concentrazioni di prodotto caldo (presenza del tracciante) e prodotto freddo (assenza del tracciante). In formule, è dato da  $M_B + m_B$ . È ottenuto moltiplicando il dato precedente (PA dspc (mg/dl)) per una costante che rappresenta un fattore di diluizione;
- PA (g/l): è la conversione nell'unità di misura g/l del dato precedente;
- % D acqua: rappresenta la percentuale di concentrazione del precursore caldo, in formule è dato da  $\frac{m_A}{m_A + M_A}$ ;
- % H acqua: rappresenta la percentuale di concentrazione del precursore freddo, in formule è dato da  $\frac{M_A}{m_A + M_A}$ ;
- % D palmitato: rappresenta la percentuale di concentrazione del prodotto caldo, in formule è dato da  $\frac{m_B}{m_B + M_B}$ ;

- % H palmitato: rappresenta la percentuale di concentrazione del prodotto freddo, in formule è dato da  $\frac{M_B}{m_B+M_B}$ .

## 3.2 Implementazione

La massa del prodotto caldo  $m_B$ , non fornita, è stata calcolata moltiplicando la quantità totale di palmitato PA g/l (in formule  $m_B+M_B$ ) per la percentuale di concentrazione del prodotto caldo, cioè  $\frac{m_B}{m_B+M_B}$ . Analogamente la massa del prodotto freddo  $M_B$  è stata calcolata moltiplicando la quantità totale di palmitato PA g/l per la percentuale di concentrazione del prodotto freddo, cioè  $\frac{M_B}{m_B+M_B}$ . Entrambe le masse sono state graficate in funzione del tempo e riportate sotto i valori calcolati.

Le masse del precursore caldo e freddo, rispettivamente  $m_A$  e  $M_A$ , non sono state fornite e non è possibile calcolarle. Tuttavia, notando che  $m_A = (m_A + M_A) \times \frac{m_A}{m_A + M_A}$ , si riescono comunque a ricavare le quantità di interesse  $k_2$  (formula 1.4 in stato stazionario, 1.13 in stato non stazionario) e FSR (formula 1.4 in stato stazionario, 1.14 in stato non stazionario), in quanto il secondo termine è noto (è la % D acqua) e il primo è una costante che nei calcoli si semplifica. Analogo discorso si può fare per  $M_A$ .

Per il calcolo degli integrali è stata utilizzata la tecnica del trapezio. Per esempio, se l'integrale da risolvere è  $\int_{t_1}^{t_2} m_B(t)dt$ , la formula utilizzata sarà  $0.5 \times (m_B(t_1) + m_B(t_2)) \times (t_2 - t_1)$ . Infine, per ogni paziente, in regime non stazionario, sono stati prodotti dei grafici che mostrano l'andamento temporale dei parametri  $k_2$  e FSR, in riferimento al valore in regime stazionario rappresentato dalla linea tratteggiata rossa. Tutti i calcoli sono stati effettuati con il foglio di calcolo Excel, mentre i grafici sono stati ricavati utilizzando l'ambiente MATLAB.

### 3.3 Risultati

#### Paziente 1

Tempo (ore)	PA dspc mg/dl	PA dspc mg/dl corr UREA	PA g/l
0	13,200	105,732	1,057
6	23,700	165,189	1,652
20	10,900	84,802	0,848
23,5	21,300	69,651	0,697
42	16,100	62,468	0,625

%D ACQUA	%H ACQUA	%D PALMITATO	%H PALMITATO
0,00001	0,99999	0,00021	0,99979
0,00121	0,99879	0,00021	0,99979
0,00118	0,99882	0,00028	0,99972
0,00116	0,99884	0,00031	0,99969
0,00116	0,99884	0,00048	0,99952

$m_B$ g/l	$M_B$ g/l
0,000218	1,057102
0,000348	1,651542
0,000237	0,847783
0,000214	0,696296
0,000300	0,624380

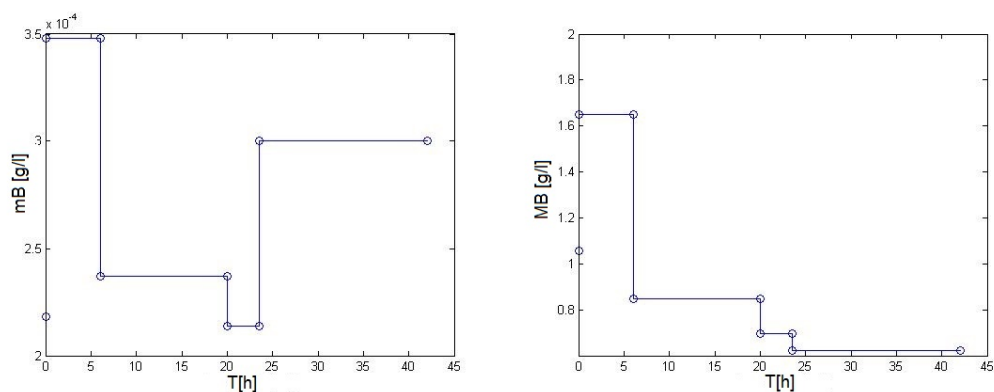


Figura 3.1: Andamento temporale delle masse del prodotto

#### Regime Stazionario

Il FSR calcolato è pari a 21.48756 %/giorno.



### Regime Non Stazionario

Tempo (ore)	$k_2$ (%/giorno)	FSR (%/giorno)
6	-171,10218	4,46604
20	121,36894	11,10930
23.5	156,24216	21,69349
42	43,17411	29,04562

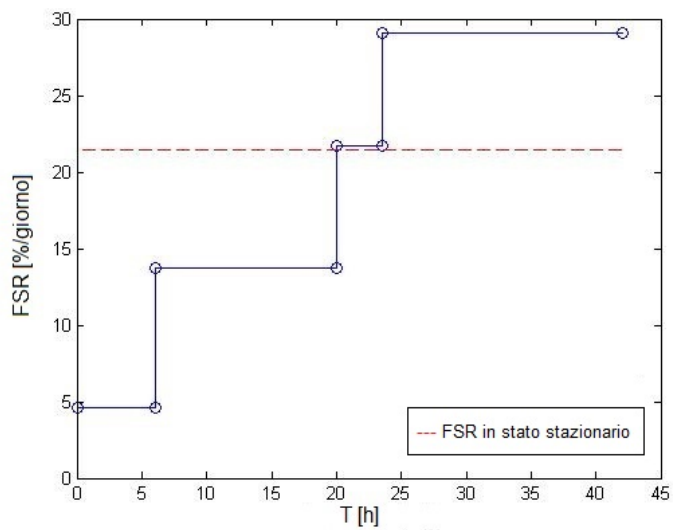
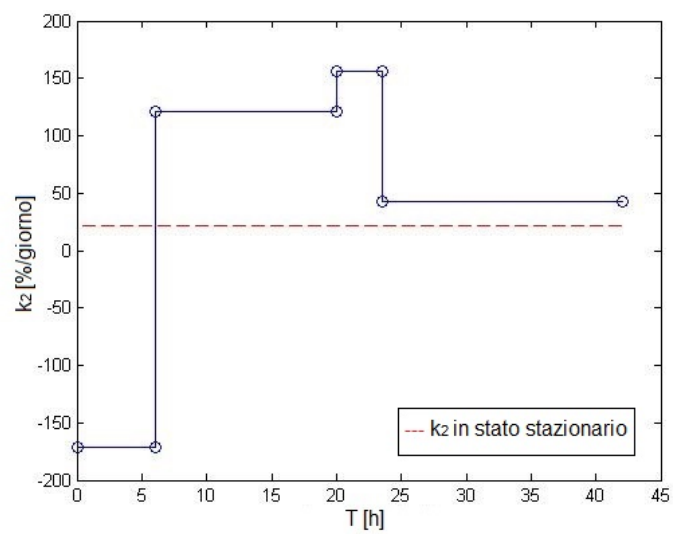


Figura 3.2: Andamento temporale di  $k_2$  e FSR

## Paziente 2

Tempo (ore)	PA dspc mg/dl	PA dspc mg/dl corr UREA	PA g/l
0	27,95	16,768	0,168
4	27,36	16,413	0,164
8	26,35	15,810	0,158
12	24,18	14,510	0,145
19	22,72	13,632	0,136
28	22,12	13,269	0,133
43	21,69	13,016	0,130

%D ACQUA	%H ACQUA	%D PALMITATO	%H PALMITATO
0,00108	0,99892	0,00018	0,99982
0,00104	0,99896	0,00018	0,99982
0,00105	0,99895	0,00018	0,99982
0,00104	0,99896	0,00018	0,99982
0,00100	0,99900	0,00018	0,99982
0,00101	0,99899	0,00019	0,99981
0,00096	0,99904	0,00024	0,99976

$m_B$ g/l	$M_B$ g/l
0,000030	0,167654
0,000029	0,164103
0,000028	0,158075
0,000026	0,145074
0,000025	0,136291
0,000026	0,132667
0,000031	0,130130

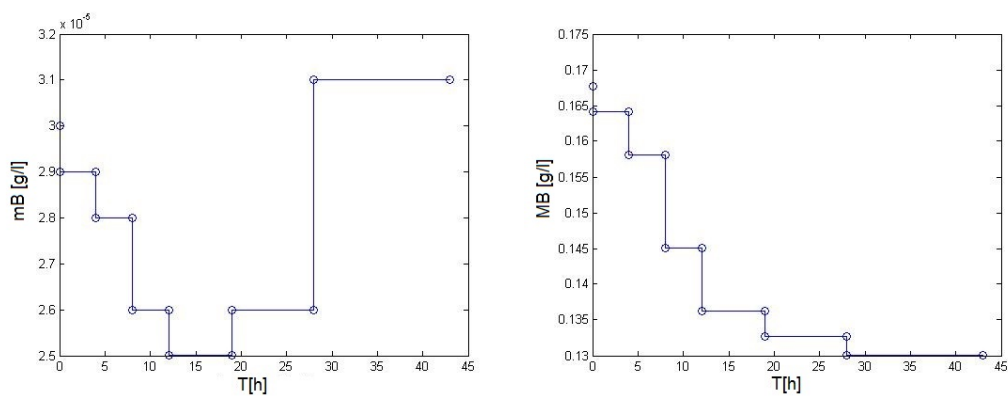


Figura 3.3: Andamento temporale delle masse del prodotto

## Regime Stazionario

Il FSR calcolato è pari a 4.18227 %/giorno.

## Regime Non Stazionario

Tempo (ore)	$k_2$ (%/giorno)	FSR (%/giorno)
4	13,10531	0,26084
8	22,11725	-0,33224
12	51,56639	0,10079
19	23,60871	2,2320
28	10,37331	3,18665
43	12,58379	9,49524

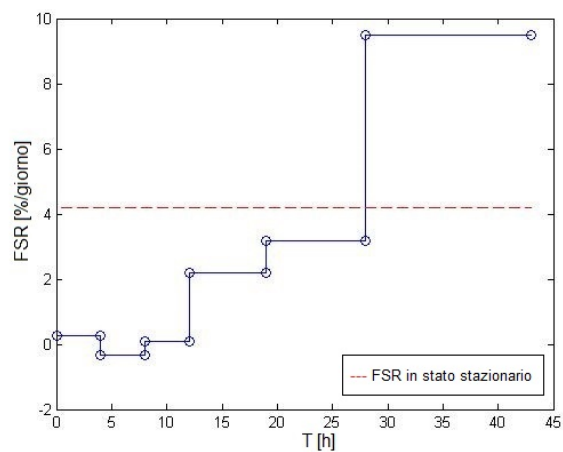
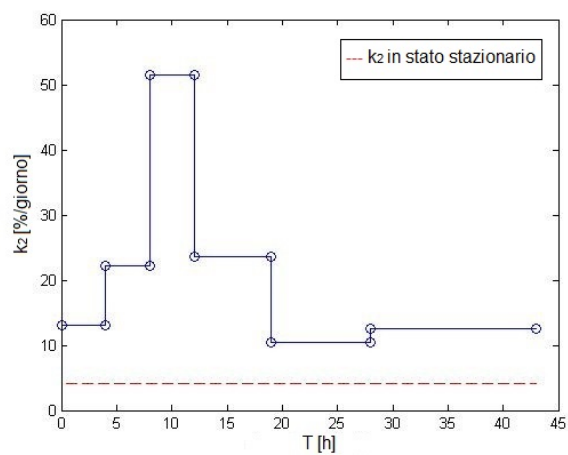


Figura 3.4: Andamento temporale di  $k_2$  e FSR

### Paziente 3

Tempo (ore)	PA dspc mg/dl	PA dspc mg/dl corr UREA	PA g/l
0	1,390	28,022	0,280
28	0,270	10,301	0,103
48	0,340	9,650	0,097

%D ACQUA	%H ACQUA	%D PALMITATO	%H PALMITATO
0,00350	0,99650	0,00028	0,99972
0,00280	0,99720	0,00063	0,99937
0,00320	0,99680	0,00101	0,99899

$m_B$ g/l	$M_B$ g/l
0,000079	0,280145
0,000065	0,102940
0,000098	0,096404

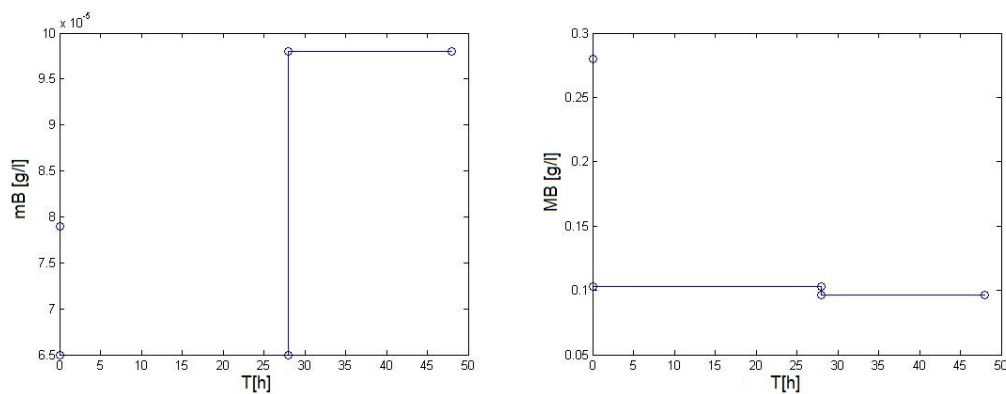


Figura 3.5: Andamento temporale delle masse del prodotto

#### Regime Stazionario

Il FSR calcolato è pari a 13.49940%/giorno.

#### Regime Non Stazionario

Tempo (ore)	$k_2$ (%/giorno)	FSR (%/giorno)
28	87,78317	8,48477
48	28,75738	20,88902

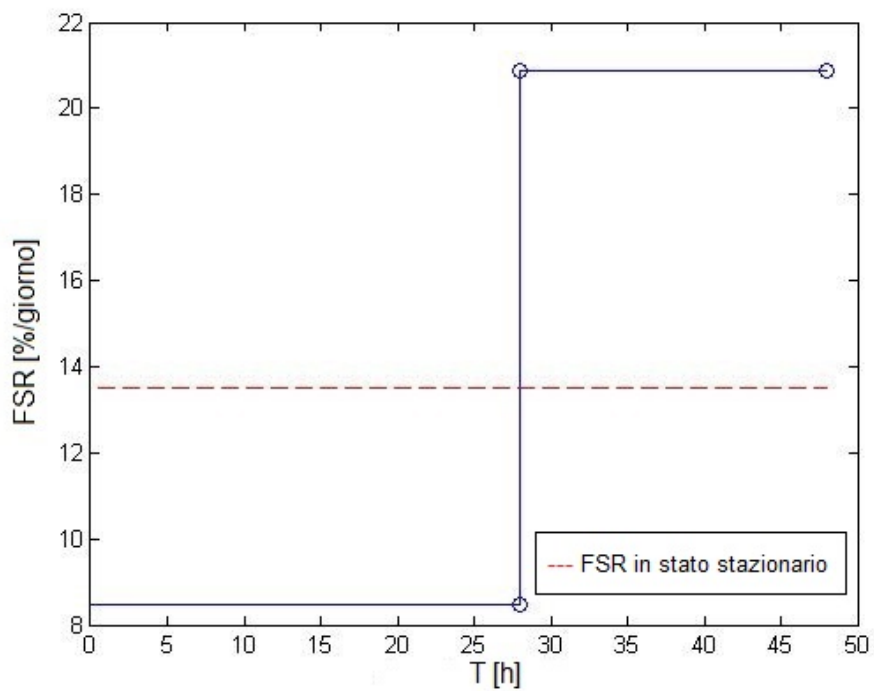
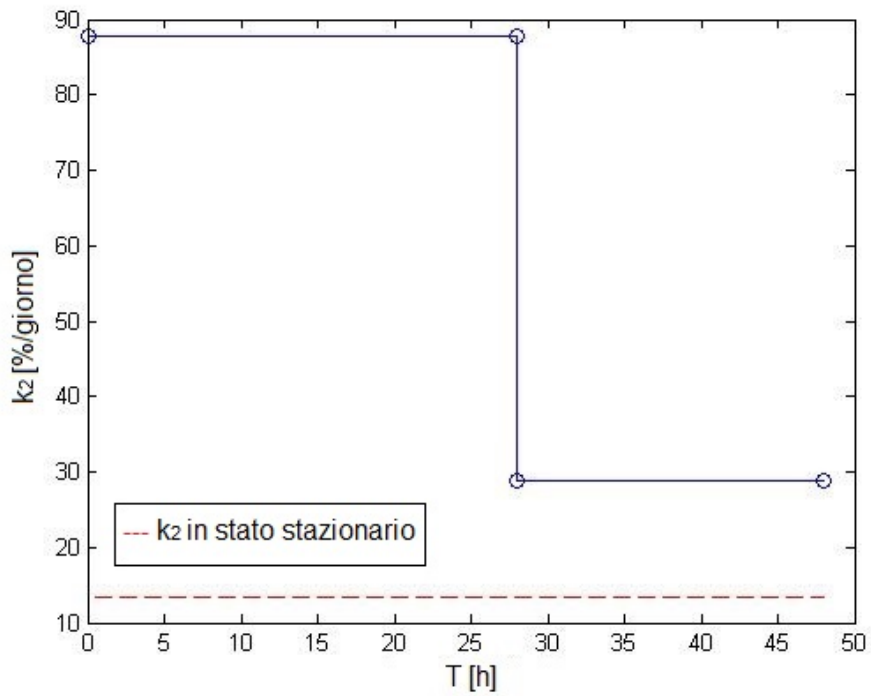


Figura 3.6: Andamento temporale di  $k_2$  e FSR

## Paziente 4

Tempo (ore)	PA dspc mg/dl	PA dspc mg/dl corr UREA	PA g/l
0	4,500	47,700	0,477
8	12,000	109,200	1,092
13	3,300	88,770	0,888
48	17,700	86,730	0,867

%D ACQUA	%H ACQUA	%D PALMITATO	%H PALMITATO
0,00001	0,99999	0,00024	0,99976
0,00300	0,99700	0,00025	0,99975
0,00350	0,99650	0,00027	0,99973
0,00340	0,99660	0,00076	0,99924

$m_B$ g/l	$M_B$ g/l
0,000116	0,476884
0,000272	1,091728
0,000242	0,887458
0,000661	0,866639

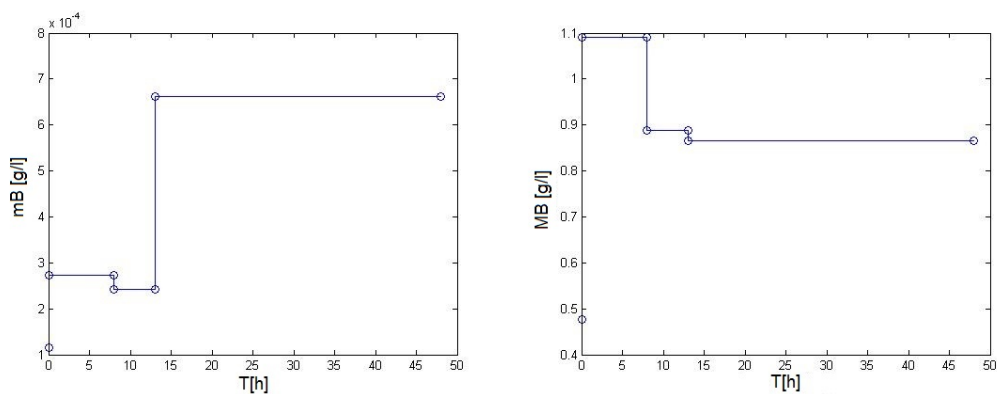


Figura 3.7: Andamento temporale delle masse del prodotto

### Regime Stazionario

Il FSR calcolato è pari a 21.50460 %/giorno.

### Regime Non Stazionario

Tempo (ore)	$k_2$ (%/giorno)	FSR (%/giorno)
8	-234,04621	1,13401
13	102,75769	3,67710
48	13,03696	11,40922

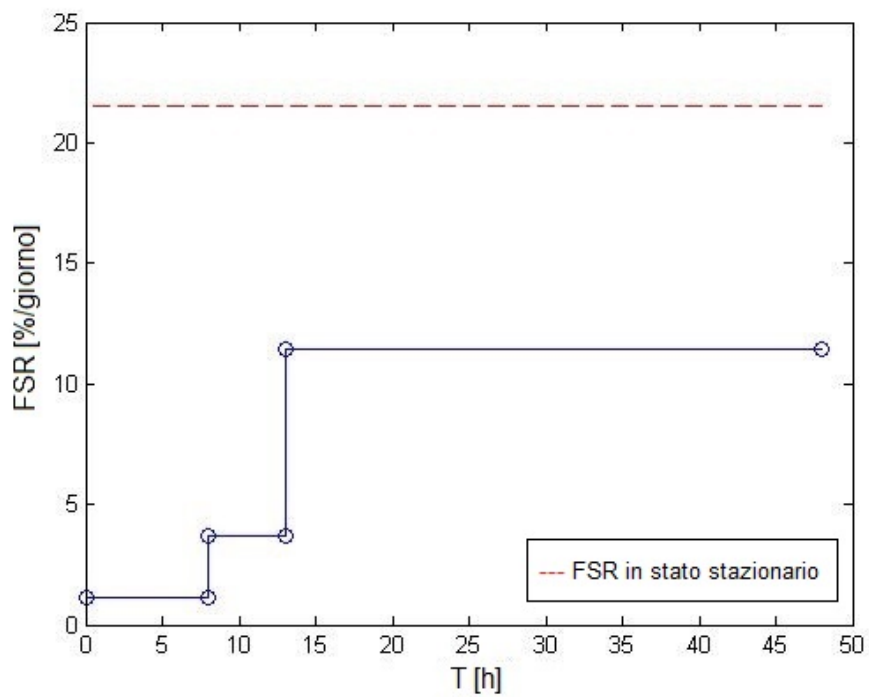
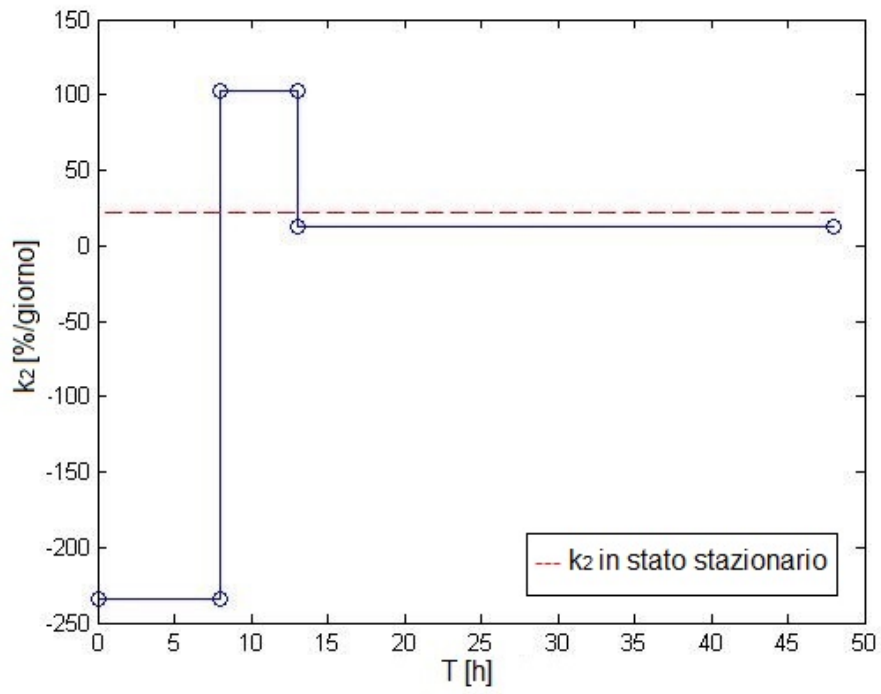


Figura 3.8: Andamento temporale di  $k_2$  e FSR

## Paziente 5

Tempo (ore)	PA dspc mg/dl	PA dspc mg/dl corr UREA	PA g/l
0	2,500	20,000	0,200
30	1,400	14,560	0,146
36	14,400	77,760	0,778
49	1,900	23,560	0,236

%D ACQUA	%H ACQUA	%D PALMITATO	%H PALMITATO
0,00001	0,99999	0,00024	0,99976
0,00110	0,99890	0,00041	0,99959
0,00090	0,99910	0,00052	0,99948
0,00090	0,99910	0,00085	0,99915

$m_B$ g/l	$M_B$ g/l
0,000048	0,199952
0,000059	0,145541
0,000408	0,777192
0,000200	0,235400

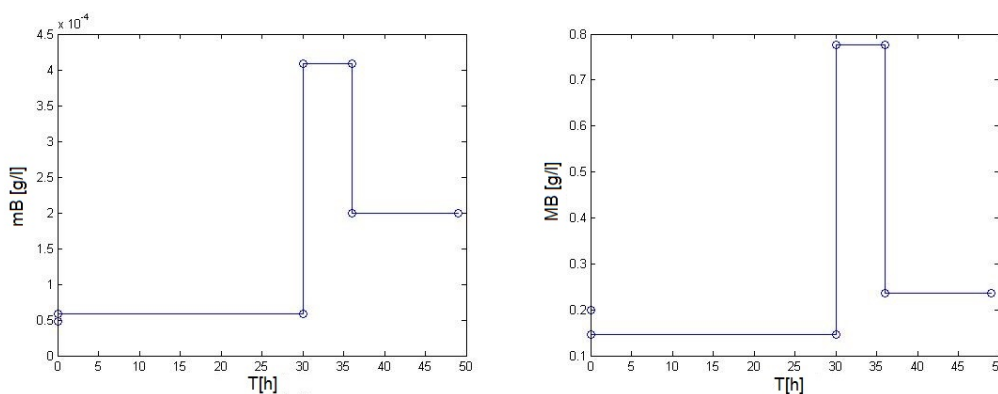


Figura 3.9: Andamento temporale delle masse del prodotto

### Regime Stazionario

Il FSR calcolato è pari a -334.16018 %/giorno.

### Regime Non Stazionario

Tempo (ore)	$k_2$ (%/giorno)	FSR (%/giorno)
30	77,91055	52,71246
36	-496,60455	51,03053
49	339,21580	141,65737



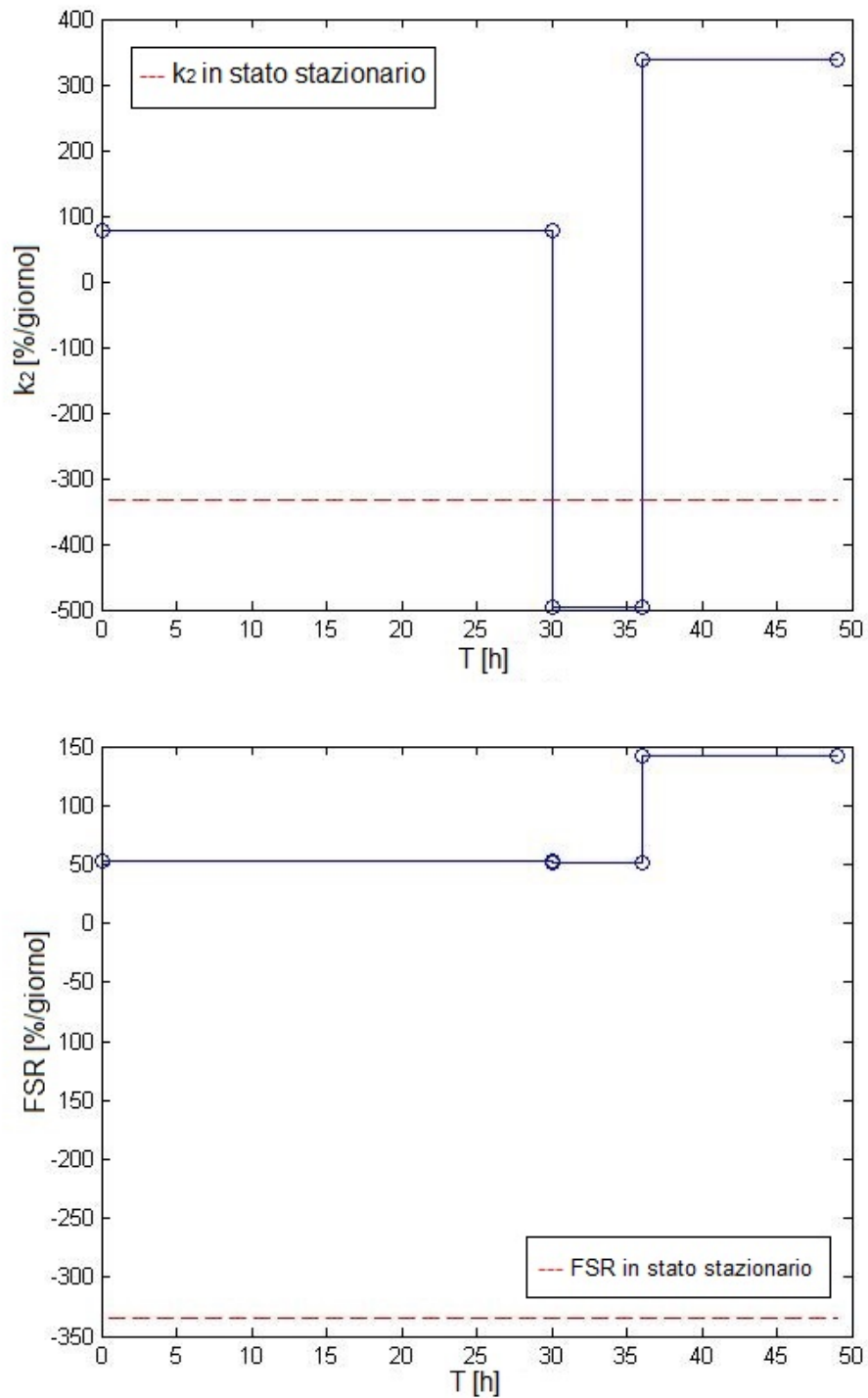


Figura 3.10: Andamento temporale di  $k_2$  e FSR

## Paziente 6

Tempo (ore)	PA dspc mg/dl	PA dspc mg/dl corr UREA	PA g/l
0	1,46	15	0,15
18	12,52	365,6	3,656
24	3,06	75,6	0,756
40	18,89	385,4	3,854
43	2,63	76	0,76

%D ACQUA	%H ACQUA	%D PALMITATO	%H PALMITATO
0,00031	0,99969	0,00021	0,99979
0,00212	0,99788	0,00022	0,99978
0,00209	0,99791	0,00026	0,99974
0,00212	0,99788	0,00031	0,99969
0,00216	0,99784	0,00028	0,99972

$m_B$ g/l	$M_B$ g/l
0,000031	0,149969
0,000793	3,655207
0,000199	0,755801
0,001202	3,852798
0,000214	0,759786

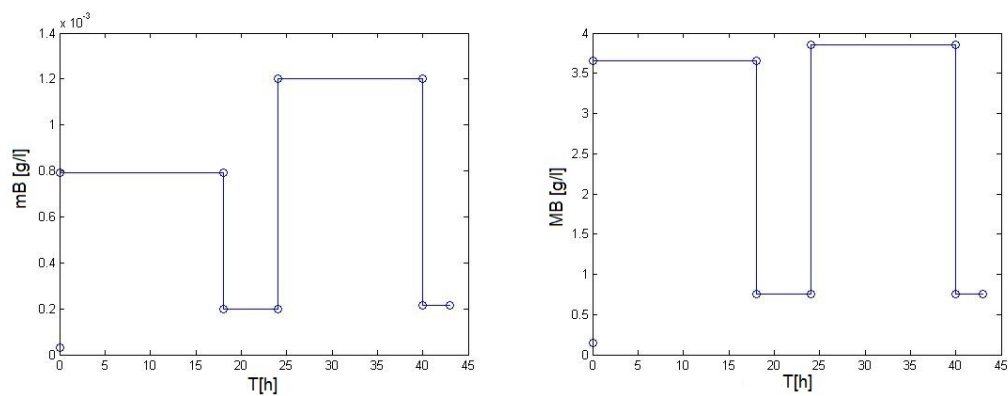


Figura 3.11: Andamento temporale delle masse del prodotto

### Regime Stazionario

Il FSR calcolato è pari a 4.03625 %/giorno.

### Regime Non Stazionario

Tempo (ore)	$k_2$ (%/giorno)	FSR (%/giorno)
18	-245,49955	0,14752
24	531,43036	5,58124
40	-199,37334	2,22785
43	1065,54478	-7,35028

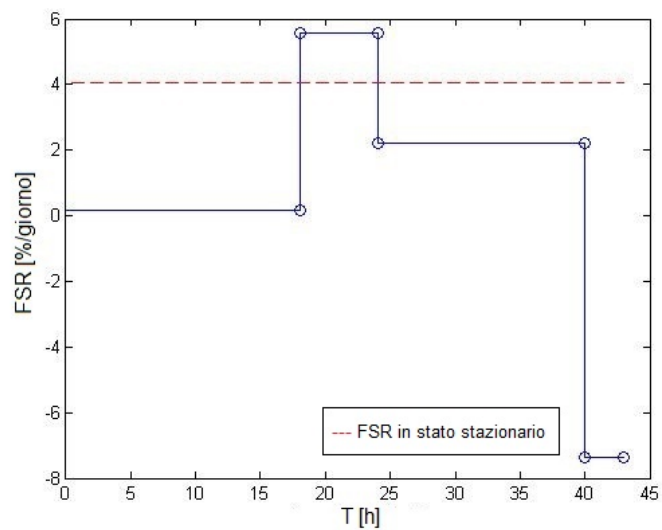
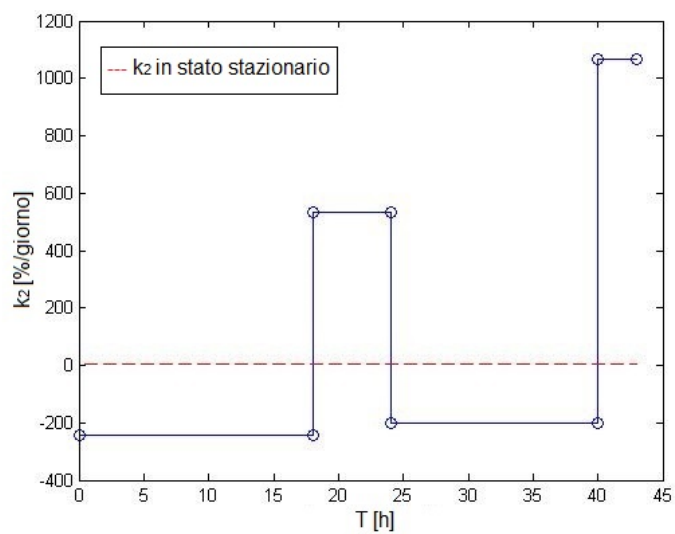


Figura 3.12: Andamento temporale di  $k_2$  e FSR

## Paziente 7

Tempo (ore)	PA dspc mg/dl	PA dspc mg/dl corr UREA	PA g/l
0	0,92	19,228	0,192
8	3,88	47,724	0,477
12	2,7	30,78	0,308
16	0,89	7,12	0,071
20	1,49	11,92	0,119
24	1,11	12,321	0,123
28	1,88	25,38	0,254
32	3,57	48,195	0,482
36	3,7	32,93	0,329
44	0,9	6,93	0,069
49	0,9	12,15	0,122

%D ACQUA	%H ACQUA	%D PALMITATO	%H PALMITATO
0,00063	0,99937	0,00021	0,99979
0,00137	0,99863	0,00021	0,99979
0,00136	0,99864	0,00022	0,99978
0,00136	0,99864	0,00023	0,99977
0,00134	0,99866	0,00023	0,99977
0,00133	0,99867	0,00024	0,99976
0,00133	0,99867	0,00024	0,99976
0,00132	0,99868	0,00024	0,99976
0,00131	0,99869	0,00025	0,99975
0,00128	0,99872	0,00029	0,99971
0,00127	0,99873	0,00030	0,99970

m <sub>B</sub> g/l	M <sub>B</sub> g/l
0,000041	0,191959
0,000101	0,476899
0,000067	0,307933
0,000016	0,070984
0,000028	0,118972
0,000030	0,122970
0,000061	0,253939
0,000116	0,481884
0,000081	0,328919
0,000020	0,068980
0,000036	0,121964

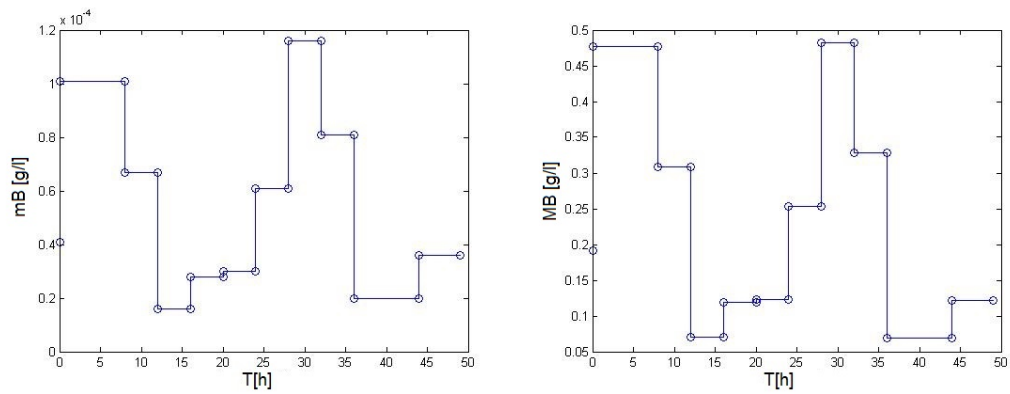


Figura 3.13: Andamento temporale delle masse del prodotto

### Regime Stazionario

Il FSR calcolato è pari a 5.92874 %/giorno.

### Regime Non Stazionario

Tempo (ore)	$k_2$ (%/giorno)	FSR (%/giorno)
8	-255,79227	-0,18675
12	261,42929	3,08180
16	753,31471	2,91560
20	-300,44705	2,70781
24	-14,36783	5,46088
28	-417,21886	-0,24247
32	-371,58897	0,14999
36	228,98430	2,59434
44	398,70301	6,73620
49	-262,33194	4,05150

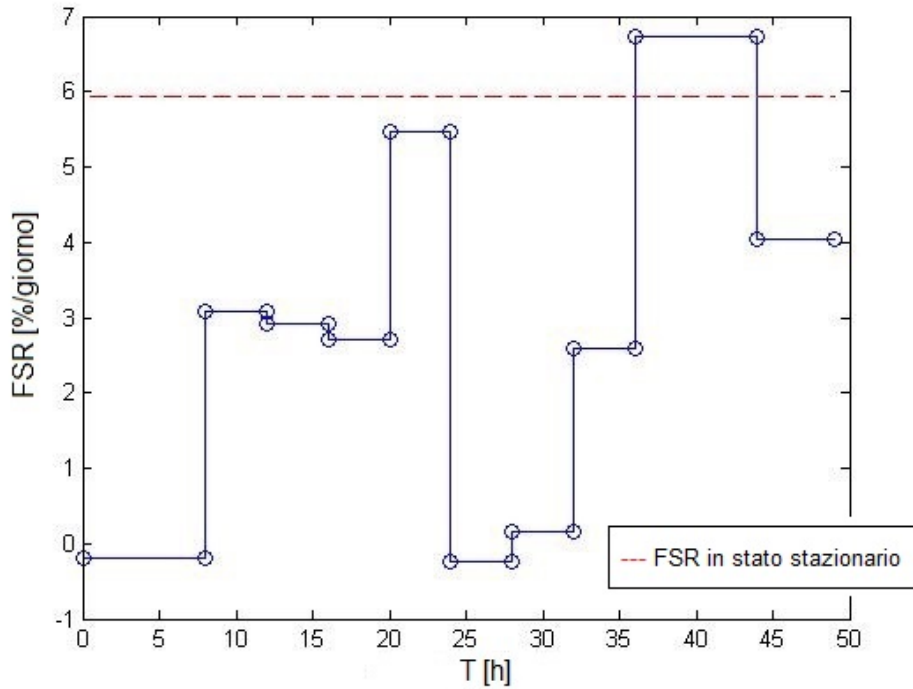
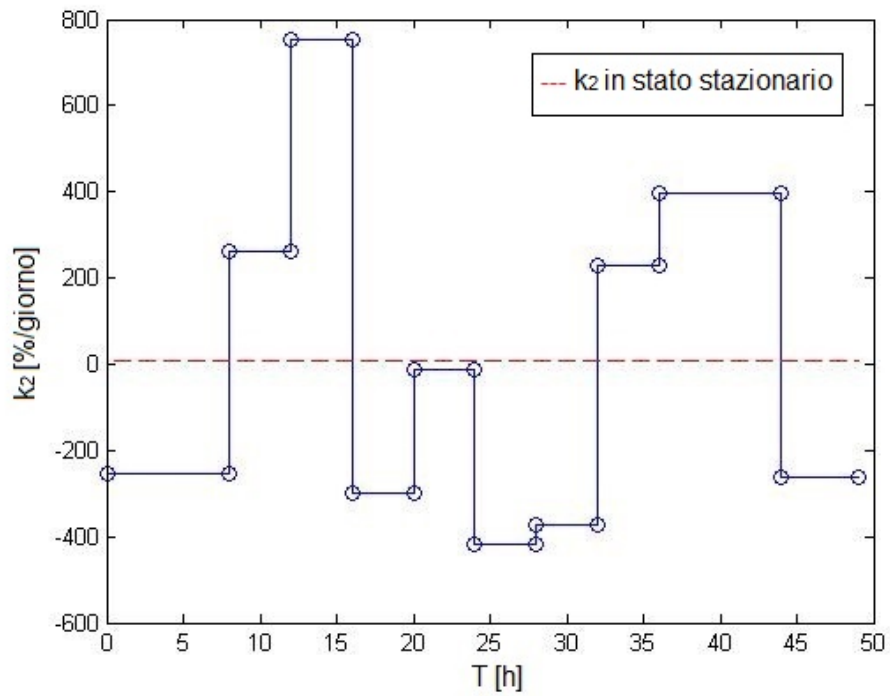


Figura 3.14: Andamento temporale di  $k_2$  e FSR

## Paziente 8

Tempo (ore)	PA dspc mg/dl	PA dspc mg/dl corr UREA	PA g/l
0	1,51	8,607	0,086
8	3,47	18,738	0,187
12	1,11	10,101	0,101
20	0,95	7,315	0,073
24	3,07	16,271	0,163
28	3,61	12,274	0,123
32	4,52	9,944	0,099
36	2,72	11,696	0,117
40	4,39	9,219	0,092

%D ACQUA	%H ACQUA	%D PALMITATO	%H PALMITATO
0,00029	0,99971	0,00022	0,99978
0,00105	0,99895	0,00022	0,99978
0,00105	0,99895	0,00023	0,99977
0,00104	0,99896	0,00023	0,99977
0,00105	0,99895	0,00023	0,99977
0,00105	0,99895	0,00024	0,99976
0,00104	0,99896	0,00026	0,99974
0,00103	0,99897	0,00026	0,99974
0,00105	0,99895	0,00028	0,99973

m <sub>B</sub> g/l	M <sub>B</sub> g/l
0,000019	0,085981
0,000041	0,186959
0,000023	0,100977
0,000016	0,072984
0,000037	0,162963
0,000030	0,122970
0,000025	0,098975
0,000030	0,116970
0,000025	0,091975

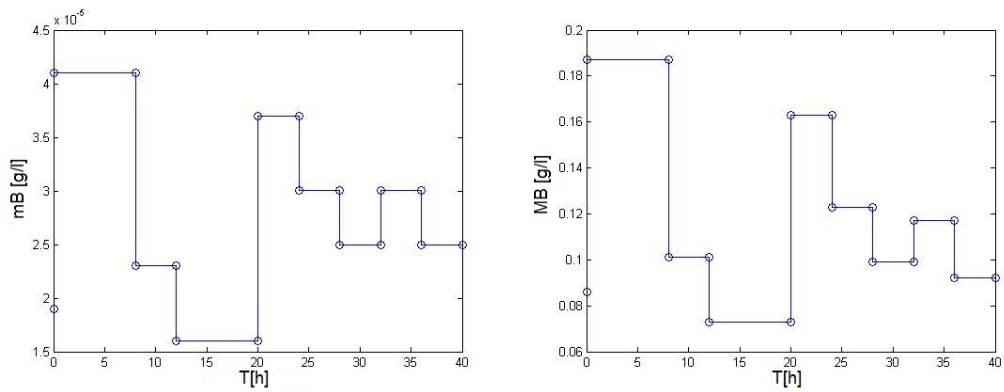


Figura 3.15: Andamento temporale delle masse del prodotto

### Regime Stazionario

Il FSR calcolato è pari a 8.24182 %/giorno.

### Regime Non Stazionario

Tempo (ore)	$k_2$ (%/giorno)	FSR (%/giorno)
8	-219,03198	2,94472
12	361,57653	3,24051
20	96,23115	-0,32031
24	-457,00053	0,62607
28	178,38630	10,54554
32	140,08530	10,34732
36	-99,00891	0,99032
40	157,65518	14,10351



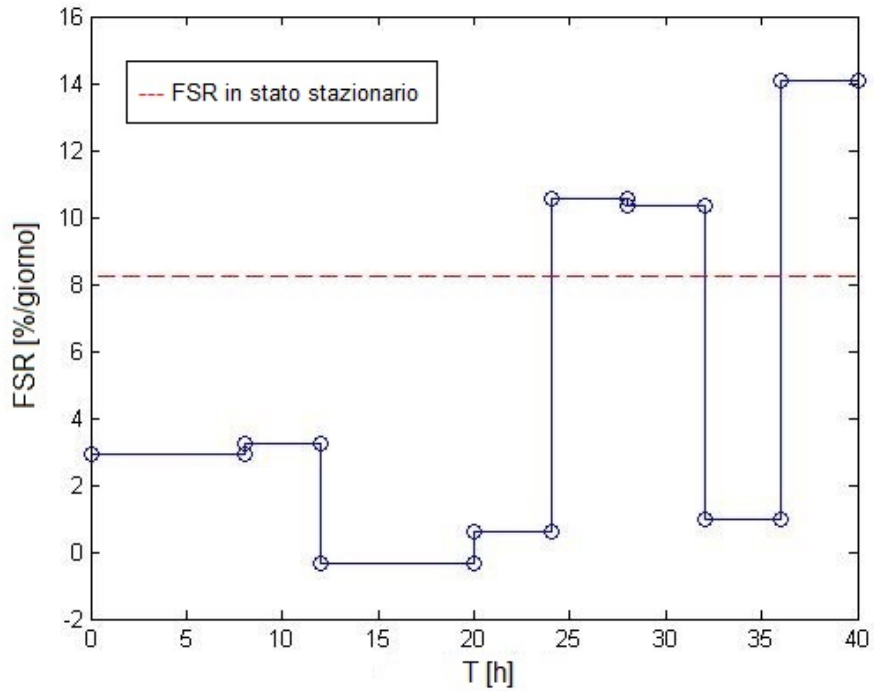
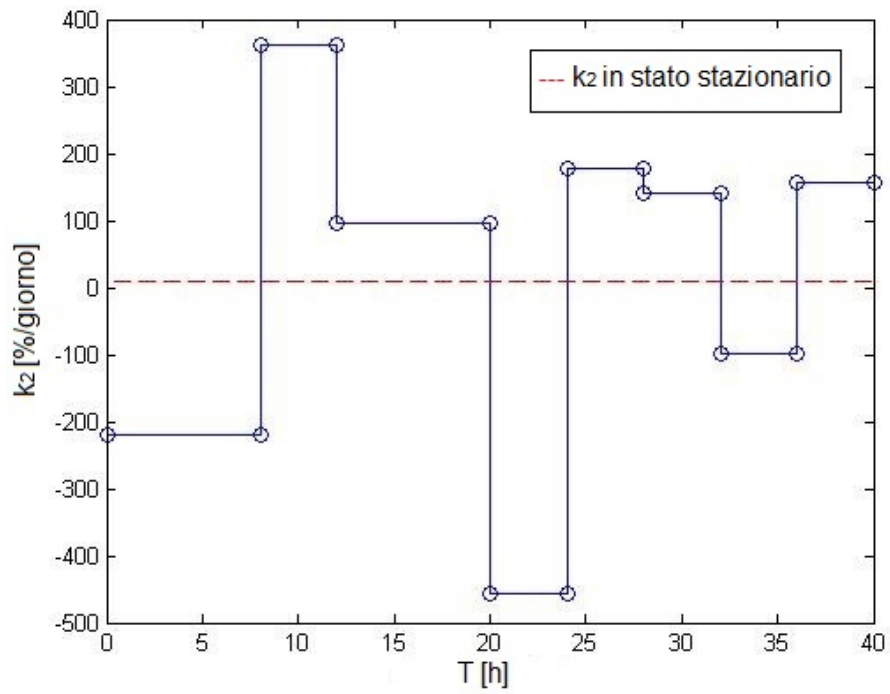


Figura 3.16: Andamento temporale di  $k_2$  e FSR

## Paziente 9

Tempo (ore)	PA dspc mg/dl	PA dspc mg/dl corr UREA	PA g/l
0	13,49	196,954	1,97
24	10,47	83,76	0,838
36	4,93	40,919	0,409
47	22,31	111,55	1,116

%D ACQUA	%H ACQUA	%D PALMITATO	%H PALMITATO
0,00029	0,99971	0,00021	0,99979
0,00240	0,99760	0,00030	0,99970
0,00227	0,99773	0,00037	0,99963
0,00225	0,99775	0,00043	0,99957

$m_B$ g/l	$M_B$ g/l
0,000418	1,969582
0,000251	0,837749
0,000152	0,408848
0,000475	1,115525

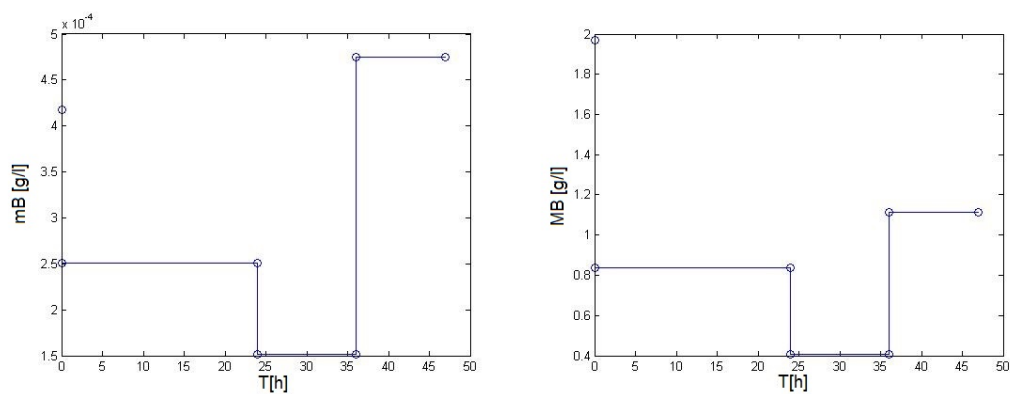


Figura 3.17: Andamento temporale delle masse del prodotto

### Regime Stazionario

Il FSR calcolato è pari a 11.46218 %/giorno.

### Regime Non Stazionario

Tempo (ore)	$k_2$ (%/giorno)	FSR (%/giorno)
24	87,22807	6,59398
36	143,94974	6,32673
47	-197,31655	4,97530

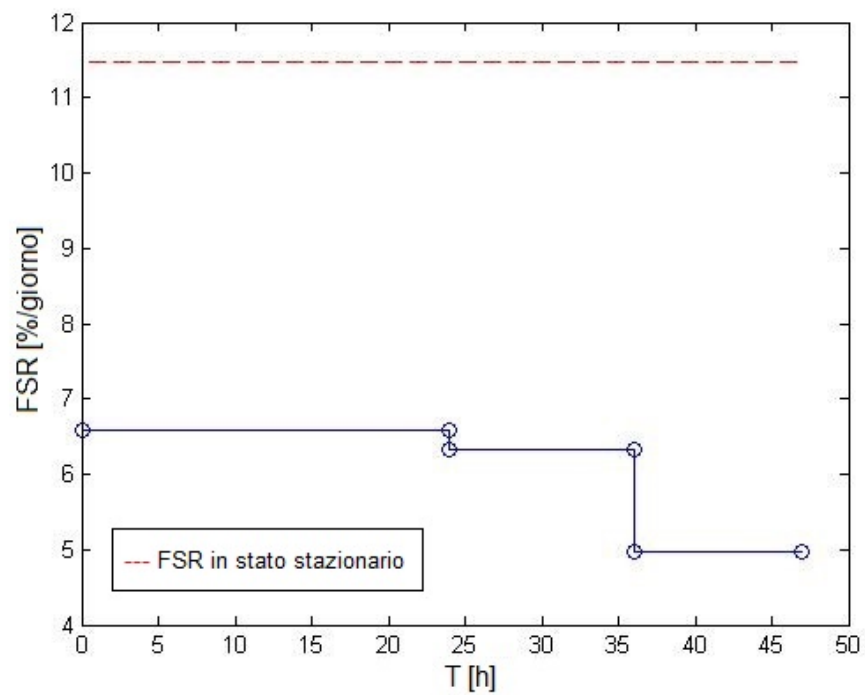
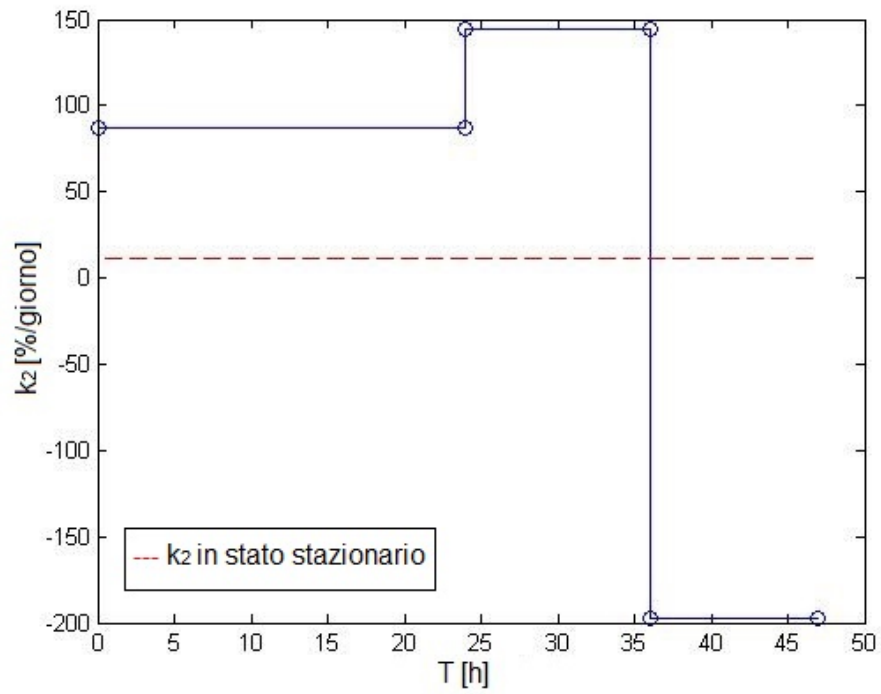


Figura 3.18: Andamento temporale di  $k_2$  e FSR

## Paziente 10

Tempo (ore)	PA dspc mg/dl	PA dspc mg/dl corr UREA	PA g/l
0	1,04	21,424	0,214
6	0,27	5,238	0,052
13	1,13	21,922	0,219
16,5	1,28	28,8	0,288
21	1,46	32,12	0,321
24	7,94	147,684	1,477
36	5,75	59,8	0,598
42,5	17,16	145,86	1,459
48	3,57	37,485	0,375

%D ACQUA	%H ACQUA	%D PALMITATO	%H PALMITATO
0,00027	0,99973	0,00022	0,99978
0,00237	0,99763	0,00022	0,99978
0,00242	0,99758	0,00022	0,99978
0,00247	0,99753	0,00024	0,99976
0,00251	0,99749	0,00025	0,99975
0,00244	0,99756	0,00026	0,99974
0,00245	0,99755	0,00035	0,99965
0,00239	0,99761	0,00037	0,99963
0,00232	0,99768	0,00039	0,99961

m <sub>B</sub> g/l	M <sub>B</sub> g/l
0,000047	0,213953
0,000012	0,051988
0,000049	0,218951
0,000069	0,287931
0,000081	0,320919
0,000390	1,476610
0,000212	0,597788
0,000542	1,458458
0,000145	0,374855

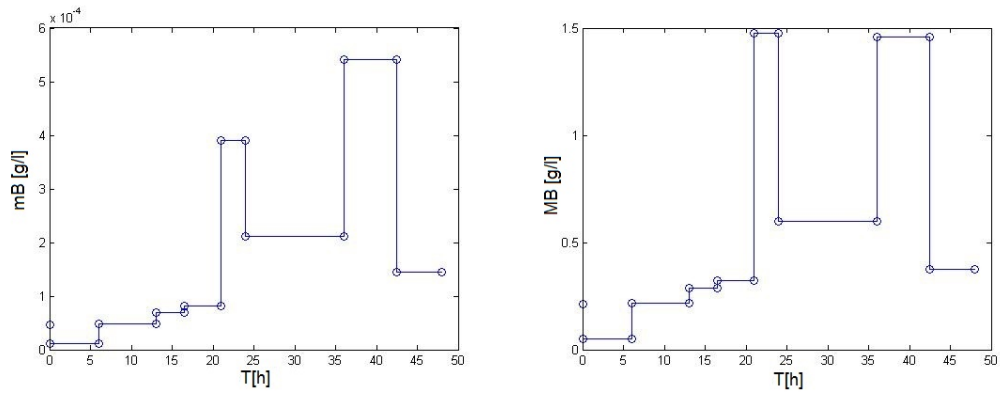


Figura 3.19: Andamento temporale delle masse del prodotto

### Regime Stazionario

Il FSR calcolato è pari a 8.33261 %/giorno.

### Regime Non Stazionario

Tempo (ore)	$k_2$ (%/giorno)	FSR (%/giorno)
6	487,33245	0,11428
13	-422,32698	0,23445
16	-181,77705	4,85631
21	-55,09901	2,69460
24	-1026,00397	2,68862
36	176,34461	6,88398
42.5	-306,60408	2,48919
48	518,08157	2,24485

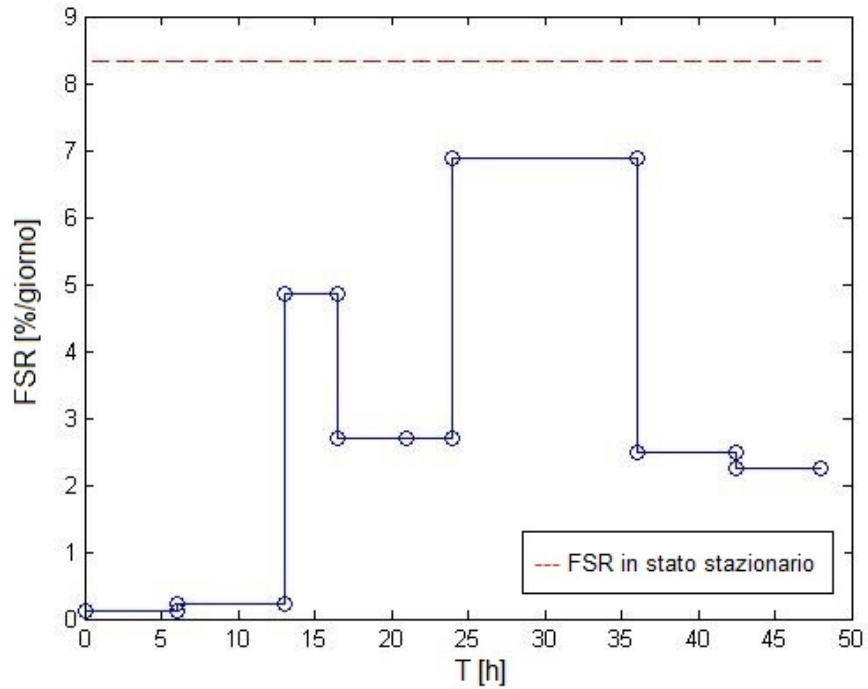
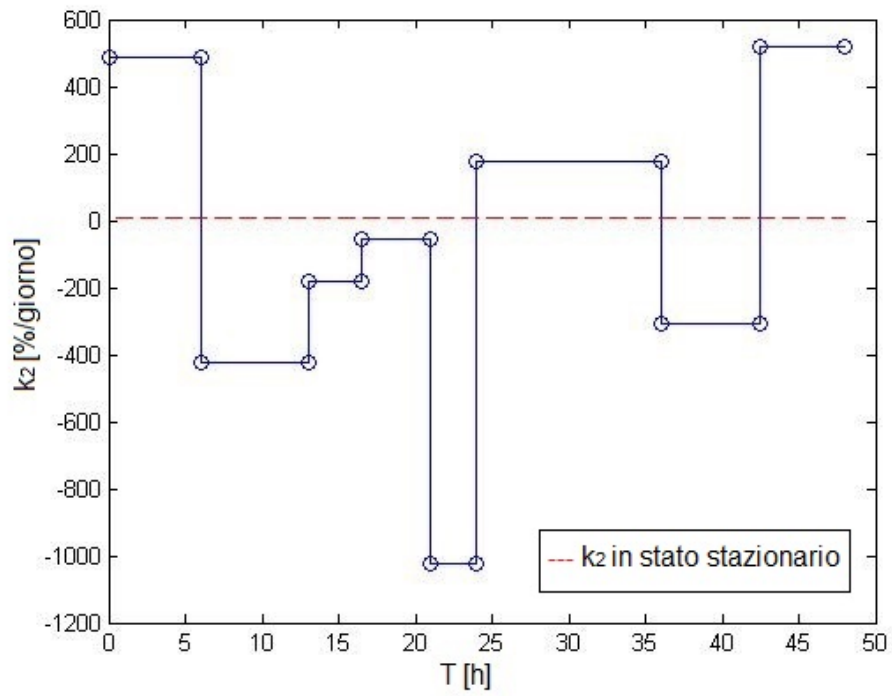


Figura 3.20: Andamento temporale di  $k_2$  e FSR

## Paziente 11

Tempo (ore)	PA dspc mg/dl	PA dspc mg/dl corr UREA	PA g/l
0	7,59	56,925	0,569
24	6,07	60,7	0,607
30	7,08	101,244	1,012
36	8,65	76,12	0,761
42	2,13	33,015	0,33
49	2,05	29,52	0,295

%D ACQUA	%H ACQUA	%D PALMITATO	%H PALMITATO
0,00028	0,99972	0,00021	0,99979
0,00143	0,99857	0,00029	0,99971
0,00138	0,99862	0,00030	0,99970
0,00136	0,99864	0,00033	0,99967
0,00133	0,99867	0,00034	0,99966
0,00131	0,99869	0,00035	0,99965

$m_B$ g/l	$M_B$ g/l
0,000121	0,568879
0,000177	0,606823
0,000302	1,011698
0,000248	0,760752
0,000111	0,329889
0,000102	0,294898

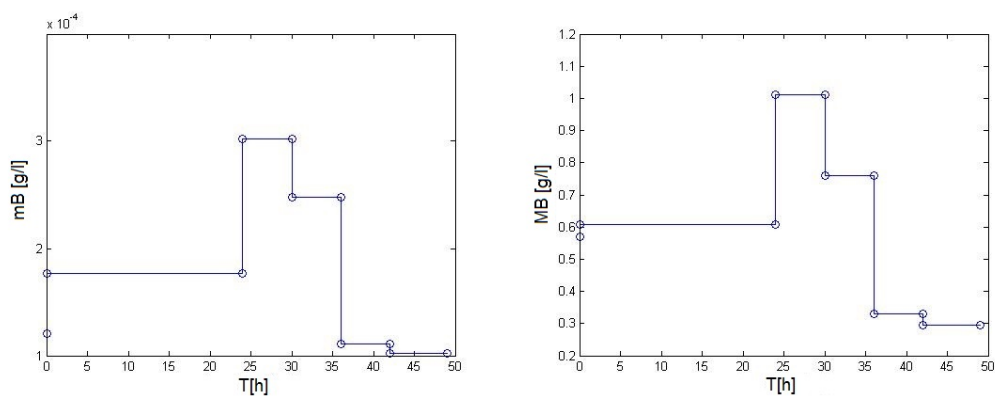


Figura 3.21: Andamento temporale delle masse del prodotto

## Regime Stazionario

Il FSR calcolato è pari a 12.73180 %/giorno.

### Regime Non Stazionario

Tempo (ore)	$k_2$ (%/giorno)	FSR (%/giorno)
24	6,70782	13,16249
30	-197,93346	2,18763
36	123,54183	10,27652
42	319,38857	3,34483
49	41,71635	3,31310

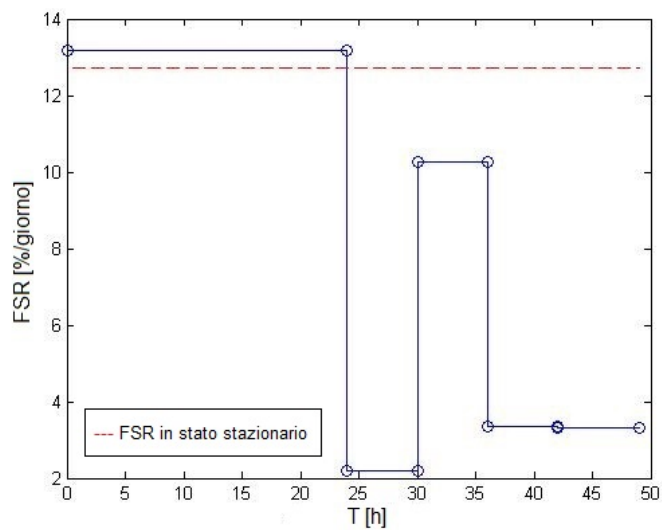
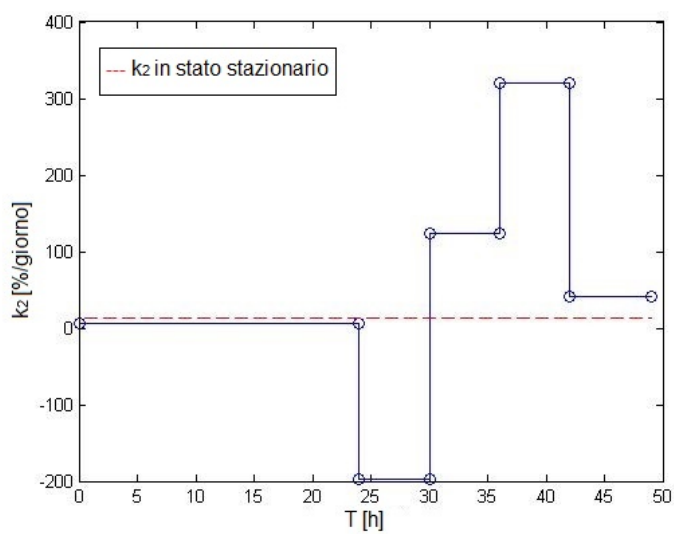


Figura 3.22: Andamento temporale di  $k_2$  e FSR



## Capitolo 4

# Conclusioni

In questa tesi si sono confrontate le stime di FSR ottenute con semplici formule di stato stazionario, oppure con le più complesse formule che tengono conto di eventuali variazioni nel tempo delle masse di precursore e prodotto.

I valori del FSR in stato stazionario (che coincidono con i valori del turnover  $k_2$ ), compresi nell'intervallo  $[4 - 21.5]$  %/giorno, sono in buon accordo con valori ottenuti in studi analoghi.

In certi casi si ottengono dei valori negativi, ma comunque prossimi allo zero: queste anomalie (non è possibile infatti che la conversione del precursore in prodotto sia rappresentata da un numero negativo) vanno attribuite all'inevitabile presenza di errori di misura dovuti alle complesse tecniche di estrazione e misura dei dati.

In stato non stazionario le stime di FSR variano nel tempo in maniera molto evidente, e la stima ottenuta con le semplici formule di stato stazionario rappresenta in prima approssimazione il valor medio di tali profili. Invece il parametro  $k_2$ , che in stato non stazionario non coincide più con FSR, ha un comportamento molto più variabile che si discosta spesso da quello in stato stazionario, assumendo valori molto elevati, anche di un ordine di grandezza di differenza. Questo porta a concludere che, nell'analisi effettuata, il processo non può essere considerato in stato stazionario, o meglio che farlo porterebbe ad un'eccessiva semplificazione del problema. Per ottenere andamenti più precisi vanno quindi utilizzate le ipotesi e le formule dello stato non stazionario.

# Ringraziamenti

Vorrei esprimere la mia gratitudine alla Prof. Gianna Maria Toffolo, relattrice della mia tesi, per l'aiuto e il tempo dedicatomi in questi mesi durante la stesura del lavoro.

Ringrazio con affetto i miei genitori e mia sorella per il sostegno morale ed economico indispensabili in questi anni di studio, e per la fiducia che hanno riposto in me anche nei momenti più difficili.

Infine un sentito ringraziamento va a tutti i miei amici, che mi hanno supportato e incoraggiato per tutto questo tempo.

# Bibliografia

- [1] Cogo P. E., Gucciardi A., Traldi U., Hilkert A. W., Verlato G. e Carnielli V., Measurement of pulmonary surfactant disaturated-phosphatidylcholine synthesis in human infants using deuterium incorporation from body water, *Journal of Mass Spectrometry* (2005) 40: 876-881;
- [2] Toffolo G., Foster D. M., Cobelli C., Estimation of protein fractional synthetic rate from tracer data, *American Physiological Society, Endocrinol. Metab.* 27, (1993): E128-E135;
- [3] Toffolo G., Foster D. M., Cobelli C., *Tracer Kinetics in Biomedical Research* (2002);
- [4] Gore D. C., Wolfe R. R. e Chinkes D. L., Quantification of amino acid transport through interstitial fluid: assessment of four-compartment modeling for muscle protein kinetics, *American Physiological Society, Endocrinol. Metab.* 292:319-323 (2007);
- [5] Zak R., Martin A. F. e Blough R., *Assessment of Protein Turnover by Use of Radioisotopic Tracers, Physiological Reviews*, Vol. 59, No 2 (1979);
- [6] Everett A. W. e Zak R., *Problems and interpretations of techniques used in studies of protein turnover, Elsevier/North Holland Biomedical Press* (1980);
- [7] Martini W. Z., Chinkes D. L., Barrow R. E., Murphey E. D. e Wolfe R. R., Lung surfactant kinetics in conscious pigs, *American Physiological Society* 277, *Endocrinol. Metab.* 40 (1999), E187-E195;
- [8] Martini W. Z., Irtun O., Chinkes D. L., Barrow R. E. e Wolfe R.R., Glucose effects on lung surfactant kinetics in conscious pigs, *American Physiological Society, Endocrinol. Metab.* 279 (2000), E920-E926;
- [9] Whitsett J. A., Avery M. E. e Possmayer F., *Pulmonary Surfactant, Section XV, Chapters 113-115.*