

Università degli Studi di Padova

Corso di Laurea in Ingegneria dell'Informazione

Facoltà di Ingegneria



TESINA DI LAUREA TRIENNALE

“Proprietà di Stabilità di Modelli Compartmentali”

Laureando

Francesca Parise
Matricola 575094

Relatore

Prof. Claudio Cobelli

Anno Accademico 2009-2010

Indice

1	Introduzione	3
1.1	Definizione di sistema compartimentale e notazioni	3
1.2	Definizioni e Richiami	5
1.2.1	Matrici Irriducibili	5
1.2.2	Proprietà strutturali	6
2	Sistemi Lineari	7
2.1	Stabilità	7
2.2	Classificazione	10
3	Sistemi Non Lineari	13
3.1	Esistenza di un punto di equilibrio	13
3.2	Stabilità	14
4	Applicazioni	19
4.1	Modello della cinetica del glucosio	19
4.2	Modello della cinetica degli ioni potassio	19
4.3	Modello della cinetica del piombo nel corpo umano	20
4.4	Modello della cinetica della tiroxina	20
4.5	Modello della cinetica enzima-substrato	21
4.6	Modello della cinetica di un anestetico	22
4.7	Modello di diffusione di una infezione	23
4.8	Modello di cinetica del potassio nell'ecosistema foresta	24
4.9	Oscillatore Genico	25
5	Conclusioni	32
6	Appendice	33

1. Introduzione

La crescente influenza dei modelli matematici e ingegneristici in biologia, medicina e nelle scienze sociali è dovuta principalmente al ruolo chiave che la teoria dei sistemi dinamici ha nell'unire queste discipline così diverse. I modelli dinamici di molti sistemi biologici, farmacologici e fisiologici come la farmacocinetica, il sistema metabolico, la dinamica delle epidemie, le reazioni biochimiche o il sistema endocrino, derivano da bilanci di massa ed energia che coinvolgono stati dinamici non negativi e sono caratterizzati da leggi di conservazione. E' proprio per descrivere tali fenomeni che sono stati inizialmente formulati i modelli compartimentali. Oggi tuttavia il loro uso non è limitato al solo campo biomedico ma include anche le reazioni chimiche, i sistemi stocastici (dove le variabili di stato sono le probabilità), i sistemi ecologici, economici, demografici o di trasporto, i trasferimenti di calore e di potenza e in generale tutti quei sistemi descritti da variabili non negative la cui dinamica è legata a leggi di conservazione di massa, energia o informazione.

Lo scopo di questa tesina è quello di analizzare le proprietà di stabilità di questi sistemi. In particolare ci concentreremo sullo studio di sistemi compartimentali autonomi, cioè regolati da leggi che non dipendono dal tempo. Inizieremo l'analisi affrontando lo studio dei sistemi lineari e dimostreremo che è possibile darne una caratterizzazione completa. Illustreremo inoltre delle semplici regole per capire il comportamento asintotico di tali sistemi a partire dalla loro struttura. Nella seconda sezione analizzeremo invece il comportamento di sistemi compartimentali non lineari. Per questi sistemi in generale possiamo aspettarci un insieme di comportamenti asintotici molto ricco, tra cui equilibri multipli, cicli limite, biforcazioni, fenomeni di risonanza e caos, che rende l'analisi delle proprietà di stabilità molto difficile. Nel corso di questa sezione vedremo alcuni dei principali teoremi di stabilità formulati tenendo comunque presente che in questo campo ci sono ancora molte problematiche aperte e problemi non risolti. Nell'ultima sezione applicheremo i teoremi precedentemente analizzati allo studio di alcuni sistemi compartimentali, lineari e non, per illustrare tramite degli esempi le possibili applicazioni della teoria precedentemente sviluppata. Vedremo infine un caso di sistema che, pur essendo molto importante, non è trattabile con la teoria di stabilità per i sistemi compartimentali non lineari finora formulata.

1.1 Definizione di sistema compartimentale e notazioni

Un compartimento è una quantità di materia omogenea sia per quanto riguarda la concentrazione sia per quanto riguarda la cinetica; in altre parole i costituenti del compartimento devono mescolarsi rapidamente e devono avere tutti identica probabilità di passare ad altri compartimenti o all'esterno. Occorre sottolineare che con il termine compartimento

non si indica un luogo fisico (lo spazio extracellulare, quello plasmatico, ecc..) ma la quantità di sostanza presente, o la sua concentrazione, che può dunque trovarsi anche in spazi diversi (il glucosio nel sangue, nei muscoli, nel cervello ecc..). Un modello compartimentale è costituito da un numero finito di compartimenti con le relative interconnessioni; queste possono rappresentare flussi di materia che fisiologicamente vengono trasportati da un posto ad un altro ma anche trasformazioni chimiche.

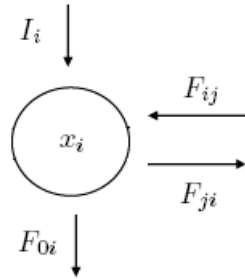


Figura 1.1: modello di un compartimento

La figura 1.1 rappresenta l' i -esimo compartimento di un sistema. Le frecce rappresentano flussi da e verso il compartimento. La notazione adottata è la seguente: I_i indica il flusso entrante nel compartimento dall'esterno, F_{ij} il flusso entrante proveniente dal compartimento j -esimo, F_{ji} il flusso uscente diretto al compartimento j -esimo, F_{0i} il flusso che dal compartimento i -esimo lascia definitivamente il sistema. Chiaramente ogni $F_{hk} \geq 0$. Le equazioni generali del sistema si ottengono scrivendo i bilanci di massa istantanei per ogni compartimento:

$$\dot{x}_i = F_i(x) = \sum_{j \neq i} (-F_{ji}(x) + F_{ij}(x)) + I_i(x) - F_{0i}(x) \quad (1.1)$$

Gli ingressi I_i sono sempre non negativi e generalmente sono costanti o funzione unicamente del tempo; occasionalmente comunque possono essere anch'essi funzione di x . In tutta generalità le funzioni F_{ij} , F_{ji} e F_{0i} sono funzioni di $x = [x_1, x_2, \dots, x_n]$ e del tempo, nel seguito tuttavia assumeremo sempre tali funzioni sufficientemente regolari da garantire esistenza e unicità della soluzione per ogni condizione iniziale appartenente al quadrante positivo e lavoreremo con sistemi autonomi, ovvero non avremo mai dipendenza temporale. Infine poichè le x_i rappresentano delle quantità di materia anche queste dovranno essere sempre non negative.

I vincoli sopra descritti si traducono nelle seguenti condizioni:

- $x_i \geq 0 \quad \forall i$
- $F_{ij}(x) \geq 0$, $F_{0i}(x) \geq 0$ e $I_i(x) \geq 0 \quad \forall i, j$ e $\forall x$;
- Se $x_i = 0$ allora $F_{0i}(x) = 0$ e $F_{ji}(x) = 0$ per ogni j così che $\dot{x}_i \geq 0$.

Solitamente si riscrive $F_{ji}(x)$ esplicitando la dipendenza dalla quantità di materia del compartimento di partenza:

$$F_{ji}(x) = f_{ji}(x)x_i$$

L'equazione 1.1 diventa allora:

$$\dot{x}_i = - \left(f_{0i}(x) + \sum_{j \neq i} f_{ji}(x) \right) x_i + \sum_{j \neq i} f_{ij}(x)x_j + I_i(x) \quad (1.2)$$

Gli f_{ij} sono chiamati coefficienti di trasferimento e in generale sono funzione di x e t , nel nostro caso solo di x . Se i coefficienti di trasferimento sono costanti il sistema si dice lineare. Se ogni f_{ij} è funzione solo di x_j il sistema si dice donor-controlled. Definendo $f_{ii} \triangleq - \left(f_{0i} + \sum_{j \neq i} f_{ji} \right)$ otteniamo le relazioni 1.3 e 1.4 rispettivamente per un compartimento e per l'intero sistema:

$$\dot{x}_i = \sum_j f_{ij}(x)x_j + I_i(x) \quad (1.3)$$

$$\dot{x} = f(x)x + I(x) \quad (1.4)$$

Gli elementi della matrice f sono funzioni di x e, per quanto detto sopra, godono delle seguenti proprietà:

$$f_{ii}(x) \leq 0 \quad \forall i \text{ e } \forall x \quad (1.5)$$

$$f_{ij}(x) \geq 0 \quad \forall i \neq j \text{ e } \forall x \quad (1.6)$$

$$\sum_{i=1}^n f_{ij}(x) = \sum_{i \neq j} f_{ij}(x) + f_{jj}(x) = -f_{0j}(x) \leq 0 \quad \forall j \text{ e } \forall x \quad (1.7)$$

Chiameremo una matrice che soddisfa tali proprietà matrice compartimentale. La condizione 1.7 in particolare stabilisce che la somma degli elementi di ogni colonna è sempre non positiva ovvero che le matrici compartimentali sono diagonali dominanti; se poi vale $\sum_{i=1}^n f_{ij} < 0$ diremo che la matrice è strettamente diagonale dominante.

1.2 Definizioni e Richiami

In questa sezione riportiamo alcune definizioni utili per comprendere i teoremi successivi.

1.2.1 Matrici Irriducibili

Una matrice A $n \times n$ si dice *riducibile* se l'applicazione lineare $g(x) = Ax$ ammette un sottospazio invariante ovvero se è possibile riordinare gli indici $1, \dots, n$ in modo che la struttura di A sia la seguente:

$$A = \begin{bmatrix} A_{11} & 0 \\ A_{21} & A_{22} \end{bmatrix}$$

La matrice A si dice *irriducibile* se non è riducibile. Proveremo in seguito, vedi corollario del teorema 2, che una matrice compartimentale irriducibile è singolare se e solo se tutte le sue colonne sommano a zero.

1.2.2 Proprietà strutturali

Diremo che una matrice compartimentale è *fortemente connessa* se dati due compartimenti arbitrari esiste un cammino che porta dal primo al secondo. Un sistema compartimentale si dice *outflow connected* se c'è un cammino da ogni compartimento ad un compartimento che ha un'uscita verso l'esterno, viceversa si dice *outflow closed* se nessun compartimento ha uscite verso l'ambiente e *inflow closed* se nessun compartimento ha ingressi. Diremo che un sistema è *chiuso* se è sia inflow che outflow closed ovvero se non ha scambi di materia con l'esterno.

Un concetto fondamentale per l'analisi successiva è quello di *trap*. Una trap è un compartimento o un insieme di compartimenti dai quali non ci sono trasferimenti di materia verso l'esterno ovvero una volta che una molecola è entrata in una trap non può più uscirne; una *simple trap* è una trap che non ha altre trap interne ad essa. Si noti che un sistema outflow-closed è esso stesso una trap.

2. Sistemi Lineari

Nello studio di un sistema biologico solitamente si parte da un modello, lineare o non, e se ne studia la dinamica utilizzando un tracciante. Questa è una sostanza, con le stesse caratteristiche dinamiche di quella che si vuole studiare ma da essa distinguibile, che viene iniettata nel sistema e poi monitorata. Il vantaggio di usare un tracciante è dato dal fatto che, se il sistema di partenza si trova in stato stazionario, le equazioni che ne descrivono la dinamica sono sempre lineari a coefficienti costanti nel tempo e dunque più facili da studiare.

Inizieremo quindi la nostra analisi a partire dai sistemi compartimentali lineari per i quali $f_{ij}(x) = a_{ij} = \text{cost} \forall i, j$. In tutta generalità indicheremo tali sistemi come $\dot{x} = Ax + I$ dove A è una matrice compartimentale a elementi costanti che gode delle proprietà 1.5, 1.6 e 1.7.

2.1 Stabilità

Una prima importante proprietà è che esiste una forte restrizione sul segno degli autovalori di tali sistemi, usando le proprietà 1.5, 1.6 e 1.7 si può infatti dimostrare che $\text{Re}(\lambda) < 0$ oppure $\lambda = 0$.

TEOREMA 1 [10] *Gli autovalori di una matrice compartimentale A giacciono nell'unione del semipiano sinistro del piano complesso con l'origine.*

Dim Dimostriamo innanzitutto il teorema di Gerschgorin ovvero che gli autovalori di una matrice quadrata giacciono, nel piano complesso, nell'unione dei cerchi di equazione

$$|z - a_{jj}| \leq \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq j}}^n |a_{ij}|$$

Sia infatti λ un autovalore di A con v corrispondente autovettore. Dato che A e A^T hanno gli stessi autovalori possiamo scrivere $A^T v = \lambda v$ o, in forma esplicita usando la notazione di A , $\sum_{i=1}^n a_{ij} v_i = \lambda v_j$ sottraendo a entrambi i membri $a_{jj} v_j$ e dividendo per $v_j \neq 0$ otteniamo:

$$(\lambda - a_{jj}) = \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq j}}^n a_{ij} \frac{v_i}{v_j}$$

Supponendo ora che j sia scelto in modo tale che $|v_j| \geq |v_i|$ per $i = 1..n$ prendendo il modulo dell'equazione precedente si ottiene:

$$|\lambda - a_{jj}| = \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq j}}^n |a_{ij}| \left| \frac{v_i}{v_j} \right| \leq \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq j}}^n |a_{ij}| = r_j$$

Dunque ogni autovalore sta in un cerchio di centro a_{jj} e raggio r_j quindi tutti gli autovalori stanno nell'unione di questi cerchi. D'altronde per la proprietà di diagonale dominante delle matrici compartmentali si ha

$$|a_{jj}| \geq \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq j}}^n |a_{ij}|$$

e $a_{jj} \leq 0$ dunque per la matrice A gli autovalori stanno nell'unione di cerchi con il centro sull'asse reale negativo e con raggio minore o uguale alla distanza del centro dall'origine stessa, da cui la conclusione. Si noti infine che A strettamente diagonale dominante implica $|a_{jj}| > r_j \forall j$ e dunque gli autovalori sono tutti a parte reale strettamente minore di zero.

Il teorema precedente afferma quindi che o il sistema è stabile, autovalori tutti negativi, oppure, se ho autovalori con $Re(\lambda) = 0$, la loro parte immaginaria è nulla e dunque non ho oscillazioni permanenti. Se A è strettamente diagonale dominante, cioè non ho uscite verso l'esterno, sicuramente $Re(\lambda) < 0$; negli altri casi per capire se il comportamento è limitato o divergente bisogna studiare la molteplicità dell'autovalore $\lambda = 0$ nel polinomio minimo. Dimosteremo ora che per le matrici compartmentali tale molteplicità è sempre unitaria e dunque la soluzione del problema è sempre limitata. Un primo risultato in tale senso si ottiene, per le matrici irriducibili, applicando il teorema di Perron-Frobenius, di cui qui riportiamo solo l'enunciato facendo riferimento a [10] e [11] per la dimostrazione.

TEOREMA DI PERRON-FROBENIUS *Sia L una matrice quadrata $n \times n$, non negativa e irriducibile, allora esistono $\mu_0 \in \mathbb{R}$, $\mu_0 > 0$ e $x_0 \in \mathbb{R}^n$, $x_0 > 0$ tali che:*

- $Lx_0 = \mu_0 x_0$
- se $\mu \neq \mu_0$ è un altro autovalore di L allora $|\mu| \leq \mu_0$
- μ_0 è autovalore semplice
- $\min_i \Delta_i \leq \mu_0 \leq \max_i \Delta_i$ dove Δ_i rappresenta la somma della colonna i -esima e i segni di uguaglianza possono verificarsi solo simultaneamente

Contestualizzando il precedente teorema per le matrici compartmentali si ottiene il seguente teorema:

TEOREMA 2 [10] *Sia A una matrice $n \times n$ compartmentale irriducibile, allora esistono $\lambda_0 \in \mathbb{R}$, $\lambda_0 \leq 0$ e $x_0 \in \mathbb{R}^n$, $x_0 > 0$ tali che:*

- $Lx_0 = \lambda_0 x_0$
- se $\lambda \neq \lambda_0$ è un altro autovalore di A allora $Re(\lambda) \leq \lambda_0$
- λ_0 è autovalore semplice
- $\min_i \Delta_i \leq \lambda_0 \leq \max_i \Delta_i$ dove Δ_i rappresenta la somma della colonna i -esima e i segni di uguaglianza possono verificarsi solo simultaneamente

Dim Si scelga $c \in \mathbb{R}$ tale che $L = A + cI_n$ sia una matrice non negativa. Allora se A è irriducibile con autovalori $\lambda_k = \alpha_k + i\beta_k$, L è anch'essa irriducibile e ha autovalori $\mu_k = \lambda_k + c$. Per la matrice L vale il teorema di Perron-Frobenius sopra enunciato e dunque $\exists \mu_0$ tale che $\forall k$:

- $\mu_0 = \lambda_0 + c \in \mathbb{R} \Rightarrow \lambda_0 = \alpha_0$
 - $\mu_0 \geq |\mu_k| \Rightarrow \mu_0 = \alpha_0 + c \geq \left[(\alpha_k + c)^2 + \beta_k^2 \right]^{\frac{1}{2}} \geq |\alpha_k + c| \geq \alpha_k + c \Rightarrow \alpha_0 \geq \alpha_k \Rightarrow \lambda_0 \geq Re(\lambda_k)$
- Mostriamo ora che λ_0 è un autovalore semplice. Se per assurdo avessi un altro autovalore λ_1 te

$\alpha_0 = \alpha_1$ poichè μ_0 è autovalore semplice di L dovrebbe essere $\beta_1 \neq 0$. D'altronde per il teorema di Perron Frobenius deve essere

$$\mu_0 \geq |\mu_1| \Rightarrow \alpha_0 + c \geq [(\alpha_0 + c)^2 + \beta_1^2]^{\frac{1}{2}} \Rightarrow \beta_1 = 0$$

Dunque λ_0 è autovalore semplice. Infine, poichè la somma di ogni colonna di L è pari alla somma della corrispondente colonna di A più c , si possono traslare i risultati sul bound per μ_0 a λ_0 : $\min_i \Delta_{A,i} + c \leq \mu_0 = \lambda_0 + c \leq \max_i \Delta_{A,i} + c \Rightarrow \min_i \Delta_{A,i} \leq \lambda_0 \leq \max_i \Delta_{A,i}$

COROLLARIO *Data A matrice $n \times n$ compartimentale irriducibile sono fatti equivalenti:*

- 1) A è singolare;
- 2) $\lambda = 0$ è autovalore semplice;
- 3) le colonne di A sommano a zero.

Dim. 1) \Leftrightarrow 2) Chiaramente se $\lambda = 0$ allora A è singolare; viceversa poichè per il teorema 1 gli autovalori di una matrice compartimentale si trovano nel semipiano negativo più l'origine se A è singolare allora $\lambda = 0$ è il suo autovalore di Perron Frobenius e pertanto è semplice.

1) \Leftrightarrow 3) Chiaramente se le colonne di A sommano a zero A è singolare: viceversa ricordando che la somma delle colonne di una matrice compartimentale è sempre non positiva, proprietà 7, otteniamo il seguente bound:

$$\min_i \Delta_i \leq \lambda_0 = 0 \leq \max_i \Delta_i \leq 0$$

e poichè l'uguaglianza avviene contemporaneamente si ha $\min_i \Delta_i = \max_i \Delta_i = 0$ e dunque tutte le colonne di A sommano a zero.

Il teorema precedente afferma quindi che se una matrice compartimentale singolare è irriducibile allora $\lambda = 0$ è il suo autovalore di Perron-Frobenius e pertanto è semplice. L'estensione di tale risultato alle matrici compartimentali generiche è dovuta a due teoremi fondamentali che legano la molteplicità dell'autovalore $\lambda = 0$ alla molteplicità di simple traps nel sistema lineare ad essa corrispondente [8].

TEOREMA 3 *Sia A la matrice compartimentale di un sistema compartimentale autonomo lineare. Allora A è singolare se e solo se il sistema ha una trap.*

Dim. "trap \Rightarrow singolare". Supponiamo che A contenga una trap per i compartimenti h_1, \dots, h_m che senza perdita di generalità ipotizziamo essere gli ultimi m . Poichè i primi $n-m$ compartimenti non ricevono flussi dalla trap, A assume la forma seguente:

$$A = \begin{bmatrix} A_{11} & 0 \\ A_{21} & A_{22} \end{bmatrix}$$

dove quindi A_{22} è una matrice $m \times m$. Dato che ogni $a_{0,h_j} = 0$ le colonne di A_{22} hanno tutte somma nulla. Dunque, per il corollario precedente, A_{22} e quindi A sono matrici singolari.

"singolare \Rightarrow trap". Partizioniamo il sistema in componenti fortemente connesse e introduciamo una relazione d'ordine tra le componenti per cui $I > J$ se non ho flussi da $i \in I$ a $j \in J$ ovvero $a_{ji} = 0 \forall i \in I, \forall j \in J$. La matrice A risulta quindi del tipo

$$A = \begin{bmatrix} A_{11} & 0 & \dots & 0 \\ A_{21} & A_{22} & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ A_{k1} & A_{k2} & \dots & A_{kk} \end{bmatrix}$$

Dato che ogni componente I è fortemente connessa le matrici A_{II} sono irriducibili. D'altronde A singolare $\Rightarrow \exists I$ t.c. $\det(A_{II}) = 0$. Si dimostra facilmente che A_{II} è a sua volta una matrice compartmentale ed è singolare e irriducibile, grazie al corollario del teorema 2 possiamo allora concludere che ogni sua colonna somma a zero. Usando il fatto che la somma delle intere colonne di A è non positiva si ottiene allora

$$\sum_{i=1}^n a_{ij} = \sum_{i \in I} a_{ij} + \sum_{i \notin I} a_{ij} = \sum_{i \notin I} a_{ij} \leq 0$$

Poichè $a_{ij} \geq 0 \forall j \neq i$ si ottiene $a_{ij} = 0 \forall i \notin I$. Dunque A assume la seguente forma:

$$A = \begin{bmatrix} A_{11} & \dots & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots \\ A_{I1} & \dots & A_{II} & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ A_{k1} & \dots & 0 & \dots & A_{kk} \end{bmatrix}$$

Infine

$$\sum_{i=1}^n a_{ij} = 0 \Rightarrow a_{0,j} = 0 \forall j \in I$$

e dunque A_{II} costituisce una trap.

TEOREMA 4 *Sia A una matrice compartmentale singolare per un sistema compartimentale autonomo lineare. Allora $\lambda = 0$ ha molteplicità algebrica e geometrica pari a m se e solo se il sistema ha m simple traps.*

Dim. Possiamo, in tutta generalità, riordinare A in componenti fortemente connesse ordinate come nella seconda parte del teorema precedente. Se A_{II} è singolare $\lambda = 0$ è il suo autovalore di Perron-Frobenius e quindi, per il teorema 2, ha molteplicità algebrica unitaria, da cui: $m = (\sum_I \text{molteplicità di } \lambda = 0 \text{ in } A_{II}) = (\text{num di } A_{II} \text{ singolari}) = (\text{num di simple traps})$. Ma allora ho sempre m autovettori indipendenti del tipo $v_\lambda = [0, \dots, v_I, \dots, 0]^T$ dove v_I è autovettore relativo a $\lambda = 0$ per A_{II} . Dunque la molteplicità algebrica è uguale a quella geometrica da cui ricavo che la molteplicità nel polinomio minimo è unitaria e quindi tutte le soluzioni sono limitate potendo essere i modi associati a $\lambda = 0$ al più costanti.

2.2 Classificazione

Grazie ai teoremi di stabilità visti nel paragrafo precedente si possono caratterizzare quattro classi di sistemi compartimentali lineari di base che presentano analoghe proprietà strutturali e quindi lo stesso comportamento asintotico [8]. In particolare distingueremo i sistemi con ingresso da quelli omogenei e i sistemi fortemente connessi da quelli outflow connessi. Dimosteremo inoltre che lo studio di un generico sistema compartimentale lineare può essere facilmente ricondotto alle proprietà di queste quattro classi suddividendo il sistema di partenza in sottosistemi di base.

SISTEMI NIO (*privi di ingresso ma outflow connected*)

La condizione di ingresso nullo implica l'omogeneità del sistema e dunque $x=0$ è punto di equilibrio. Poichè il sistema è outflow connesso non ci sono traps e dunque per i teoremi 2 e 3 gli autovalori hanno tutti $Re(\lambda) < 0$. Dunque A è non singolare, $x=0$ è l'unico punto di equilibrio e, dato che le traiettorie sono tutte convergenti, è globalmente

asintoticamente stabile. Si noti che la condizione di ingresso nullo è solo a prima vista restrittiva poichè, come abbiamo già detto, i modelli lineari si usano prevalentemente per lo studio della dinamica dei traccianti. In questo ambito l'ingresso corrisponde all'iniezione del tracciante ed è quindi di tipo impulsivo, modificando opportunamente la condizione iniziale ci si può allora sempre riportare allo studio del modello con $I = 0$.

SISTEMI NINO (*privi di ingresso, privi di uscite e fortemente connessi*)

Questi sistemi corrispondono globalmente ad una simple trap, per essi vale il teorema 4 pertanto A è singolare e $\lambda = 0$ è autovalore semplice. Non essendoci nè ingressi nè uscite la massa totale del sistema si conserva dunque il moto avviene nell'iperpiano $\sum x_i = K$. Aggiungendo questa equazione alle $n-1$ linearmente indipendenti del sistema $\dot{x} = Ax$ (si ricordi che $\lambda = 0$ ha molteplicità geometrica unitaria) ottengo un sistema in n equazioni ed n incognite che identifica l'unico punto di equilibrio. La traiettoria si muoverà allora nell'iperpiano $\sum x_i = K$ tendendo asintoticamente a tale punto di equilibrio dato che l'insieme degli autovalori, per il moto ristretto al piano, è $\sigma(A) \setminus \{0\}$ e $\lambda = 0$ ha molteplicità algebrica unitaria. Si noti infine che il punto di equilibrio così trovato dipende dalla condizione iniziale dunque per tali sistemi ho stabilità asintotica non globale.

SISTEMI IO (*con ingresso e outflow connected*)

Se il sistema è outflow connected non ci possono essere traps e quindi per i teoremi 1 e 3 gli autovalori di A sono tutti a parte reale strettamente negativa e A è invertibile.

$$0 = Ax_e + I \Rightarrow x_e = -A^{-1}I$$

Mostriamo ora che tale punto di equilibrio appartiene sempre alla regione di interesse ovvero $x_e \geq 0$. Per fare ciò useremo il seguente lemma, la cui dimostrazione è riportata in appendice.

Lemma 1 *Sia M una M -matrice non singolare allora M^{-1} è una matrice non-negativa*

Notiamo innanzitutto che essendo A una matrice compartimentale, $-A$ è una M -matrice. Applicando il lemma precedente si ottiene allora $(-A)^{-1} \geq 0$, l'ingresso è positivo per ipotesi, quindi

$$x_e = (-A)^{-1}I \geq 0$$

Dunque per questi sistemi esiste un unico equilibrio globalmente asintoticamente stabile.

SISTEMI INO (*con ingresso, privi di uscite e fortemente connessi*)

Se l'ingresso è limitato nel tempo posso sempre, scegliendo t_0 opportuno, riportarmi al caso NINO. Se invece l'ingresso non è limitato, dato che il sistema non ha uscite, la massa totale cresce indefinitamente e dunque la soluzione corrispondente $x(t)$ è sicuramente divergente. Chiaramente quest'ultimo caso è di scarso interesse per l'analisi di sistemi biologici.

Come anticipato mostriamo ora che lo studio di un qualsiasi sistema compartimentale lineare può essere notevolmente semplificato riportandosi all'analisi separata di uno o più sistemi appartenenti alle classi sopra descritte. Se il sistema iniziale è privo di ingresso, il problema può essere ridotto applicando il seguente diagramma [8]:

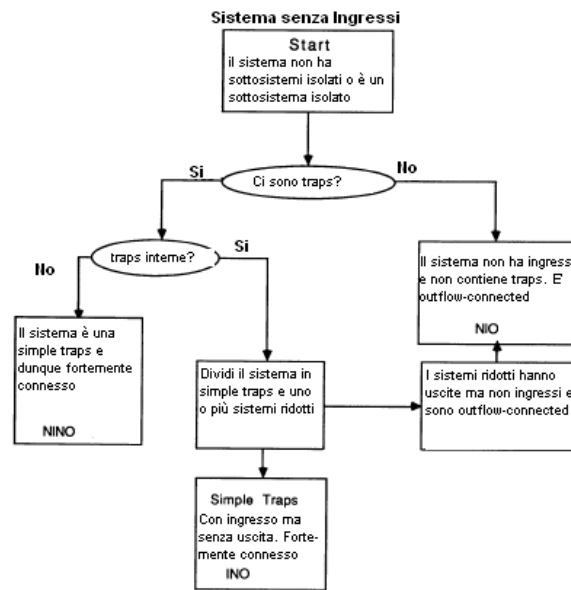


Figura 2.1: diagramma di riduzione per sistemi senza ingresso

Analogamente per sistemi con ingresso lo studio si riconduce al seguente diagramma:

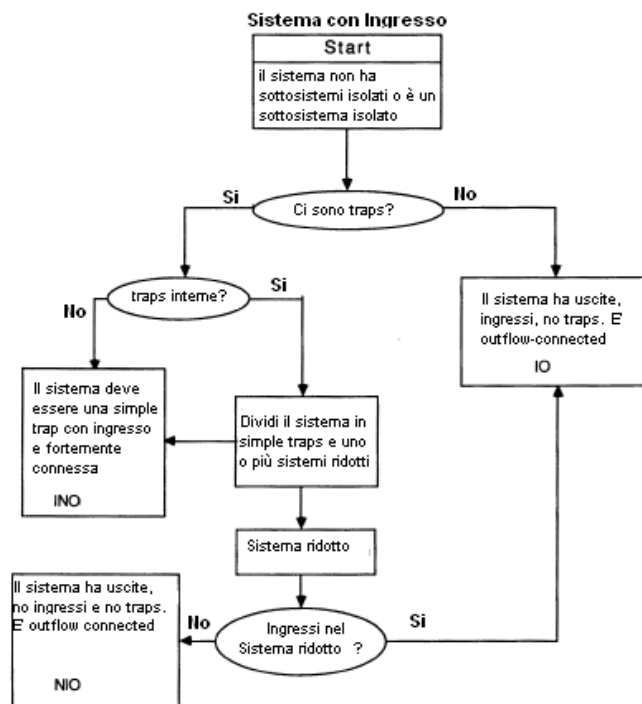


Figura 2.2: diagramma di riduzione per sistemi con ingresso

3. Sistemi Non Lineari

Nel capitolo precedente abbiamo visto che i sistemi compartimentali lineari si “comportano bene” nel senso che tendono asintoticamente all’equilibrio. Risulta allora naturale chiedersi se tale proprietà possa essere estesa anche ai sistemi non lineari. In uno dei primi articoli sullo studio dei sistemi compartimentali Bellman [1] dimostrò esistenza e unicità della soluzione per sistemi chiusi e ipotizzò che tale soluzione raggiungesse asintoticamente uno stato stazionario, come nei sistemi lineari, con la sola differenza che per sistemi non lineari potessero esserci più stati di equilibrio. In realtà la congettura di Bellman venne ben presto invalidata dalla scoperta di sistemi compartimentali non lineari che presentavano dinamiche ben più complesse, come ad esempio la nascita di cicli limite. Uno dei primi esempi a riguardo è la reazione di Belousov-Zhabotinsky [4], studiata a livello teorico già agli inizi degli anni 50.

Nel 1993 Jaquez [8] dimostrò che un qualunque sistema non lineare con variabili positive ristretto a un dominio limitato di \mathbb{R}^n può essere riportato ad un modello compartimentale in $n+1$ dimensioni e che dunque dovremo aspettarci per questi sistemi lo stesso insieme di comportamenti asintotici tra cui cicli limite, biforcazioni e caos.

Tutta la letteratura successiva sull’argomento si è concentrata nella ricerca di condizioni sufficienti a garantire il buon comportamento di classi particolari di sistemi compartimentali non lineari. Nel seguito analizzeremo i principali risultati ottenuti tenendo comunque presente che, data la complessità del problema, la ricerca in questo ambito è tutt’altro che esaurita e che quindi classi molto importanti di sistemi non sono ancora state caratterizzate. A tal proposito nella sezione successiva vedremo un esempio molto importante di sistema che non è trattabile con la teoria dei sistemi compartimentali sviluppata fin’ora.

3.1 Esistenza di un punto di equilibrio

La più semplice condizione di esistenza di punti di equilibrio per sistemi compartimentali non lineari è data dal seguente teorema, inizialmente formulato da Sandberg [12] e poi semplificato da Jaquez [8]:

TEOREMA 5 *Supponiamo che il sistema compartimentale $\dot{x} = F(x)$ soddisfi la seguente condizione:*

$$(c1) \exists k > 0 \text{ tale che } \sigma(x) \triangleq \sum_i (I_i(x) - F_{0i}(x)) \leq 0 \quad \forall x \text{ tc } \sum_i x_i = k$$

Allora esiste almeno un equilibrio nel semplice n -dimensionale $\Delta_k \triangleq \{x : x \geq 0, \sum_i x_i \leq k\}$

Dim: Δ_k è un insieme invariante perchè il campo sul bordo è sempre entrante infatti:

-se $x_i = 0 \Rightarrow \dot{x}_i \geq 0$ per le proprietà dei sistemi compartimentali

-se $\sum_i x_i = k$ ho invece $\frac{d}{dt} \sum_i x_i = \sum_i \dot{x}_i = \sigma(x) \leq 0$.

Consideriamo ora la mappa $a_T : \Delta_k \rightarrow \Delta_k$ che ad un punto y associa il suo evoluto dopo il tempo T , $a_T(y) = x(T, y)$. Poichè Δ_k è un insieme invariante compatto e convesso, per il teorema di Brouwer del punto fisso, a_T ha un punto fisso $p \forall T > 0$ ovvero $x(t, p)$ è una traiettoria periodica di periodo T . Scegliamo ora una sequenza $(T_n) \rightarrow 0$ per $n \rightarrow +\infty$ le cui mappe corrispondenti, a_{T_n} , hanno punto fisso p_n cioè $x(T_n, p_n) = p_n$. La sequenza $(p_n)_n$ è definita in un insieme compatto quindi \exists una sua sottosequenza, che per semplicità continueremo a indicare con $(p_n)_n$, convergente a $\bar{p} \in \Delta_k$. Per ogni $t \in \mathfrak{R}$ e per ogni n , usando la disuguaglianza triangolare, possiamo allora scrivere:

$$\|x(t, \bar{p}) - \bar{p}\| \leq \|x(t, \bar{p}) - x(t, p_n)\| + \|x(t, p_n) - p_n\| + \|p_n - \bar{p}\|$$

Se ora facciamo tendere $n \rightarrow +\infty$ il terzo termine si annulla perchè $p_n \rightarrow \bar{p}$, per lo stesso motivo e per la continuità di $x(\cdot)$ anche il primo termine tende a zero, infine per la periodicità di $x(t, p_n)$ possiamo riscrivere $\|x(t, p_n) - p_n\|$ come $\|x(q_n T_n, p_n) - p_n\|$ dove $0 \leq q_n \leq 1$ e quindi, dato che $T_n \rightarrow 0$, anche questo termine si annulla. In conclusione abbiamo ottenuto $\|x(t, \bar{p}) - \bar{p}\| = 0 \forall t \Rightarrow \bar{p}$ è punto di equilibrio.

NOTA: Un modo più semplice per provare tale teorema, per $n=2$, è quello di considerare gli indici del campo vettoriale F . Sia infatti Γ il bordo di Δ_k , tale curva è per costruzione chiusa e semplice, inoltre dato che Δ_k è un insieme invariante e F una funzione continua si ha $I_F(\Gamma) = +1$. Per il teorema dell'indice dato che $I_F(\Gamma) \neq 0$ al suo interno deve esserci necessariamente un punto critico.

Questo teorema è di importanza fondamentale perchè può essere applicato alla quasi totalità dei sistemi compartimentali lineari essendo l'ipotesi (c1) molto naturale. Essa richiede semplicemente che esista un soglia per la massa totale del sistema oltre la quale il flusso uscente dal sistema supera quello entrante, ovvero che il sistema abbia una capacità massima oltre la quale la massa totale non può crescere.

3.2 Stabilità

Nel corso degli anni sono stati sviluppati numerosi teoremi che riguardano la stabilità di sistemi compartimentali non lineari. Essendo questa una proprietà molto forte le condizioni per cui si verifica sono solitamente molto stringenti, vedremo che nella maggior parte dei casi è richiesto un qualche tipo di monotonia della $F(x)$ difficilmente riscontrabile nei sistemi naturali a causa della presenza di feedback. I due teoremi fondamentali in questo ambito sono dovuti a Maeda et al. [9] e a Sandberg [12]. Ne riportiamo di seguito gli enunciati mentre rimandiamo le dimostrazioni al teorema 8, riguardante la stabilità di un generico sistema di equazioni differenziali, di cui dimostreremo in appendice che i 2 precedenti sono casi particolari.

TEOREMA 6 *Supponiamo che il sistema compartimentale $\dot{x} = F(x)$ sia donor-controlled, ovvero che F_{ij} sia funzione solo di x_j , e che l'ingresso I sia un vettore costante.*

Se valgono le seguenti condizioni:

$$(M1) \quad \frac{d}{dx_j} F_{ij} \geq 0 \quad \forall i, j = 1..n, i \neq j$$

$$(M2) \quad \frac{d}{dx_j} F_{0j} \geq 0 \quad \forall j$$

allora ogni soluzione limitata del sistema tende all'insieme dei punti di equilibrio del sistema. Se tale insieme è composto di punti isolati allora ogni soluzione limitata del sistema è convergente.

TEOREMA 7 *Se il sistema compartimentale $\dot{x} = F(x)$ soddisfa le seguenti condizioni:*

$$(S1) \frac{\partial F_i}{\partial x_j} \geq 0 \quad \forall i, j = 1..n, i \neq j$$

$$(S2) \sigma(x) \triangleq \sum_i (I_i(x) - F_{0i}(x)) \text{ soddisfa } \frac{\partial \sigma}{\partial x_i} \leq 0 \quad \forall i$$

allora ogni soluzione limitata del sistema tende all'insieme dei punti di equilibrio del sistema. Se tale insieme è composto di punti isolati allora ogni soluzione limitata del sistema è convergente.

TEOREMA 8 [8] *Sia $\dot{x} = F(x)$ un'equazione differenziale C^1 definita su un sottoinsieme Ω di \mathbb{R}^n . Supponiamo che la matrice Jacobiana $DF(x) = (\partial F_i / \partial x_j)$ sia una matrice compartimentale $\forall x \in \Omega$. Allora:*

(1) $U(x) = \sum_i |F_i(x)|$ è una funzione monotona decrescente sulle orbite $x(t)$

(2) Ogni orbita o è illimitata o tende all'insieme dei punti di equilibrio del sistema.

(3) Se i punti di equilibrio sono isolati allora l'orbita tende ad uno di essi e dunque è convergente

Dim (1) La richiesta che $DF(x)$ sia una matrice compartimentale implica che:

$$\frac{\partial F_i}{\partial x_j} \geq 0 \quad \text{e} \quad \sum_i \frac{\partial F_i}{\partial x_j} \leq 0$$

Posto $v(t) = \dot{x}(t)$ definiamo $\forall t$ gli insiemi:

$$I(t) = \{i \text{ tc } v_i(t) > 0 \text{ oppure } v_i(t) = 0 \text{ e } \dot{v}_i(t) > 0\}$$

$$J(t) = \{i \text{ tc } v_i(t) < 0 \text{ oppure } v_i(t) = 0 \text{ e } \dot{v}_i(t) < 0\}$$

$$K(t) = \{i \text{ tc } v_i(t) = \dot{v}_i(t) = 0\}$$

Allora:

$$U(x(t)) = \sum_i |F_i(x)| = \sum_I v_i(t) - \sum_J v_i(t)$$

$$\dot{U}(x(t)) = \sum_I \dot{v}_i(t) - \sum_J \dot{v}_i(t) = e_I \dot{v}_I - e_J \dot{v}_J \quad (3.1)$$

Dove con e_I e e_J sono opportuni vettori riga unitari. D'altronde da $\dot{v}(t) = DF(x(t))v(t)$ scritto in forma matriciale otteniamo:

$$\begin{bmatrix} \dot{v}_I \\ \dot{v}_J \\ \dot{v}_K \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A_{II} & A_{IJ} & A_{IK} \\ A_{JI} & A_{JJ} & A_{JK} \\ A_{KI} & A_{KJ} & A_{KK} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} v_I \\ v_J \\ v_K = 0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A_{II}v_I + A_{IJ}v_J \\ A_{JI}v_I + A_{JJ}v_J \\ A_{KI}v_I + A_{KJ}v_J = 0 \end{bmatrix}$$

Dove si è omessa per semplicità di notazione la dipendenza temporale. Sostituendo le uguaglianze trovate nella formula 3.1 si ottiene:

$$\dot{U}(x) = e_I(A_{II}v_I + A_{IJ}v_J) - e_J(A_{JI}v_I + A_{JJ}v_J) \quad (3.2)$$

D'altronde per ipotesi le colonne della matrice Jacobiana hanno somma ≤ 0 e possiamo quindi scrivere per opportuni vettori $a_I, a_J \geq 0$:

$$e_I A_{II} + e_J A_{JI} + e_K A_{KI} = -a_I \leq 0 \quad (3.3)$$

$$e_I A_{IJ} + e_J A_{JJ} + e_K A_{KJ} = -a_J \leq 0$$

Moltiplicando la prima per v_I e la seconda per v_J e sostituendole in 3.2 si ottiene infine:

$$\dot{U} = -(2e_J A_{JI} + e_K A_{KI} + a_I)v_I + (2e_I A_{IJ} + e_K A_{KJ} + a_J)v_J \leq 0 \quad (3.4)$$

(2) Sia ora $x(t)$ una soluzione limitata del sistema e sia

$$U_\infty = \lim_{t \rightarrow +\infty} U(x(t)) \quad (3.5)$$

Dato che $x(t)$ è limitata il suo ω -limite γ è un insieme compatto e non vuoto [3]. Dimostriamo ora che γ contiene solo punti di equilibrio. Sia $y(t)$ un'orbita in γ allora $U(y(t)) = U_\infty \forall t$ altrimenti contraddirei 3.5 dunque $\dot{U}(y(t)) = 0 \forall t$. Ma allora l'equazione 3.4, dato che $A_{JI}, A_{KI}, A_{IJ}, A_{KJ}, a_I, a_J$ sono tutti positivi per ipotesi, porge i seguenti vincoli lungo $y(t)$:

$$1. \{A_{JI} = 0, A_{KI} = 0, a_I = 0\} \vee \{v_I = 0\}$$

$$2. \{A_{IJ} = 0, A_{KJ} = 0, a_J = 0\} \vee \{v_J = 0\}$$

Ma allora ricordando che $\dot{v}_I = A_{II}v_I + A_{IJ}v_J$ e $\dot{v}_J = A_{JI}v_I + A_{JJ}v_J$ e usando l'equazione 3.3 si ottiene che in ogni caso $\dot{U}(y(t)) = 0 \Rightarrow \dot{v}_I(t) = \dot{v}_J(t) = 0$. Infine:

$$\dot{v}_I(t) = \dot{v}_J(t) = 0 \Rightarrow \dot{v}(t) = 0 \Rightarrow v(t) = \dot{y}(t) = c \Rightarrow y(t) = ct + d$$

e dunque poichè γ è un insieme compatto, $y(t)$ è limitata quindi $y(t) \equiv d$ è punto di equilibrio per il sistema.

(3) Essendo la soluzione unica, per ogni condizione iniziale x_0 l' ω -limite deve essere un insieme connesso e per il punto precedente può contenere solo punti di equilibrio. Se questi sono isolati l'unico modo affinché entrambe le condizioni siano verificate è che l' ω -limite sia costituito da un uno e uno solo di tali punti.

I teoremi precedenti stabiliscono che, sotto opportune ipotesi, se una soluzione $x(t)$ del sistema compartimentale è limitata allora è convergente. Un primo risultato di stabilità globale si può quindi ottenere mostrando che tutte le orbite del sistema sono limitate. Il seguente teorema dovuto a Maeda, Kodama e Ohta [9] si colloca proprio in questo contesto e, usando le ipotesi del teorema 6, prova che se esiste un punto di equilibrio allora tutte le orbite sono limitate.

TEOREMA 9 *Se il sistema compartimentale $\dot{x} = F(x) = h(x) + I$ soddisfa le condizioni M1 e M2 del teorema 6 ed esiste almeno un punto di equilibrio in $K = \{x | x \geq 0\}$ allora, per ogni stato iniziale $x_0 \geq 0$, la soluzione del sistema è limitata*

Dim Indichiamo con $x^* \in K$ un punto di equilibrio, $h(x^*) + I = 0$, e con $z(t) = x(t) - x^*$ il vettore delle distanze, componente per componente, di una generica traiettoria $x(t)$ da tale punto. Chiaramente $\dot{z}(t) = \dot{x}(t) = h(x(t)) + I = h(z(t) + x^*) - h(x^*)$. Ponendo $\dot{z}(t) = g(t)$ e omettendo per semplicità le dipendenze temporali otteniamo allora:

$$\begin{aligned} g_i(t) &= h_i(z + x^*) - h_i(x^*) = \\ &= \left[\sum_{j=1}^n F_{ij}(z + x^*) - \sum_{j=1}^n F_{ji}(z + x^*) - F_{0i}(z + x^*) \right] - \left[\sum_{j=1}^n F_{ij}(x^*) - \sum_{j=1}^n F_{ji}(x^*) - F_{0i}(x^*) \right] = \\ &= \sum_{j=1}^n [F_{ij}(z + x^*) - F_{ij}(x^*)] - \sum_{j=1}^n [F_{ji}(z + x^*) - F_{ji}(x^*)] - [F_{0i}(z + x^*) - F_{0i}(x^*)] = \\ &= \sum_{j=1}^n g_{ij}(z) - \sum_{j=1}^n g_{ji}(z) - g_{0i}(z) \end{aligned}$$

Avendo usato per g_{ij} le stesse convenzioni di F_{ij} . Si noti che, poichè per ipotesi $\partial F_{ij} / \partial x_j \geq 0$, si ha $g_{ij}(z_j) = F_{ji}(z_j + x_j^*) - F_{ji}(x_j^*) \geq 0 \Leftrightarrow z_j \geq 0$. Definendo ora $V(t) = \sum_{i=1}^n |z_i(t)|$ si ricava in maniera analoga a quanto fatto nel teorema 8:

$$\frac{d^+}{dt} V(t) = \sum_{i \in I} \dot{z}_i(t) - \sum_{i \in J} \dot{z}_i(t) \leq 0$$

Dunque $z(t)$ è limitata e quindi anche $x(t)$ è limitata.

L'esistenza di un punto di equilibrio può essere facilmente provata usando il teorema 5 oppure usando il seguente teorema sempre dovuto a Maeda, Kodama e Ohta [9] di cui si riporta la dimostrazione in appendice.

TEOREMA 10 *Sia $\dot{x} = F(x)$ un sistema compartimentale donor-controlled che soddisfa le condizioni M1 e M2 del teorema 6. Tale sistema ammette almeno un punto di equilibrio in $K = \{x|x \geq 0\}$ se e solo se esiste un cammino da ogni compartimento all'esterno composto da funzioni di trasferimento tali che $F_{ij}(x_j) \rightarrow +\infty$ se $x_j \rightarrow +\infty$*

Si noti infine che se l'equilibrio è unico allora il teorema 9 permette di concludere che il sistema è globalmente asintoticamente stabile. Un risultato analogo si può ottenere anche per sistemi non donor-controlled rafforzando le ipotesi del teorema 7:

TEOREMA 11 [12] *Supponiamo che il sistema compartimentale $\dot{x} = F(x)$ soddisfi le condizioni (c1), (S1) e (S2) dei teoremi 5 e 7, con $(\partial\sigma/\partial x_i < 0)$ invece che $(\partial\sigma/\partial x_i \leq 0)$ nella condizione (c1). Allora esiste un unico punto di equilibrio che è globalmente asintoticamente stabile.*

Dim Riportiamo la dimostrazione per $n=2$, per $n > 2$ si veda [12]. Nel seguito useremo la nozione di indice di un campo vettoriale bidimensionale facendo riferimento a [3] per le definizioni e la notazione. In base al teorema 5 esiste almeno un punto di equilibrio in $\Delta_k \triangleq \{x : x \geq 0, \sum_i x_i \leq k\}$ e, detto Γ il bordo di Δ_k , si ha $I_f(\Gamma) = +1$. La condizione $\partial\sigma/\partial x_i < 0$ implica che la matrice jacobiana è strettamente diagonale dominante e quindi tutti gli autovalori hanno $Re(\lambda) \leq 0$ il che implica che per ogni x_e punto di equilibrio vale $I_f(x_e) = +1$. Supponiamo di avere n punti di equilibrio x_{e_i} , $i : 1..n$ interni a Γ allora per il teorema dell'indice:

$$I_f(\Gamma) = \sum_{i=1}^n I_f(x_{e_i}) \Rightarrow +1 = \sum_{i=1}^n +1 \Rightarrow n = 1$$

Dunque $\exists!$ punto di equilibrio in Δ_k .

Per la condizione (S2) $\sigma(x)$ rimane negativo $\forall x$ t.c. $\sum_i x_i > k$ dunque $\forall \Delta_{k'}$ t.c. $k' > k$ continuano a valere tutte le ipotesi del teorema e dunque $\exists!$ punto di equilibrio con bacino di attrazione $\Delta_{k'}$, per $k' \rightarrow +\infty$ ottengo che $\exists!$ punto di equilibrio in tutto $K = \{x|x \geq 0\}$. Infine dato che $\Delta_{k'}$ è un insieme invariante per ogni $k' > k$ ogni orbita è limitata e quindi per il teorema 7 ogni soluzione di $\dot{x} = F(x)$ tende all'unico punto di equilibrio che quindi è asintoticamente globalmente stabile.

Come detto in precedenza i teoremi esposti fin'ora richiedono ipotesi molto forti sull'andamento di $F(x)$, nel caso di sistemi privi di ingresso tali ipotesi possono essere notevolmente semplificate riformulando il teorema di Lyapunov per i sistemi compartimentali [6].

TEOREMA 12 *Dato il sistema compartimentale inflow-closed $\dot{x} = F(x)$ valgono le seguenti proposizioni:*

i) Se $F_{ij}(0) = 0 \forall i \neq j$ allora $x=0$ è punto di equilibrio localmente stabile. Se poi per ogni $x \in \mathbb{R}_+^n \setminus \{0\}$ esiste i t.c. $F_{0i}(x) > 0$ allora $x=0$ è asintoticamente stabile;

ii) Posto $V(x) = \sum_i x_i$, sia $D_c = \{x \in \mathbb{R}_+^n : V(x) \leq \beta\}$ un insieme compatto per ogni

$\beta \in \mathbb{R}_+$ e sia $x_0 \in D_c$ allora $x(t) \rightarrow M$ per $t \rightarrow \infty$, dove M è il più grande insieme invariante contenuto in $R = \left\{ x \in \mathbb{R}_+^n : \dot{V}(x) = 0 \right\}$. Infine se $F_{0i}(x) \neq 0$, $x \in \mathbb{R}_+^n$, $i = 1..n$, tranne che per un numero finito di punti $\{p_1, p_2, \dots, p_n\}$ allora per ogni $x_0 \in D_c$, $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = p_i$ per i opportuno.

Dim i) Se $F_{ij}(0) = 0 \forall i \neq j$ allora $x=0$ è punto di equilibrio, mostriamo che $V(x) = \sum_i x_i$ è funzione di Lyapunov per tale punto. $V(0)=0$ è banalmente minimo stretto di $V(x)$ in \mathbb{R}_+^n inoltre, dato che il sistema non ha ingresso ($I = 0$), calcolando la derivata di Lie di $V(x)$ otteniamo:

$$\dot{V}(x) = \sum_i \dot{x}_i(x) = - \sum_i F_{0i}(x) \leq 0$$

Ma allora per il teorema di Lyapunov, si veda l'appendice, $x=0$ è punto di equilibrio stabile. Se poi per ogni $x \in \mathbb{R}_+^n \setminus \{0\}$ esiste i t.c. $F_{0i}(x) > 0$ allora $\dot{V}(x) < 0$ per $x \in \mathbb{R}_+^n \setminus \{0\}$ e dunque $x=0$ è asintoticamente stabile.

ii) Se $x_0 \in D_c$, con $\beta \geq V(x_0)$, dato che $\dot{V}(x) \leq 0 \forall x \in D_c$ segue $x(t) \in D_c \forall t > 0$ dunque D_c è un insieme invariante in avanti e compatto. Il fatto che $x(t) \rightarrow M$ è allora diretta conseguenza del teorema di Krasovskii-LaSalle riportato in appendice. Infine se $F_{0i}(x) \neq 0$, $x \in \mathbb{R}_+^n$, $i = 1..n$, tranne che per un numero finito di punti $\{p_1, p_2, \dots, p_n\}$ allora $R = \left\{ x \in \mathbb{R}_+^n : \dot{V}(x) = 0 \right\} = \{p_1, p_2, \dots, p_n\}$. Dunque il più grande insieme invariante contenuto in R è $M = \{p_1, p_2, \dots, p_n\}$ e per quanto visto prima $x(t) \rightarrow M$; d'altronde essendo la soluzione unica per ogni condizione iniziale x_0 l'omega limite $\omega(x_0)$ è un insieme connesso. Dunque poichè M è un insieme di punti isolati segue che $x(t)$ per $t \rightarrow \infty$ non può che tendere ad uno e uno solo di tali punti.

4. Applicazioni

4.1 Modello della cinetica del glucosio

Il modello di figura 4.1 rappresenta uno schema semplice ma esaustivo per la cinetica del glucosio [2]. Il modo più facile per studiare questo sistema è quello di usare un tracciante, dunque nel seguito non considereremo la produzione endogena di glucosio (P) e assumeremo il modello lineare.

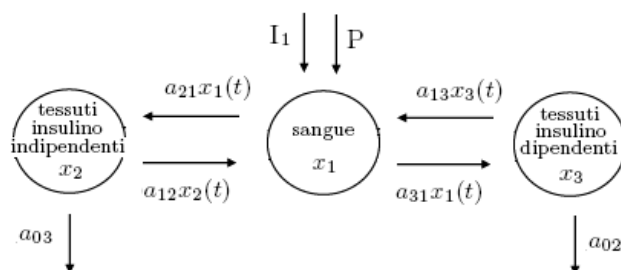


Figura 4.1: cinetica del glucosio

Il tracciante viene iniettato nel compartimento centrale che rappresenta il plasma sanguigno e diffonde rapidamente nei tessuti insulino indipendenti (compartimento 2) infine, molto più lentamente, passa dal sangue ai tessuti insulino dipendenti (compartimento 3). Poichè l'ingresso è di tipo impulsivo possiamo facilmente ricondurci ad un modello di tipo NIO per il quale sappiamo che l'origine è l'unico punto di equilibrio ed è globalmente asintoticamente stabile.

4.2 Modello della cinetica degli ioni potassio

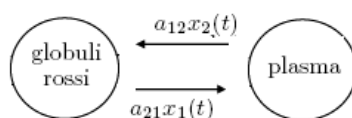


Figura 4.2: cinetica degli ioni potassio

Per studiare questo sistema useremo il modello compartimentale in figura 4.2 dove i compartimenti 1 e 2 rappresentano rispettivamente la quantità di potassio nei globuli rossi e nel plasma sanguigno [6]. Dato che il potassio è trasportato nei globuli rossi tramite un meccanismo

di trasporto attivo non lineare il sistema in analisi è inerentemente non lineare. Tuttavia dati sperimentali [13] mostrano che i livelli di potassio sia nel sangue che nei globuli rossi rimangono relativamente costanti nel tempo e dunque possiamo considerare il sistema in stato stazionario; utilizzando un tracciante possiamo allora riportarci allo studio di un modello lineare. E' immediato verificare che il sistema non ha ingressi nè uscite ed è fortemente connesso dunque siamo nel caso NINO; senza bisogno di ulteriori conti possiamo concludere che per ogni condizione iniziale (x_{10}, x_{20}) la soluzione tende asintoticamente ad un punto di equilibrio rimanendo sempre nel piano $x_1 + x_2 = x_{10} + x_{20}$. Si noti che il punto di equilibrio raggiunto dipende dalla quantità totale di potassio inizialmente presente nel sistema.

4.3 Modello della cinetica del piombo nel corpo umano

Il piombo può entrare nel corpo attraverso gli alimenti, i liquidi e l'aria; un semplice modello per la sua cinetica è riportato in figura 4.3 [6].

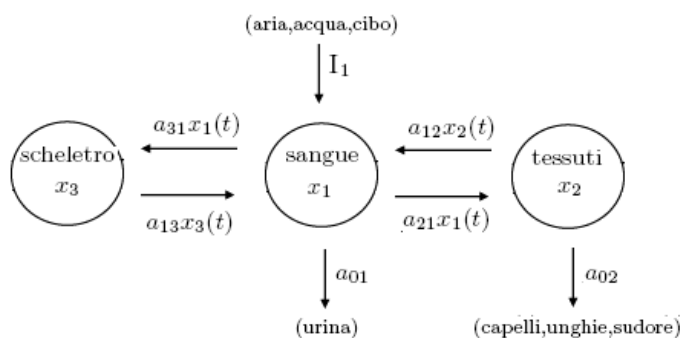


Figura 4.3: cinetica del piombo nel corpo umano

Una volta introdotto nel corpo umano il piombo diffonde nel sangue (compartimento 1) e tramite questo viene rapidamente condotto ai tessuti (i.e. fegato, reni) rappresentati dal compartimento 2. Infine, più lentamente, è trasportato alle ossa (compartimento 3). Per basse concentrazioni di questa sostanza i flussi di diffusione possono essere considerati lineari e dunque possiamo applicare la casistica vista nella prima sezione. Tenendo conto che l'assunzione di piombo da parte dell'organismo è in generale un evento episodico e isolato in prima approssimazione possiamo trattare l'ingresso come impulsivo e riportarci ad un modello NIO, privo di ingressi e outflow connected, modificando le condizioni iniziali. Per tale classe abbiamo già visto che l'origine è punto di equilibrio globalmente asintoticamente stabile dunque possiamo concludere che, se l'assunzione di piombo è limitata nel tempo, l'organismo è in grado di eliminarlo completamente. Nel caso opposto, cioè quello di assunzione costante nel tempo, avremo invece un modello di tipo IO, con ingresso e outflow connected. Per tale classe il sistema converge ad un punto di equilibrio stabile in generale diverso dall'origine e possibilmente dannoso per l'organismo.

4.4 Modello della cinetica della tiroxina

Questo esempio, tratto da [6], modella il comportamento di una dose di tiroxina inizialmente iniettata nel flusso sanguigno, vedi figura 4.4. La tiroxina viene trasportata dal sangue (compartimento 1) al fegato (compartimento 2) dove viene convertita in iodina e rilasciata nella bile

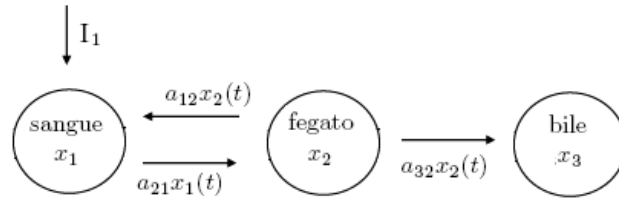


Figura 4.4: cinetica della tiroxina

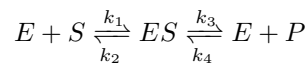
(compartimento 3). Si noti che nel modello è previsto anche un flusso inverso dal fegato al flusso sanguigno perchè la conversione in iodina non è istantanea e dunque una parte della tiroxina riesce a tornare nel sangue. Si può notare come questo modello non appartenga a nessuna delle quattro classi di base; per lo studio della sua dinamica adotteremo lo schema di riduzione di figura 2.2. Il sistema ha un ingresso e non ha sottosistemi isolati, tuttavia presenta una simple trap interna data dal compartimento 3. Dividiamo quindi il sistema in due sottosistemi:

- *sottosistema 1*: composto dai compartimenti 1 e 2, ha un ingresso di tipo impulsivo ed è outflow connesso dunque, aggiungendo come al solito la dose di tiroxina iniettata nella condizione iniziale, ci riportiamo al caso NIO e quindi il sistema raggiunge asintoticamente l'origine.
- *sottosistema 2*: il compartimento 3 è una simple trap, ha un ingresso ma nessuna uscita. A prima vista potremmo dire che si tratta di un sistema di tipo INO, tuttavia l'analisi precedente ci ha condotto ad affermare che dopo un transitorio iniziale il sottosistema 1 si porta allo stato (0,0) e dunque il flusso in ingresso al compartimento 3 si annulla. Questo sottosistema è allora un caso di sistema NINO ad un solo compartimento nel quale si accumula tutta la tiroxina inizialmente iniettata.

Lo stato di equilibrio globale è allora (0,0,D) dove con D si è indicata la dose di tiroxina iniziale.

4.5 Modello della cinetica enzima-substrato

Consideriamo una reazione chimica catalizzata da un enzima E che converte il substrato S nel prodotto P [8]. La reazione scritta nella forma standard è dunque:



Indichiamo con x_1 la concentrazione di S, con x_2 la concentrazione di P e con S_0 e P_0 le due concentrazioni iniziali. Usando l'approssimazione di stato semistazionario, cioè ipotizzando che la formazione di ES sia molto più veloce delle due reazioni inverse e che la quantità totale di enzima sia piccola rispetto alla somma di prodotto e substrato si ottiene il seguente sistema di equazioni differenziali [7]:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= -\frac{k_3 A E_0}{1 + A x_1 + B x_2} x_1 + \frac{k_2 B E_0}{1 + A x_1 + B x_2} x_2 = -f_{21}(x) x_1 + f_{12}(x) x_2 \\ \dot{x}_2 &= \frac{k_3 A E_0}{1 + A x_1 + B x_2} x_1 - \frac{k_2 B E_0}{1 + A x_1 + B x_2} x_2 = f_{21}(x) x_1 - f_{12}(x) x_2 \end{aligned}$$

con $A = k_1/(k_2 + k_3)$, $B = k_4/(k_2 + k_3)$ e $x_1 + x_2 = S_0 + P_0$ che corrisponde al sistema compartimentale di figura 4.5.

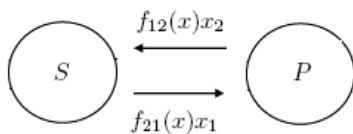


Figura 4.5: modello della reazione enzima-substrato in stato semistazionario

Per studiare la dinamica di questo sistema possiamo ricorrere al teorema 7, infatti:

$$\begin{aligned} \frac{\partial F_1}{\partial x_2} &= \frac{k_3 A B E_0}{(1 + A x_1 + B x_2)^2} x_1 + \frac{k_2 B E_0}{1 + A x_1 + B x_2} - \frac{k_2 B^2 E_0}{(1 + A x_1 + B x_2)^2} x_2 = \\ &= \frac{k_3 A B E_0}{(1 + A x_1 + B x_2)^2} x_1 + \frac{k_2 B E_0 (1 + A x_1) + k_2 B^2 E_0 x_2 - k_2 B^2 E_0 x_2}{(1 + A x_1 + B x_2)^2} \geq 0 \\ \frac{\partial F_2}{\partial x_1} &= \frac{k_3 A E_0}{1 + A x_1 + B x_2} - \frac{k_3 A^2 E_0}{(1 + A x_1 + B x_2)^2} x_1 + \frac{k_2 A B E_0}{(1 + A x_1 + B x_2)^2} x_2 \geq 0 \end{aligned}$$

Mentre $\sigma(x) = \sum_i (F_{0i}(x) - I_i(x)) = 0$, quindi ogni soluzione limitata tende ad un punto di equilibrio. Si noti inoltre che non essendoci nè ingressi nè uscite la massa totale è una costante del moto e dunque ogni orbita è necessariamente limitata. Unendo questi due risultati si può concludere che per ogni valore iniziale, se la reazione avviene in regime semistazionario, si giunge ad una configurazione di equilibrio che dipende dalle concentrazioni iniziali S_0 e P_0 . Per questo sistema sono dunque da escludere comportamenti oscillatori come quelli della reazione di Belousov-Zhabotinsky precedentemente citata.

4.6 Modello della cinetica di un anestetico

In questo esempio consideriamo un modello di farmacocinetica e farmacodinamica per l'anestesia generale [6]. Gli anestetici deprimono la contrattilità miocardica cioè rallentano il trasferimento di sangue dagli organi centrali (cuore, cervello, fegato e reni) ai tessuti periferici (muscoli e tessuto adiposo) istaurando un feedback positivo per cui il rallentamento del flusso sanguigno causa un aumento di concentrazione del farmaco nel cuore e dunque una ulteriore depressione della contrattilità.

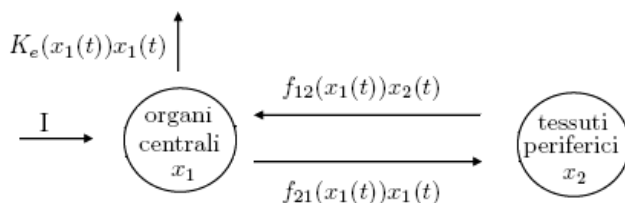


Figura 4.6: modello di anestesia clinica

Per studiare la cinetica dell'anestetico useremo un modello a due compartimenti dove x_1 denota la concentrazione di farmaco negli organi centrali mentre x_2 è la concentrazione nei tessuti periferici. Il bilancio di massa porta a scrivere le seguenti equazioni:

$$\dot{x}_1(t) = -f_{21}(x_1(t))x_1(t) - K_e(x_1(t))x_1(t) + f_{12}(x_1(t))x_2(t), \quad x_1(0) = D$$

$$\dot{x}_2(t) = f_{21}(x_1(t))x_1(t) - f_{12}(x_1(t))x_2(t), \quad x_2(0) = 0$$

dove $K_e(x_1) > 0$ è il coefficiente di eliminazione del farmaco da parte del fegato e si è assunto che tutti i coefficienti siano funzione dell'output cardiaco x_1 . Si trova facilmente che l'unico punto di equilibrio del sistema è $(0,0)$. Poniamo $V(x) = x_1 + x_2$ allora $R = \{(x_1, x_2) \in \mathbb{R}_+^2 : \dot{V}(x) = 0\} = \{(x_1, x_2) \in \mathbb{R}_+^2 : x_1 = 0\}$ ma allora il più grande insieme invariante contenuto in R è $M = \{(0,0)\}$ dunque per il teorema 12 l'origine è asintoticamente stabile e quindi il farmaco viene totalmente eliminato dal sistema.

4.7 Modello di diffusione di una infezione

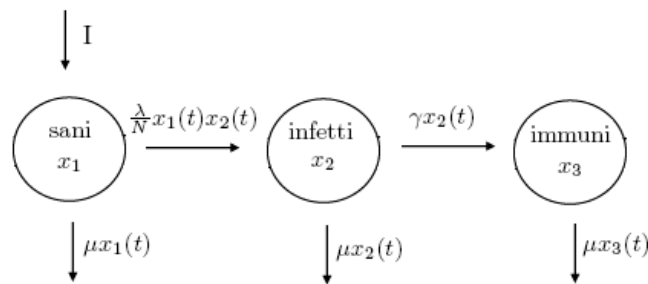


Figura 4.7: modello SIR per la diffusione di una infezione

La figura 4.7 illustra un classico modello SIR, susceptible-infected-removed, per lo studio della dinamica di una infezione [6]. Le equazioni corrispondenti sono:

$$\dot{x}_1(t) = -\frac{\lambda}{N}x_1(t)x_2(t) - \mu x_1(t) + I$$

$$\dot{x}_2(t) = \frac{\lambda}{N}x_1(t)x_2(t) - (\gamma + \mu)x_2(t)$$

$$\dot{x}_3(t) = \gamma x_2(t) - \mu x_3(t)$$

dove x_1 rappresenta il numero di soggetti sani, x_2 il numero di malati, x_3 il numero di soggetti guariti e dunque immuni, $\mu > 0$ è il coefficiente di mortalità, N è una costante che indica il numero totale di individui nella popolazione, I è il coefficiente di reclutamento di nuovi membri tra i suscettibili ed è assunto essere costante pari al tasso di mortalità (μN) in modo che la popolazione rimanga costante, infine $\gamma > 0$ è il coefficiente di guarigione. Si noti che la non linearità deriva dal termine $\frac{\lambda x_1 x_2}{N}$ che è il prodotto della frazione di soggetti infetti che trasmette la malattia (λx_2) e la frazione di soggetti sani nella popolazione (x_1/N).

Per analizzare il sistema notiamo che $x_1 + x_2 + x_3 = N$ dunque la terza equazione è superflua. Inoltre possiamo riscrivere la seconda equazione come:

$$\dot{x}_2(t) = (\gamma + \mu) \left[\frac{\alpha}{N} x_1(t) - 1 \right] x_2(t)$$

dove $\alpha = \lambda/(\gamma + \mu)$ rappresenta il numero di infezioni che vengono trasmesse da un soggetto malato durante il periodo dell'infezione se tutti i contatti sono con soggetti sani. Annullando le derivate si trova che i punti di equilibrio sono $(N, 0)$ se $\alpha \leq 1$ e $\left\{ (N, 0), \left(\frac{N}{\alpha}, \frac{\mu N(\alpha-1)}{\lambda} \right) \right\}$ se $\alpha > 1$.

Se $\alpha > 1$ linearizzando attorno ai due punti di equilibrio e calcolando gli autovalori della matrice

giacobiana si trova che $(N, 0)$ è instabile mentre $(\frac{N}{\alpha}, \frac{\mu N(\alpha-1)}{\lambda})$ è localmente stabile; dunque esiste un livello epidemico stabile.

Se invece $\alpha \leq 1$ si consideri la funzione $V(x) = x_2$ e si noti che essendo $x_1 \leq N$ segue $\dot{V}(x) = (\gamma + \mu) [\frac{\alpha}{N}x_1 - 1] x_2 \leq 0$. Il più grande insieme invariante M contenuto in $R = \{(x_1, x_2) \in \mathbb{R}_+^2 : \dot{V}(x) = 0\}$ è $M = \{(N, 0)\}$ dunque per il teorema di Krasovskii-LaSalle, vedi appendice, si conclude che $(N, 0)$ è punto di equilibrio globalmente asintoticamente stabile e quindi per $\alpha \leq 1$ l'infezione scompare e non dà luogo ad una epidemia.

Analizziamo ora il caso in cui il coefficiente di mortalità sia nullo, ovvero $I = \mu = 0$, usando il procedimento descritto nel teorema 12. Si trova facilmente che i punti di equilibrio del sistema sono $E = \{(x_1, x_2) \in \mathbb{R}_+^2 : x_2 = 0\}$, considerando la funzione $V(x) = \sum_i x_i = x_1 + x_2$, si ottiene immediatamente $\dot{V}(x) = -\gamma x_2 \leq 0$, dunque $V(x)$ è funzione di Lyapunov per il sistema e il più grande set invariante M contenuto in $R = \{(x_1, x_2) \in \mathbb{R}_+^2 : \dot{V}(x) = 0\}$ è $M = R = E$. Possiamo stabilire quindi che per ogni condizione iniziale $x_0 \in \mathbb{R}_+^2$ $x(t) \rightarrow E$. Si noti inoltre che $x_1(t)$ è limitata e monotona decrescente dunque esiste il limite per $t \rightarrow \infty$ di $x_1(t)$. Il limite di $x_2(t)$ è 0, dunque anche il limite di $x_3(t) = N - x_1 - x_2(t)$ esiste finito, pertanto possiamo stabilire che ogni traiettoria $x(t)$ del sistema converge asintoticamente ad un punto di equilibrio di E del tipo $(x_{1e}, 0, N - x_{1e})$ e quindi l'epidemia scompare asintoticamente.

4.8 Modello di cinetica del potassio nell'ecosistema foresta

Ecosistemi come le foreste presentano in generale dinamiche non lineari molto complesse; tuttavia per le concentrazioni di alcune sostanze, quali il potassio, possiamo ottenere dei modelli lineari semplici ma accurati [6]. Nel sistema di figura 4.8 i quattro compartimenti rappresentano rispetti-

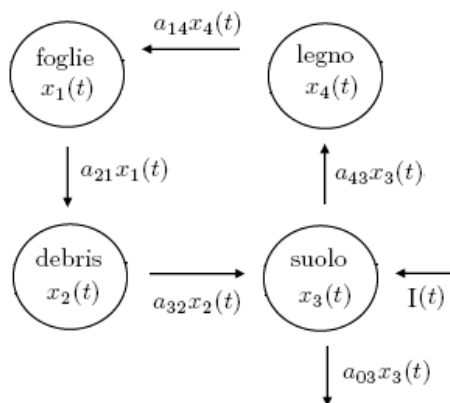


Figura 4.8: ecosistema

vamente il potassio nelle foglie, nel debris, nel suolo e nel legno. Le foglie, cadendo, arricchiscono il debris che, decomponendosi, penetra nel suolo. Da questo le piante traggono le sostanze nutritive necessarie a produrre nuovo legno e nuove foglie. Gli scambi del sistema con l'esterno avvengono principalmente tramite il suolo dunque solo questo compartimento presenta un ingresso ed una uscita. Assumendo che gli ingressi e le uscite siano bilanciati otteniamo un modello NINO in cui si ha conservazione della massa. L'ecosistema si porta dunque ad una configurazione di equilibrio che dipende dalla quantità iniziale di potassio in esso presente.

4.9 Oscillatore Genico

Come anticipato nel capitolo precedente ci occuperemo ora dell'analisi di un sistema compartimentale non lineare che viola le ipotesi dei teoremi precedenti e mostreremo quindi che in generale possono nascere dinamiche molto complesse.

Il modello

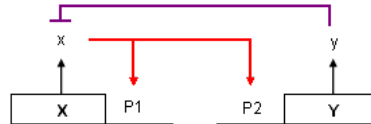


Figura 4.9: relaxation oscillator

Il modello di cui ci occuperemo è uno dei casi più semplici di relaxation oscillator, esso infatti coinvolge solo due geni. Questa scelta da un lato ci permetterà di supportare le simulazioni con una analisi teorica, che per modelli di ordine superiore non sarebbe stata possibile, dall'altro lo studio di questa architettura di base può aiutare a identificare le proprietà comuni a tutti i relaxation oscillator e il loro contributo alla dinamica di sistemi più complessi ottenuti espandendo questo caso. Il modello che studieremo è rappresentato in figura 4.9, esso è costituito da due geni che producono un attivatore (x) e un repressore (y), rispettivamente sotto il controllo dei promotori P_1 e P_2 , entrambi dipendenti da x . Il repressore inoltre genera un feedback negativo facilitando la degradazione dell'attivatore. Il modello matematico è dunque il seguente:

$$\frac{dx}{dt} = \alpha_1 \frac{1 + \rho x^n}{1 + x^n} - \beta_1 x - \gamma xy$$

$$\frac{dy}{dt} = \alpha_2 \frac{1 + \rho x^n}{1 + x^n} - \beta_2 y$$

Dove γ rappresenta la abilità della proteina x di favorire la degradazione di y ovvero è un parametro adimensionale che misura la forza del feedback negativo, ρ rappresenta invece l'aumento della produzione dovuto al legame dell'attivatore con il promotore ed è quindi un parametro della forza del feedback positivo, gli α_i sono coefficienti di trascrizione adimensionali in assenza dell'attivatore e infine i β_i sono i coefficienti di degradazione.

Facendo riferimento all'articolo [14] assumeremo $\alpha_1 = 10$, $\alpha_2 = 1$, $\beta_1 = \beta_2 = 0.5$, $\rho = 200$ e il coefficiente di Hill $n = 4$. Assumeremo invece $2 \leq \gamma \leq 30$ variabile in modo da poter studiare il comportamento del sistema in funzione del rapporto tra i due feedback.

Analisi teorica al variare di γ

Innanzitutto cerchiamo i punti di equilibrio. Dalla figura 4.10, che riporta il grafico di $\sigma(x, y) = \dot{x} + \dot{y} = (\alpha_1 + \alpha_2) \frac{1 + \rho x^n}{1 + x^n} - \beta_1 x - \beta_2 y - \gamma xy$, si vede che esiste k tale che $\sigma(x, y) \leq 0$ per $\{(x, y) | x + y = k\}$ dunque possiamo applicare il teorema 5 che assicura l'esistenza di almeno un punto di equilibrio nell'insieme invariante $\Delta_k \triangleq \{(x, y) : x \geq 0, y \geq 0, x + y \leq k\}$. Per studiarne la stabilità non possiamo far ricorso a nessuno dei teoremi precedenti dato che il sistema ha una matrice jacobiana non compartimentale a causa del feedback ($\partial \dot{x} / \partial y = -\gamma x \leq 0$). Il sistema inoltre non è omogeneo nè ad esso riconducibile dato che l'ingresso è illimitato nel tempo dunque non possiamo far ricorso neanche al metodo della funzione di Ljapunov.

Procederemo quindi nella nostra analisi ricorrendo alle tecniche standard per generici sistemi non lineari.

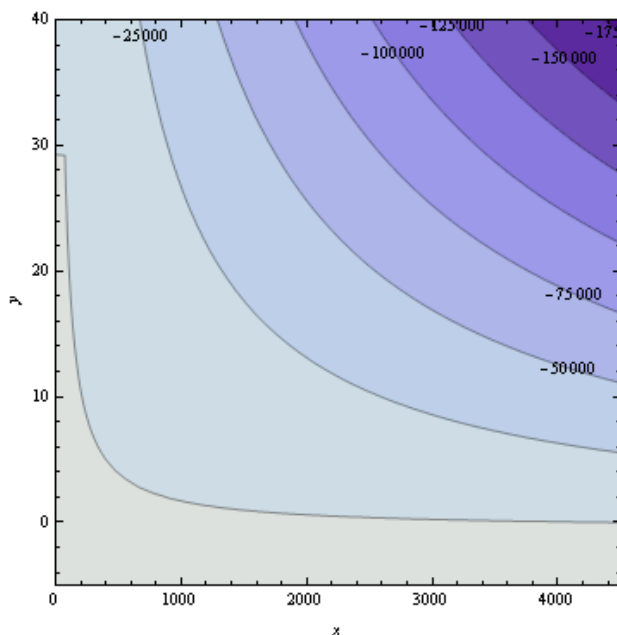


Figura 4.10: curve di livello della funzione $\sigma(x, y)$

Punti di equilibrio

Annullando le derivate otteniamo:

$$\dot{y} = 0 \Rightarrow y = 2 \frac{1 + 200x^4}{1 + x^4} \quad (4.1)$$

Sostituendo la relazione 4.1 in $\dot{x} = 0$ ottengo:

$$\frac{10(1 + 200x^4)}{1 + x^4} - \frac{1}{2}x - 2\gamma x \frac{1 + 200x^4}{1 + x^4} = 0$$

che può essere riscritta come:

$$\frac{1 + 200x^4}{1 + x^4} = \frac{x}{20 - 4\gamma x}$$

Mostriamo in appendice che tale equazione ha un'unica soluzione approssimabile, per $2 \leq \gamma \leq 30$, con $x = 5/\gamma$ da cui, usando 4.1, otteniamo

$$e = \left[\frac{5}{\gamma}, \frac{2(\gamma^4 + 125 \cdot 10^3)}{\gamma^4 + 625} \right]$$

La matrice jacobiana del sistema risulta essere:

$$J(x, y) = \begin{bmatrix} \frac{8000x^3}{(1+x^4)^2} - 0.5 - \gamma y & -\gamma x \\ \frac{800x^3}{(1+x^4)^2} & -0.5 \end{bmatrix}$$

Da cui si ricava facilmente:

$$\text{Det}(J) = 0.25 + \frac{\gamma y}{2} > 0 \quad \forall \gamma \geq 0$$

$$\text{Tr}(J) = \frac{8000x^3}{(1+x^4)^2} - 1 - \gamma y$$

Poichè il determinante è sempre positivo basta studiare il segno di $\text{Tr}(J)$ nel punto di equilibrio per distinguere tra nodo/fuoco stabile ($\text{Tr}(J) < 0$) e nodo/fuoco instabile ($\text{Tr}(J) > 0$). Si ottiene:

$$\text{Tr}(J)|_e = \frac{8000 \cdot 5^3 \gamma^5}{(\gamma^4 + 5^4)^2} - 1 - \frac{2\gamma(\gamma^4 + 125 \cdot 10^3)}{\gamma^4 + 625}$$

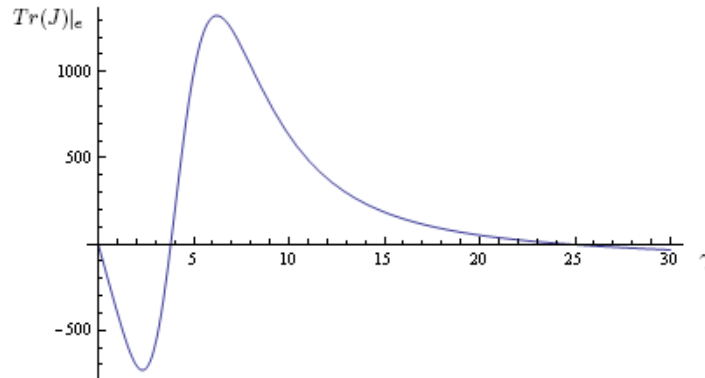


Figura 4.11: andamento di $\text{Tr}(J)$ in funzione di γ

Dal grafico riportato in figura 4.11 si trova allora che per $\gamma \in [2, 3.81]$ e per $\gamma \geq 24.46$ il punto di equilibrio è stabile. Per $\gamma \in [3.81, 24.46]$ invece il punto di equilibrio è instabile. Si noti che a causa dell'approssimazione su x_e anche tali intervalli risulteranno approssimati; tuttavia le funzioni $\text{Det}(J)$ e $\text{Tr}(J)$ sono funzioni continue in x e y dunque l'andamento qualitativo del sistema risulta lo stesso, cioè avrò un punto di equilibrio instabile per $\gamma \in [\gamma_1, \gamma_2]$ e stabile altrimenti.

Comportamento globale

CASO 1: Per $\gamma \in [3.81, 24.46]$

Nella prima parte dell'analisi avevamo dimostrato che $\exists \hat{k}$ tale che $\Delta_{\hat{k}} \triangleq \{(x, y) : x \geq 0, y \geq 0, x + y \leq \hat{k}\}$ è un insieme invariante in avanti contenente almeno un punto stazionario, abbiamo poi calcolato esplicitamente che tale punto è unico. Osservando la figura 4.10 notiamo che tale risultato vale $\forall k > \hat{k}$; chiamiamo C_1 il bordo di uno di tali insiemi con k sufficientemente grande in modo che Δ_k contenga il punto iniziale.

Nei casi in cui il punto di equilibrio è un fuoco o un nodo instabile si può tracciare un circolo C_0 attorno al punto di equilibrio attraverso il quale il flusso è uscente. Complessivamente si ottiene un anello D , compreso tra C_0 e C_1 , invariante in avanti e privo di punti di equilibrio. Per il teorema di Poincarè-Bendixon, si veda l'appendice, esiste allora all'interno di tale anello un ciclo limite attrattivo e dunque il sistema si comporta da oscillatore per ogni punto iniziale.

CASO 2: Per $\gamma \in [2, 3.81] \cup \gamma \geq 24.46$

Abbiamo calcolato esplicitamente che, per questi valori dei parametri, il punto di equilibrio è unico e localmente stabile. Essendo i Δ_k insiemi invarianti per ogni $k > \hat{k}$ possiamo stabilire che le traiettorie del sistema sono sempre limitate tuttavia non possiamo concludere che tendano tutte all'equilibrio non potendo escludere la presenza di cicli limite. Sicuramente però, se questo

è il caso, il ciclo limite sarà stabile esternamente mentre sarà instabile internamente, con ciò intendendo che, per dati iniziali esterni alla regione da esso delimitata, le traiettorie tendono asintoticamente al ciclo limite mentre i punti interni convergono al punto di equilibrio localmente stabile. Possiamo dunque concludere che nella regione di interesse, ovvero vicino al punto di equilibrio, il sistema si comporta come se fosse asintoticamente stabile.

Simulazione

Come anticipato verificiamo ora i risultati trovati per via teorica con delle simulazioni. Per studiare numericamente il sistema è stato usato il pacchetto MATCONT di Matlab.

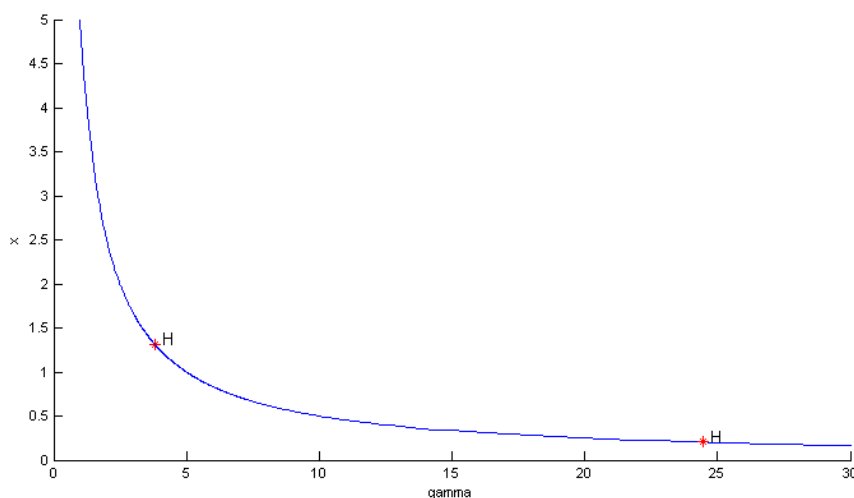


Figura 4.12: andamento del punto di equilibrio in funzione di γ

La figura 4.12 riporta la curva degli equilibri: al variare di γ si notano, in perfetta corrispondenza con i valori stimati precedentemente, le due biforcazioni di Hopf dovute alla nascita e alla successiva scomparsa del ciclo limite stabile. I grafici di figura 4.13 rappresentano, come ulteriore conferma, l'andamento degli autovalori del sistema nel punto di equilibrio al variare di γ .

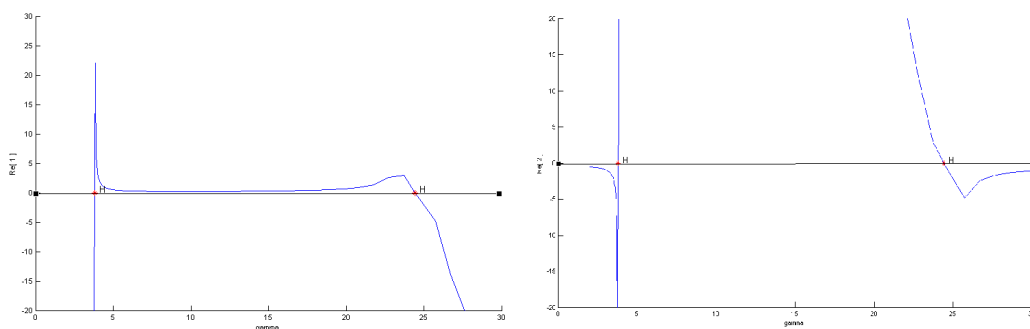


Figura 4.13: andamento degli autovalori

Le figure 4.14 e 4.15 mostrano invece il ritratto in fase del sistema rispettivamente per $\gamma = 3$ e $\gamma = 15$: si può vedere come nel primo caso le quattro orbite riportate tendano al punto di equilibrio stabile, mentre nel secondo caso convergono molto rapidamente al ciclo limite. La figura 4.16 mostra l'andamento del ciclo limite, per $\gamma = 15$, in funzione del tempo al variare del dato iniziale.

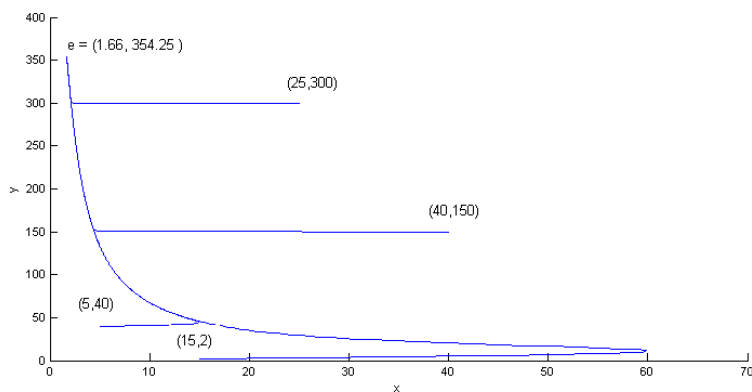


Figura 4.14: ritratto in fase per $\gamma = 3$ e diversi punti iniziali

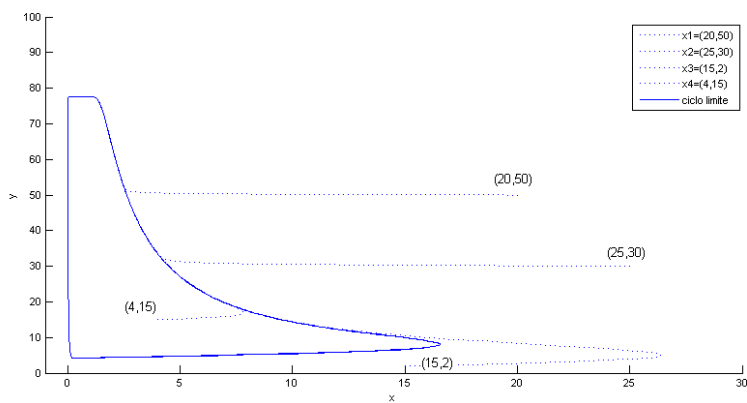


Figura 4.15: ritratto in fase per $\gamma = 15$ e diversi punti iniziali

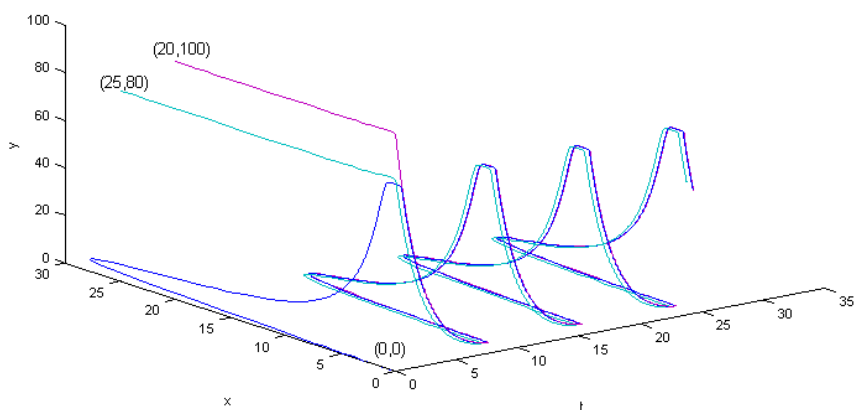


Figura 4.16: andamento di x, y in funzione del tempo per $\gamma = 15$

E' interessante simulare inoltre l'andamento di $x(t)$ e $y(t)$ nel ciclo limite; facendo riferimento alla figura 4.17 (ottenuta per $\gamma = 15$) si nota che, mentre $y(t)$ ha una dinamica graduale nel tempo, $x(t)$ ha un comportamento di tipo impulsivo.

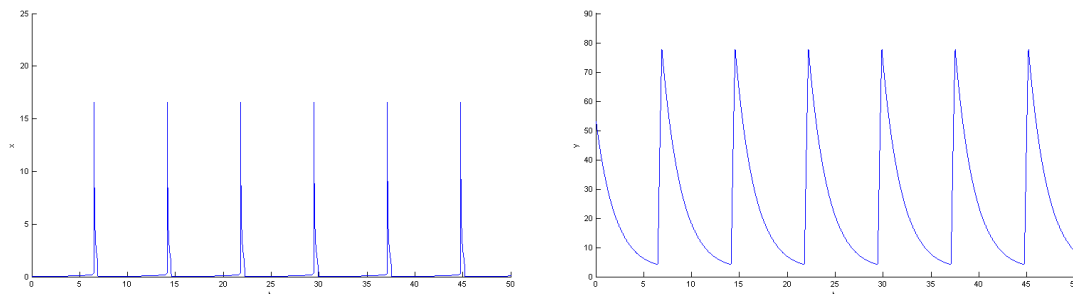


Figura 4.17: andamento di $x(t)$ e $y(t)$ per $\gamma = 15$

Ci chiediamo infine come vari tale comportamento al variare di gamma. La figura 4.18 mostra che l'andamento di $x(t)$ per valori diversi di gamma subisce modifiche sensibili in ampiezza, ovvero nella quantità di proteina rilasciata, mentre, per piccole variazioni di gamma, il periodo rimane pressochè invariato. Per indagare ulteriormente questo aspetto in figura 4.19 sono riportate le stesse curve per γ tra 10 e 15, appare evidente che mentre l'ampiezza varia il periodo rimane costante. Questo comportamento è molto interessante perchè vuol dire che il nostro sistema, per piccole oscillazioni del parametro, è in grado di rilasciare quantità diverse di sostanza mantenendo sempre lo stesso ritmo.

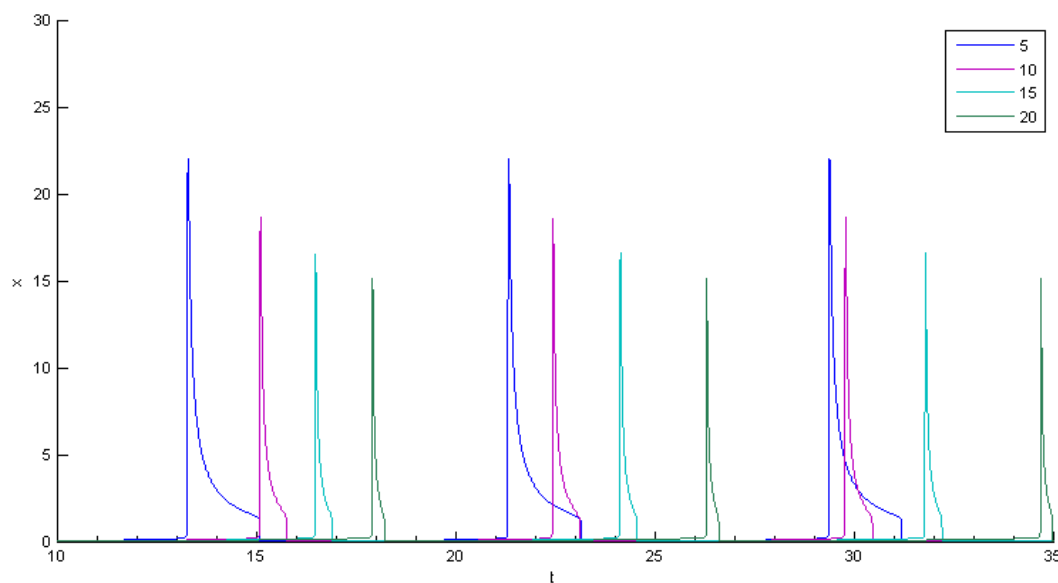


Figura 4.18: andamento del ciclo limite al variare di γ

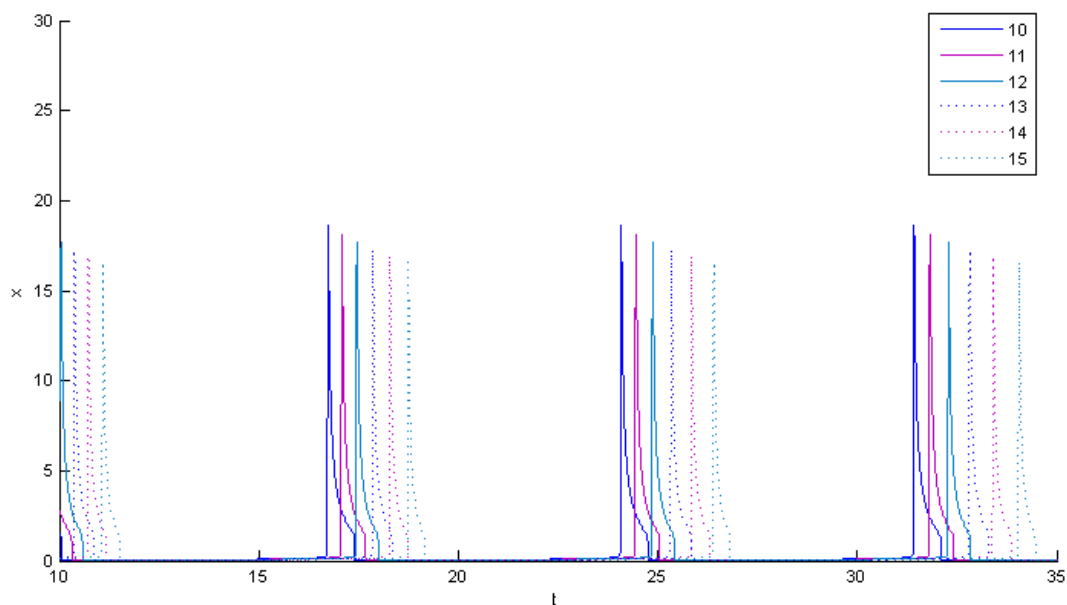


Figura 4.19: andamento del ciclo limite per piccole variazioni di γ tra 10 e 15

Conclusione

I grafici trovati sono caratteristici di tutti i relaxation oscillator, questi modelli vengono infatti usati per descrivere tutti quei fenomeni in cui si ha un rilascio periodico di tipo impulsivo. Esempi importanti di sistemi biologici con questa dinamica sono le cellule del nodo seno-atriale, che avviano la contrazione del muscolo cardiaco, i neuroni, nei quali la variabile x rappresenta la differenza di potenziale tra l'interno e l'esterno della cellula e il picco corrisponde all'apertura dei canali sodio-potassio, o le β -cellule del pancreas che rilasciano l'insulina con lo stesso andamento della figura 4.17. Naturalmente i modelli che descrivono tali fenomeni sono molto più complessi di quello esaminato e coinvolgono molte più variabili, tuttavia il comportamento qualitativo è lo stesso e dunque capire questo semplice modello può essere un utile punto di partenza per l'analisi di questi fenomeni.

5. Conclusioni

Riassumendo abbiamo visto che per i sistemi compartimentali lineari è possibile ottenere una classificazione completa suddividendo il problema nelle seguenti sottoclassi:

-*SISTEMI NIO*: l'origine è globalmente asintoticamente stabile;

-*SISTEMI NINO*: le traiettorie convergono ad un punto di equilibrio asintoticamente stabile muovendosi su un iperpiano dato dal vincolo di conservazione della massa;

-*SISTEMI IO*: esiste un equilibrio globalmente asintoticamente stabile;

-*SISTEMI INO*: le traiettorie divergono;

La soluzione di un sistema lineare generale sarà dunque data dalla somma di uno o più di questi comportamenti, si noti in particolare che per tali sistemi le traiettorie o convergono ad un punto di equilibrio oppure divergono (caso di scarso interesse biologico).

La gamma di comportamenti asintotici possibili aumenta notevolmente passando ai sistemi compartimentali non lineari. Per questi sistemi abbiamo visto delle condizioni sufficienti affinché il sistema si comporti come nel caso lineare; le ipotesi necessarie sono tuttavia molto forti richiedendo che la matrice compartimentale sia jacobiana o che il sistema sia omogeneo. Rimangono dunque, come abbiamo visto con l'esempio dell'oscillatore genico, molti casi tuttora irrisolti. Le principali classi di sistemi compartimentali non lineari che si trovano nelle applicazioni e che non sono ancora state ben caratterizzate sono le seguenti:

-*SISTEMI DONOR and RECEPTOR CONTROLLED*: per questi sistemi i coefficienti di trasferimento f_{ij} sono funzione unicamente di x_i e x_j , esempi tipici sono i sistemi che descrivono il trasporto attivo di ioni o molecole attraverso una membrana;

- *SISTEMI CON COEFFICIENTI DI TRASFERIMENTO RAZIONALI*: questi sistemi hanno come coefficienti di trasferimento delle funzioni razionali in cui sia il numeratore che il denominatore hanno coefficienti reali nonnegativi e dunque radici non positive;

- *SISTEMI CON FEEDBACK*: tali sistemi hanno dei meccanismi di feedback per cui la velocità di una reazione dipende dalla concentrazione di un prodotto in un'altro compartimento del sistema o addirittura in un altro sistema. Queste azioni di controllo fanno sì che sistemi distinti interagiscano tra loro complicando notevolmente il comportamento asintotico. Esempi importanti sono i processi di traduzione genica, come il caso dell'oscillatore da noi analizzato, o i processi metabolici tra cui troviamo il sistema glucosio-insulina.

L'analisi del comportamento asintotico di classi importanti di sistemi come quelli sopra elencati può essere un utile punto di partenza per capire a pieno il loro funzionamento e saper trattare le eventuali patologie.

6. Appendice

Riportiamo le dimostrazioni, gli enunciati e i passaggi omissi in precedenza:

Lemma 1 *Sia M una M -matrice non singolare allora M^{-1} è una matrice non-negativa*

Dim. Per le proprietà delle M -matrici possiamo scrivere $M = sI - B$ dove B è una matrice non-negativa e $s \in \mathbb{R}$. Poichè gli autovalori di una M -matrice non singolare sono tutti con $Re(\lambda_M) > 0$ e vale $\lambda_M = s - \lambda_B$ possiamo concludere che $s > \rho(B)$. Definendo $T = B/s$ si ha dunque che $\lambda_T < 1$ per ogni $\lambda_T \in \sigma(T)$, cioè T è una matrice convergente. Con queste premesse dall'identità $(I - T)(I + T + \dots + T^k) = I - T^{k+1}$ si ottiene per $k \rightarrow +\infty$

$$(I - T) \sum_0^{+\infty} T^k = I \Rightarrow (I - T)^{-1} = \sum_0^{+\infty} T^k \geq 0$$

e dunque

$$M = s(I - B/s) \Rightarrow M^{-1} = \frac{1}{s}(I - T)^{-1} \geq 0$$

TEOREMA 6 *Supponiamo che il sistema compartimentale $\dot{x} = F(x)$ sia donor-controlled ovvero $F_{ij}(x_j)$ e che l'ingresso I sia un vettore costante. Se valgono le seguenti condizioni:*

$$(M1) \frac{d}{dx_j} F_{ij} \geq 0 \quad \forall i, j = 1..n, i \neq j$$

$$(M2) \frac{d}{dx_j} F_{0j} \geq 0 \quad \forall j$$

allora ogni soluzione limitata del sistema tende all'insieme dei punti di equilibrio del sistema. Se tale insieme è composto di punti isolati allora ogni soluzione limitata del sistema è convergente.

Dim. Dimostriamo che la matrice jacobiana di tale sistema è compartimentale. In questo caso infatti la conclusione è immediata applicando il teorema 8.

Ricordiamo che $\dot{x}_i = F_i = \sum_{j \neq i} F_{ij} - \sum_{j \neq i} F_{ji} - F_{0i}$ e che l'ingresso essendo costante non appare nella matrice jacobiana, allora $\forall i \neq j$:

$$\frac{\partial F_i}{\partial x_j} = \sum_{j \neq i} \frac{\partial F_{ij}}{\partial x_j} - \sum_{j \neq i} \frac{\partial F_{ji}}{\partial x_j} - \frac{\partial F_{0i}}{\partial x_j} \geq 0$$

in quanto il primo termine è positivo per l'ipotesi (M1) mentre gli altri due sono nulli dato che il sistema è donor controlled. Analogamente $\forall i$:

$$\frac{\partial F_i}{\partial x_i} = \sum_{j \neq i} \frac{\partial F_{ij}}{\partial x_i} - \sum_{j \neq i} \frac{\partial F_{ji}}{\partial x_i} - \frac{\partial F_{0i}}{\partial x_i} \leq 0$$

dato che il primo termine è nullo perchè il sistema è donor controlled e gli altri due sono l'opposto di quantità positive per (M1). Infine $\forall j$:

$$\sum_i \frac{\partial F_i}{\partial x_j} = \frac{\partial}{\partial x_j} \left(\sum_i F_i \right) = \frac{\partial}{\partial x_j} \left(- \sum_i F_{0i} \right) = - \frac{\partial F_{0j}}{\partial x_j} \leq 0$$

Dunque la matrice jacobiana del sistema soddisfa le proprietà 5, 6 e 7 e pertanto è una matrice compartimentale.

TEOREMA 7 *Se il sistema compartimentale $\dot{x} = F(x)$ soddisfa le seguenti condizioni:*

(S1) $\frac{\partial F_i}{\partial x_j} \geq 0 \forall i, j = 1..n, i \neq j$

(S2) $\sigma(x) \triangleq \sum_i (I_i(x) - F_{0i}(x))$ soddisfa $\frac{\partial \sigma}{\partial x_i} \leq 0 \forall i$

allora ogni soluzione limitata del sistema tende all'insieme dei punti di equilibrio del sistema. Se tale insieme è composto di punti isolati allora ogni soluzione limitata del sistema è convergente.

Dim. Anche in questo caso dimostriamo che la matrice jacobiana è compartimentale per poter poi applicare il teorema 8. Notiamo innanzitutto che l'ipotesi (S1) garantisce direttamente che tutti gli elementi fuori diagonale siano positivi inoltre:

$$\sum_i F_i = \sum_i \left(\sum_{j \neq i} F_{ij} - \sum_{j \neq i} F_{ji} - F_{0i} + I_i \right) = \sum_i (I_i - F_{0i}) = \sigma(x)$$

$$\sum_i \frac{\partial F_i}{\partial x_j} = \frac{\partial}{\partial x_j} \left(\sum_i F_i \right) = \frac{\partial \sigma(x)}{\partial x_j} \leq 0 \forall j$$

Dunque valgono le proprietà 6 e 7 ma allora è automaticamente verificata anche la proprietà 5.

TEOREMA 10 *Sia $\dot{x} = F(x)$ un sistema compartimentale donor-controlled che soddisfa le condizioni M1 e M2 del teorema 6. Tale sistema ammette almeno un punto di equilibrio in $K = \{x | x \geq 0\}$ se e solo se esiste un cammino da ogni compartimento all'esterno composto da funzioni di trasferimento tali che $F_{ij}(x_j) \rightarrow +\infty$ se $x_j \rightarrow +\infty$*

Dim

punto di equilibrio $\Rightarrow \exists$ *cammino.* Sia $P_\infty = \{\Phi(x) | \Phi(x) \rightarrow +\infty \text{ per } x \rightarrow +\infty\}$. Ipotizziamo che contrariamente alla tesi ci siano uno o più compartimenti per i quali non c'è nessun cammino verso l'esterno fatto da funzioni $F_{ij}(x_j) \in P_\infty$. Sia I l'insieme di tali compartimenti, allora $F_{0i} \notin P_\infty$ per ogni $i \in I$ e $F_{ji} \notin P_\infty$ per ogni $i \in I$ e $j \notin I$. Si noti che per l'ipotesi M1 se $F_{ij} \notin P_\infty$ allora è limitata. Siano F_{JI} e F_{0I} i vettori costituiti da $\sum_{i \in I} F_{ji}$ ($j \notin I$) e F_{0i} ($i \in I$) rispettivamente. Allora poichè ogni elemento di F_{JI} e F_{0I} è limitato esiste una costante k tale che:

$$e' F_{JI}(x_I) + e' F_{0I}(x_I) \leq k < \infty$$

Se ora prendiamo un ingresso $I > 2k$ e un punto di equilibrio x^* otteniamo una contraddizione:

$$0 = e' F_I(x^*) + e' I_I = -e' F_{JI}(x_I^*) - e' F_{0I}(x_I^*) + e' F_{IJ}(x_J^*) + e' I_I \geq -k + 2k > 0$$

Dunque $I = \emptyset$.

cammino $\Rightarrow \exists$ *punto di equilibrio.* Definiamo gli insiemi $I_k = \{ \text{compartimenti per cui il cammino minimo, composto da funzioni di trasferimento tali che } F_{ij}(x_j) \rightarrow +\infty \text{ se } x_j \rightarrow +\infty, \text{ è lungo } k \}$ ovvero:

$$I_1 = \{i | F_{0i} \in P_\infty\}$$

$$I_2 = \{i \notin I_1 | F_{ji} \in P_\infty \text{ per } j \in I_1\}$$

$$I_k = \{i \notin I_1 \cup I_2 \cup \dots \cup I_{k-1} | F_{ji} \in P_\infty \text{ per } j \in I_{k-1}\}$$

Allora valgono le seguenti proprietà:

- 1) $\exists s$ t.c. $I_1 \cup \dots \cup I_s = \{1, 2, \dots, n\}$;
- 2) F_{0i} è limitata se $i \in I_k$ per $k \geq 2$;
- 3) F_{ij} è limitata se $i \in I_q, j \in I_p$ con $p \geq q + 2$

Fatte queste premesse mostriamo che $\Omega_f = \{x | \sigma(x) \triangleq \sum_i (I_i(x) - F_{0i}(x)) \geq 0\}$ è un insieme limitato. Ottenuto ciò infatti la conclusione è immediata applicando il teorema 5.

Mostriamo innanzitutto che se $i \in I_1$ allora, per ogni $x \in \Omega_f$, x_i è limitato.

$$0 \leq \sigma(x) = \sum_i I_i - \sum_{i \in I_1} F_{0i}(x_i) - \sum_{i \notin I_1} F_{0i}(x_i)$$

per la proprietà 2) l'ultimo termine è limitato ma allora deve essere x_i limitato per $i \in I_1$ altrimenti avrei $\sigma(x) \rightarrow -\infty$ contro l'ipotesi che sia non negativo.

Ragionando per induzione mostriamo ora che se x_i è limitato per $i \in I_q, 1 \leq q \leq k$ allora x_i è limitato per $i \in I_{k+1}$

$$0 \leq \sigma(x) = \sum_i I_i + \sum_{q=1}^k \sum_{i \in I_q} \sum_{j=1}^n F_{ij} + \sum_{p=k+1}^s \sum_{i \in I_p} \sum_{j=1}^n F_{ij} = L_1 + \sum_{q=1}^k \sum_{i \in I_q} \sum_{j=1}^n F_{ij} + \sum_{p=k+1}^s \sum_{i \in I_p} \sum_{j=1}^n F_{ij}$$

dove L_1 è una quantità limitata dato che l'ingresso è costante. Analizziamo l'ultima sommatoria:

$$\sum_{p=k+1}^s \sum_{i \in I_p} \sum_{j=1}^n F_{ij} = \sum_{j=1}^n \left[- \sum_{q=1}^k \sum_{i \in I_q} F_{ij} - F_{0j} \right] = L_2 - \sum_{j=1}^n \sum_{q=1}^k \sum_{i \in I_q} F_{ij}$$

dove $L_2 = \sum_{j=1}^n F_{0j}$ è limitata per la proprietà 2) avendo già dimostrato che le x_1 sono limitate. Infine:

$$\begin{aligned} \sum_{j=1}^n \sum_{q=1}^k \sum_{i \in I_q} F_{ij} &= \sum_{q=1}^k \sum_{i \in I_q} \sum_{j=1}^n F_{ij} = \sum_{q=1}^k \sum_{i \in I_q} \left(\sum_{p=1}^k \sum_{j \in I_p} F_{ij} + \sum_{p=k+1}^s \sum_{j \in I_p} F_{ij} \right) = \\ &= \sum_{q=1}^k \sum_{i \in I_q} \sum_{p=1}^k \sum_{j \in I_p} F_{ij} + \sum_{q=1}^k \sum_{i \in I_q} \sum_{p=k+2}^s \sum_{j \in I_p} F_{ij} + \sum_{q=1}^{k-1} \sum_{i \in I_q} \sum_{j \in I_{k+1}} F_{ij} + \sum_{i \in I_k} \sum_{j \in I_{k+1}} F_{ij} \end{aligned}$$

Il primo termine è limitato perchè le x_j sono limitate per $j \in I_p, 1 \leq p \leq k$, il secondo e il terzo termine sono limitati per la proprietà 3) dunque:

$$\sum_{j=1}^n \sum_{q=1}^k \sum_{i \in I_q} F_{ij} = L_3 + \sum_{i \in I_k} \sum_{j \in I_{k+1}} F_{ij}$$

Riassumendo ho ottenuto:

$$\sum_{p=k+1}^s \sum_{i \in I_p} \sum_{j=1}^n F_{ij} = L_2 - L_3 - \sum_{i \in I_k} \sum_{j \in I_{k+1}} F_{ij}(x_j)$$

Inoltre vale:

$$\sum_{q=1}^k \sum_{i \in I_q} \sum_{j=1}^n F_{ij} = \sum_{q=1}^k \sum_{i \in I_q} \sum_{j=1}^k F_{ij} + \sum_{q=1}^k \sum_{i \in I_q} \sum_{j=k+1}^n F_{ij} + \sum_{q=1}^k \sum_{i \in I_q} \sum_{j=k+2}^n F_{ij} = L_4 + \sum_{q=1}^k \sum_{i \in I_q} \sum_{j=k+1}^n F_{ij} + L_5$$

dove L_4 è limitato per ipotesi induttiva mentre L_5 è limitato per la proprietà 3). Unendo i due risultati trovati si ottiene:

$$0 \leq \sigma(x) = L_{tot} + \sum_{q=1}^k \sum_{i \in I_q} \sum_{j=k+1}^n F_{ij} - \sum_{i \in I_k} \sum_{j \in I_{k+1}} F_{ij} = L_{tot} + \sum_{q=1}^{k-1} \sum_{i \in I_q} \sum_{j=k+1}^n F_{ij}(x_j)$$

e dunque deve essere $x_j, j \in I_{k+1}$, limitate altrimenti il secondo membro tenderebbe a $-\infty$. Ma allora per induzione tutte le x_i sono limitate $\Rightarrow \Omega_f$ è un insieme limitato $\Rightarrow \exists k > 0$ tale che $\sigma(x) \leq 0 \forall x$ t.c. $\sum_i x_i = k \Rightarrow$ vale il teorema 5 e dunque esiste almeno un punto di equilibrio.

TEOREMA DI LYAPUNOV [5] *Sia c un punto di equilibrio per il sistema $\dot{x} = F(x)$ in $D \subset \mathbb{R}^n$. Se in un intorno U_0 di c esiste una funzione differenziabile $V: U_0 \rightarrow \mathbb{R}$, detta funzione di Lyapunov, che gode delle seguenti proprietà:*

a) V ha minimo stretto in c , ovvero $V(x) > V(c)$ in $U_0 \setminus \{c\}$;

b) la sua derivata di Lie soddisfa la disuguaglianza $\dot{V}(x) \leq 0$ in U_0 ;

allora c è punto di equilibrio stabile per tempi positivi. Se poi V soddisfa la condizione più forte di b):

b') In U_0 risulta $\dot{V}(x) \leq 0$, ma l'insieme ove è realizzata l'uguaglianza esatta non contiene, al di fuori del punto critico c , alcuna traiettoria completa;

allora c è asintoticamente stabile per tempi positivi.

TEOREMA DI KRASOVSKII-LA SELLE [8] *Sia $\Omega \subset D$ un insieme compatto invariante in avanti per la dinamica $\dot{x} = F(x)$. Sia $V(x)$ una funzione differenziabile definita su D tale che $\dot{V}(x) \leq 0$ in Ω . Sia R l'insieme di tutti i punti tali che $\dot{V}(x) = 0$ e sia M il più grande insieme invariante contenuto in R . Allora ogni soluzione che inizia in Ω converge a M per $t \rightarrow \infty$.*

TEOREMA DI POINCARÉ-BENDIXON [4] *Sia $\dot{x} = F(x)$ un sistema piano definito sull'insieme $M \subset \mathbb{R}^2$ e sia $D \subset M$ un sottoinsieme chiuso, limitato e invariante in avanti. Per ogni $x \in D$, l' ω -limite o contiene un punto di equilibrio oppure è una traiettoria periodica*

OSCILLATORE GENICO *Il punto di equilibrio del sistema è unico ed è approssimabile con*

$$e = \left[\frac{5}{\gamma}, \frac{2(\gamma^4 + 125 \cdot 10^3)}{\gamma^4 + 625} \right]$$

Mostriamo che l'equazione

$$\frac{1 + 200x^4}{1 + x^4} = \frac{x}{20 - 4\gamma x} \quad (6.1)$$

ha una sola soluzione approssimabile con $x = 5/\gamma$. Analizziamo separatamente le due funzioni; $y_1(x) = \frac{1+200x^4}{1+x^4}$ cresce in maniera monotona tra 1 e 200, $y_2(x) = \frac{x}{20-4\gamma x}$ è una iperbole con asintoto in $x = 5/\gamma$ dunque assume valori positivi solo per $0 < x < 5/\gamma$ e in tale intervallo è monotona crescente. In particolare per avere intersezione con $y_1(x)$ deve essere $y_2(x) \geq 1$ ovvero $20 \geq \frac{x}{1+4\gamma}$.

Pertanto le soluzioni dell'equazione soddisfano il vincolo $\frac{20}{1+4\gamma} \leq x < 5/\gamma$ o equivalentemente

$\frac{5}{x} - \frac{1}{4} \leq \gamma < \frac{5}{x}$. Riscriviamo ora l'equazione di partenza come

$$x = \frac{(1 + 200x^4)(20 - 4\gamma x)}{1 + x^4}$$

La funzione

$$h(x) = x - \frac{(1 + 200x^4)(20 - 4\gamma x)}{1 + x^4}$$

rappresenta la distanza tra le due curve. Dopo alcuni conti si trova:

$$\frac{dh(x)}{dx} = \frac{x^8(1 + 800\gamma) + x^4(3988\gamma + 2) + x^3(-15996) + 1 + 4\gamma}{(1 + x^4)^2}$$

Ricordando che $\gamma \geq \frac{5}{x} - \frac{1}{4}$ sostituendo nell'equazione precedente si trova:

$$\frac{dh(x)}{dx} \geq \frac{x^8(1 + 800(\frac{5}{x} - \frac{1}{4})) + x^4(3988(\frac{5}{x} - \frac{1}{4}) + 2) + x^3(-15996) + 1 + 4(\frac{5}{x} - \frac{1}{4})}{(1 + x^4)^2}$$

che è una funzione sempre positiva nell'intervallo $\frac{20}{1+4\gamma} < x < 5/\gamma$. Allora possiamo concludere che in tale range la funzione differenza $h(x)$ è monotona crescente e dunque si annulla in un solo punto.

Abbiamo quindi trovato che la soluzione di 6.1 è unica e del tipo $x = \frac{5}{\gamma}(1 - \epsilon)$. Sostituendo tale valore in 6.1 si ottiene:

$$\epsilon = \frac{1}{1 + 4\gamma \frac{\gamma^4 + 125000(1-\epsilon)^4}{\gamma^4 + 625(1-\epsilon)^4}} = \frac{1}{1 + F(\gamma, \epsilon)}$$

Studiando $F(\gamma, \epsilon)$ in funzione di γ con ϵ come parametro si trova che $\gamma \geq 0.00475 \Rightarrow F(\gamma, \epsilon) \geq 131.8(1 - \epsilon)$ e dunque sostituendo nell'equazione precedente si ottiene:

$$\epsilon \leq \frac{1}{131.8(1 - \epsilon)}$$

che, per $0 \leq \epsilon \leq 1$, implica $\epsilon < 0.0075$. Possiamo quindi concludere che, per $\gamma \geq 0.00475$, assumendo come soluzione $x_e = \frac{5}{\gamma}$ commettiamo un errore percentuale inferiore allo 0.75%. Infine sostituendo tale valore in 4.1 si trova il punto di equilibrio riportato.

Bibliografia

- [1] R. Bellman. Topics in pharmacokinetics I: Concentration-dependent rates. *Mathematical Biosciences*, 6:13–17, 1970.
- [2] E.R. Carson and C. Cobelli. *Modelling methodology for physiology and medicine*. Academic Pr, 2001.
- [3] E. Fornasini and G. Marchesini. *Appunti di teoria dei sistemi*. Libreria Progetto, Padova, 1988.
- [4] G. Benettin. *Introduzione ai sistemi dinamici*. Note per la Scuola Galileiana, 2006.
- [5] G. Benettin. *Appunti per il corso di Fisica Matematica- Settore di Ingegneria dell'informazione*. Libreria progetto, Padova, 2008.
- [6] W.M. Haddad, V. Chellaboina, and Q. Hui. *Nonnegative and compartmental dynamical systems*. Princeton Univ Pr, 2010.
- [7] J.A. Jacquez. *Compartmental analysis in biology and medicine*. Univ of Michigan Pr, 1985.
- [8] J.A. Jacquez and C.P. Simon. Qualitative theory of compartmental systems. *Siam Review*, pages 43–79, 1993.
- [9] H. Maeda, S. Kodama, and Y. Ohta. Asymptotic behavior of nonlinear compartmental systems: nonoscillation and stability. *Optimal control systems, decision structures, and economic applications*, page 15, 1978.
- [10] M.P. Saccomani. *Proprietà strutturali dei modelli compartimentali lineari*. Dispensa per il corso di bioingegneria, Claudio Cobelli, 1999.
- [11] L. Salce. *Lezioni sulle matrici : teoria degli auto sistemi e sue applicazioni con argomenti avanzati di teoria delle matrici*. Decibel, Padova, 1993.
- [12] I.W. Sandberg. On the mathematical foundations of compartmental analysis in biology, medicine, and ecology. *IEEE Transactions on Circuits and Systems*, 25(5):273, 1978.
- [13] CW Sheppard and WR Martin. Cation exchange between cells and plasma of mammalian blood. *The Journal of General Physiology*, 33(6):703, 1950.
- [14] T. Zhou, J. Zhang, Z. Yuan, and L. Chen. Synchronization of genetic oscillators. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 18:037126, 2008.