

Sommario

| | | |
|-----|--|----|
| 1 | Introduzione | 2 |
| 2 | Le malattie dei prioni: dinamica dell'infezione | 4 |
| 3 | Esistenza di più stati stazionari e loro caratteristiche | 12 |
| 4 | Traiettorie degli stati stazionari in funzione di un parametro pk | 15 |
| 4.1 | Caratteristiche di bistabilità e reversibilità delle malattie sporadiche | 16 |
| 4.2 | Contaminazione e irreversibilità della transizione verso uno stato patogenico 22 | |
| 5 | La durata del periodo di incubazione della malattia | 24 |
| 5.1 | Osservazioni sullo stato $SS1$ e le unità di tempo τ | 24 |
| 5.2 | Risultati dell'integrazione numerica | 28 |
| 6 | Appendice A: proprietà degli stati stazionari | 31 |
| 7 | Appendice B: condizioni sui parametri per la coesistenza di più stati stazionari ... | 35 |
| 7.1 | vx come parametro | 35 |
| 7.2 | σx come parametro | 37 |
| 7.3 | σy come parametro | 40 |
| 7.4 | μ come parametro | 41 |
| 8 | Appendice C: Metodi di Runge-Kutta | 42 |
| 9 | Codici | 45 |
| 9.1 | CODICI per Figura 2 | 45 |
| 9.2 | CODICI per Figura 3 | 55 |
| 9.3 | CODICE per Figura 4 | 62 |
| 9.4 | CODICI per Figura 5 | 64 |
| 9.5 | CODICE per Figura 6 | 70 |
| 9.6 | CODICE per Figura 7 | 73 |
| 10 | Indice figure | 74 |
| 11 | Indice equazioni | 74 |
| 12 | Bibliografia | 75 |

1 Introduzione

Questo elaborato si propone di studiare un modello tratto da "Prion Diseases: Dynamics of the Infection and Properties of the Bistable Transition" [1], elaborato per studiare la dinamica dell'infezione da prioni.

I prioni possono essere definiti come agenti patogeni di natura proteica responsabili di diverse malattie, sia ereditarie sia sporadiche e/o epidemiche, caratterizzate dalla degenerazione spongiosa del sistema nervoso centrale.

La loro scoperta si deve in buona parte al lavoro del neurologo e biochimico statunitense Stanley B. Prusiner, premio Nobel per la Medicina nel 1997, il quale per primo dimostrò la natura proteica dell'agente infettivo dello *scrapie*, una malattia spongiforme che colpisce gli ovini, e lo chiamò *prion*, acronimo di **PR**oteinaceous **I**nfective **ONLY** particle [2].

Ad oggi l'osservazione genetica e biochimica della formazione spontanea di prioni *in vivo* e *in vitro* ci offre la più forte evidenza che i prioni sono proteine conformazionalmente mutate che provocano malattia pur mancando di acidi nucleici [3].

Tra le malattie da prioni più conosciute che colpiscono l'uomo troviamo sicuramente il morbo di Creutzfeldt-Jakob, malattia che colpisce sia in forma sporadica sia ereditaria. Nel soggetto affetto da tale patologia si verifica la mutazione conformazionale di una proteina normalmente espressa a livello cellulare (PrP^c) che ne provoca la trasformazione in prione (PrP^{Sc}). Esso è poi in grado di indurre la mutazione nelle altre proteine prioniche con cui viene in contatto, in un processo di amplificazione che costituisce il fulcro patogenetico della malattia stessa.

Si noti come, nel caso della Creutzfeldt-Jakob, una malattia comparsa in maniera sporadica (più spesso) o ereditaria (più raramente) possa poi essere trasmessa ad altri individui, essendo il prione formatosi nel suo organismo una particella, per definizione, infettiva.

Questo fenomeno, del tutto peculiare, apre due possibili scenari che verranno singolarmente valutati nell'analisi oggetto di questa Tesi.

La comprensione dei meccanismi di diffusione e propagazione della proteina prionica all'interno dell'organismo infettato è ancora lungi dall'essere completa e si presenta come una sfida affascinante: alcune delle domande circa le particolari tempistiche delle malattie da prioni (in particolare il loro lungo periodo d'incubazione, seguito da una fase clinica di breve durata che invariabilmente porta alla morte) potrebbero trovare risposta nella definizione e nella successiva analisi di un modello matematico che sia in grado di rappresentare i cambiamenti conformazionali delle proteine prioniche nel tempo.

In particolare il modello su cui lavoreremo è quello fornito da Kellershohn e Laurent [1], il quale descrive tramite equazioni differenziali le variazioni nella concentrazione delle due isoforme proteiche PrP^C e PrP^{Sc} e dei complessi intermediari che possono formarsi nel meccanismo di propagazione del prione.

In particolare, nell'analisi del modello proposto, si vorranno verificare:

- Le proprietà di bistabilità del modello annunciate dagli autori dell'articolo [1]
- Il mutare delle proprietà di stabilità al variare dei parametri del modello
- L'irreversibilità dell'infezione in caso di contaminazione esogena

Pur alla luce delle limitazioni insite nella descrizione di processi biologici complessi tramite modelli matematici semplificati, sarà inoltre possibile osservare come il sistema proposto sia in grado di fornire una possibile spiegazione riguardo i lunghissimi tempi d'incubazione della malattia.

2 Le malattie dei prioni: dinamica dell'infezione

Denominiamo X la variabile che esprime la concentrazione dell'isoforma normale della proteina prionica PrP^C , mentre Y sarà la specie patogena PrP^{Sc} .

Chiamiamo inoltre Y_d la forma dimero (formata da due monomeri PrP^{Sc}) di Y e Y_dX il complesso intermedio che risulta dal legame di un dimero Y_d e un monomero X .

La conversione dalla forma normale a quella patogena della proteina avviene attraverso due meccanismi:

1. Una reazione spontanea tramite cui X si trasforma in Y , la quale avviene con una frequenza costante che chiameremo k_S e supporremo essere "molto piccola", coerentemente con la bassa frequenza di malattie prioniche sporadiche;
2. Un processo di interazione tra la proteina prionica normale X e quella "infettiva" nella forma del dimero Y_d . La conversione avviene attraverso la formazione di un complesso intermedio Y_dX e risulta nella liberazione di due molecole alterate. Questo processo è autocatalitico, quindi l'aumento della presenza del catalizzatore Y_d aumenta notevolmente i suoi effetti.

Supponiamo che queste reazioni avvengano in un sistema in cui la specie X subisce un ricambio (con frequenza di input v_{ix} e frequenza di output $v_{ox}=k_{ox}X$).

Talvolta ci sarà utile considerare l'evento della contaminazione da molecole patologiche, e ciò verrà simulato con un flusso di input v_{iy} della specie patogena Y . Chiamiamo k_{oy} la frequenza costante di un processo di output sconosciuto di eliminazione dell'isoforma patogena, mentre $k_y, k_{-y}, k_x, k_{-x}, k_c$ sono le frequenze dei flussi illustrati nella figura successiva:

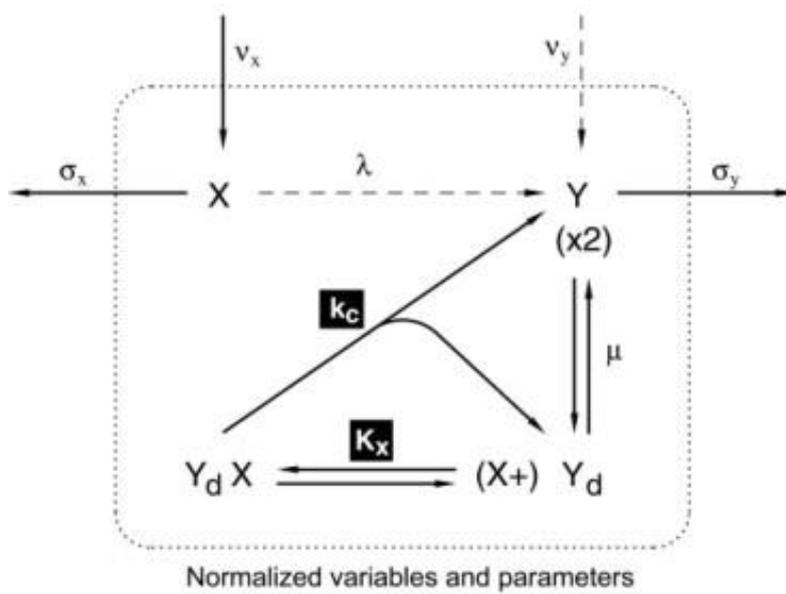
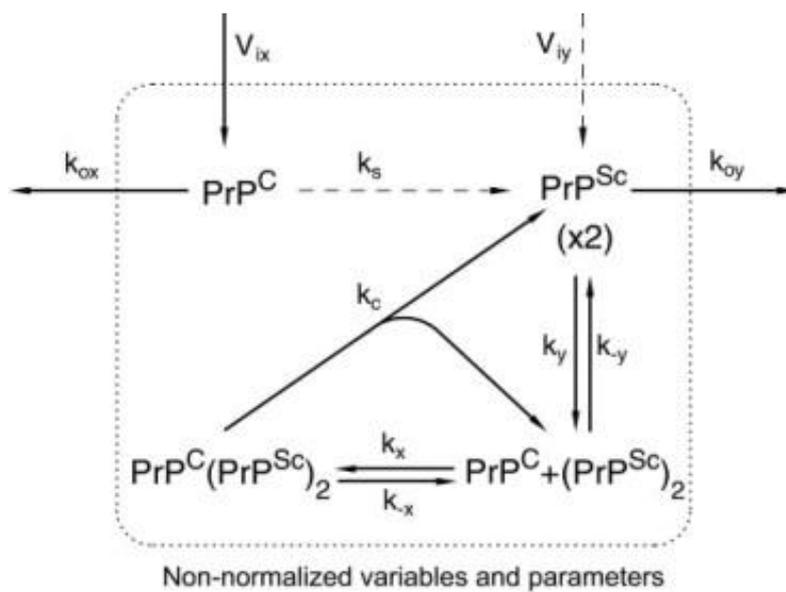


Figura 1

La figura mostra schematicamente il meccanismo per la propagazione del prione.

Immagine tratta da: [1]

Descriviamo i cambiamenti nella concentrazione delle specie X , Y , Y_d e Y_dX nel tempo con 4 equazioni differenziali forniteci da Kellersohn e Laurent [1]:

$$\begin{aligned}\frac{dX}{dt} &= v_{ix} - (k_s + k_{ox})X - (k_x X \cdot Y_d - k_{-x} Y_d X) \\ \frac{dY}{dt} &= v_{iy} + k_s X + k_c Y_d X + 2(k_{-y} Y_d - k_y Y^2) - k_{oy} Y \\ \frac{dY_d}{dt} &= k_c Y_d X - (k_x X \cdot Y_d - k_{-x} Y_d X) - (k_{-y} Y_d - k_y Y^2) \\ \frac{dY_d X}{dt} &= (k_x X \cdot Y_d - k_{-x} Y_d X) - k_c Y_d X\end{aligned}$$

2.1

Per semplificare il sistema poniamo:

- $K_y = \frac{k_{-y}}{k_y}$ costante, ovvero immaginiamo che la dimerizzazione di Y in Y_d raggiunga rapidamente l'equilibrio
- $K_x = \frac{k_{-x}}{k_x}$ costante, ovvero immaginiamo che la specie X si leghi alla specie Y_d con una certa frequenza costante $1/K_x$.

Dividendo per K_x otteniamo:

$$\begin{aligned}\frac{dX}{dt} \frac{1}{K_x} &= \frac{v_{ix}}{K_x} - \frac{1}{K_x} (k_s + k_{ox})X - \frac{1}{K_x} (k_x X \cdot Y_d - k_{-x} Y_d X) = \\ &= \frac{v_{ix}}{K_x} - \frac{1}{K_x} (k_s + k_{ox})X - \frac{k_{-x}}{K_x} \left(\frac{k_x}{k_{-x}} X \cdot Y_d - Y_d X \right) = \\ &= \frac{v_{ix}}{K_x} - \frac{1}{K_x} (k_s + k_{ox})X - \frac{k_{-x}}{K_x} \left(\frac{1}{K_x} X \cdot Y_d - Y_d X \right); \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dY}{dt} \frac{1}{K_x} &= v_{iy} \frac{1}{K_x} + k_s \frac{1}{K_x} X + k_c Y_d X \frac{1}{K_x} + \frac{2}{K_x} (k_{-y} Y_d - k_y Y^2) - \frac{k_{oy}}{K_x} Y = \\
&= \frac{v_{iy}}{K_x} + k_s \frac{1}{K_x} X + k_c \frac{1}{K_x} Y_d X + \frac{2}{K_x} k_{-y} \left(Y_d - \frac{k_y}{k_{-y}} Y^2 \right) - \frac{k_{oy}}{K_x} Y = \\
&= \frac{v_{iy}}{K_x} + k_s \frac{1}{K_x} X + k_c \frac{1}{K_x} Y_d X + \frac{2}{K_x} k_{-y} \left(Y_d - \frac{1}{K_y} Y^2 \right) - \frac{k_{oy}}{K_x} Y;
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dY_d}{dt} \frac{1}{K_x} &= k_c \frac{1}{K_x} Y_d X - \frac{1}{K_x} (k_x X \cdot Y_d - k_{-x} Y_d X) - \frac{1}{K_x} (k_{-y} Y_d - k_y Y^2) = \\
&= k_c \frac{1}{K_x} Y_d X - \frac{k_{-x}}{K_x} \left(\frac{k_x}{k_{-x}} X \cdot Y_d - Y_d X \right) - \frac{k_{-y}}{K_x} \left(Y_d - \frac{k_y}{k_{-y}} Y^2 \right) = \\
&= k_c \frac{1}{K_x} Y_d X - \frac{k_{-x}}{K_x} \left(\frac{1}{K_x} X \cdot Y_d - Y_d X \right) - \frac{k_{-y}}{K_x} \left(Y_d - \frac{1}{K_y} Y^2 \right);
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dY_d X}{dt} \frac{1}{K_x} &= \frac{1}{K_x} (k_x X \cdot Y_d - k_{-x} Y_d X) - \frac{k_c}{K_x} Y_d X = \\
&= \frac{k_{-x}}{K_x} \left(\frac{k_x}{k_{-x}} X \cdot Y_d - \frac{k_{-x}}{k_{-x}} Y_d X \right) - \frac{k_c}{K_x} Y_d X = \\
&= \frac{k_{-x}}{K_x} \left(\frac{1}{K_x} X \cdot Y_d - Y_d X \right) - \frac{k_c}{K_x} Y_d X.
\end{aligned}$$

2.2

Ora cerchiamo di accoppiare le specie di tipo affine in modo da rendere il sistema in due variabili.

È conveniente definire nuove variabili e nuovi parametri adimensionali:

$$\begin{aligned}
x_T &= \frac{x}{K_x}, & y_T &= \frac{Y}{K_x}, & x &= \frac{x}{K_x}, & y &= \frac{Y}{K_x}, & y_d &= \frac{Y_d}{K_x}, \\
y_d x &= \frac{Y_d X}{K_x}, & \tau &= k_c t, & \lambda &= \frac{k_s}{k_c}, & \sigma_x &= \frac{k_{ox}}{k_c}, \\
\sigma_y &= \frac{k_{oy}}{k_c}, & \mu &= \frac{K_x}{K_y}, & v_x &= \frac{v_{ix}}{k_c K_x}, & v_y &= \frac{v_{iy}}{k_c K_x}.
\end{aligned}$$

2.3

Quindi le equazioni 2.12 diventano:

$$\begin{aligned}
\frac{dx}{d\tau} &= \frac{dX}{dt} \frac{1}{K_x k_c} = \\
&= \frac{v_{ix}}{k_c K_x} - \left(\frac{k_s}{k_c} + \frac{k_{ox}}{k_c} \right) \frac{1}{K_x} X - \frac{k_{-x}}{k_c K_x} \left(\frac{1}{K_x} X \cdot Y_d - Y_d X \right) = \\
&= \frac{v_{ix}}{k_c K_x} - \left(\frac{k_s}{k_c} + \frac{k_{ox}}{k_c} \right) \frac{1}{K_x} X - \frac{k_{-x}}{k_c} \left(\frac{1}{K_x^2} X \cdot Y_d - \frac{1}{K_x} Y_d X \right) = \\
&= v_x - (\lambda + \sigma_x) x - \frac{k_{-x}}{k_c} (x \cdot y_d - y_d x);
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dy}{d\tau} &= \frac{dY}{dt} \frac{1}{K_x k_c} = \\
&= \frac{v_{iy}}{k_c K_x} + \frac{k_s}{k_c} \frac{1}{K_x} X + \frac{1}{K_x} Y_d X + \frac{2}{K_x} \frac{k_{-y}}{k_c} \left(Y_d - \frac{1}{K_y} Y^2 \right) - \frac{k_{oy}}{k_c K_x} Y = \\
&= \frac{v_{iy}}{k_c K_x} + \frac{k_s}{k_c} \frac{1}{K_x} X + \frac{1}{K_x} Y_d X + 2 \frac{k_{-y}}{k_c} \left(\frac{Y_d}{K_x} - \frac{K_x}{K_y} \frac{Y^2}{K_x^2} \right) - \frac{k_{oy}}{k_c K_x} Y = \\
&= v_y + \lambda x + y_d x + 2 \frac{k_{-y}}{k_c} (y_d - \mu y^2) - \sigma_y y;
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dy_d}{d\tau} &= \frac{dY_d}{dt} \frac{1}{K_x k_c} = \\
&= \frac{1}{K_x} Y_d X - \frac{k_{-x}}{k_c} \left(\frac{1}{K_x^2} X \cdot Y_d - \frac{1}{K_x} Y_d X \right) - \frac{k_{-y}}{k_c} \left(\frac{1}{K_x} Y_d - \frac{K_x}{K_y} \frac{1}{K_x^2} Y^2 \right) \\
&= \frac{1}{K_x} Y_d X - \frac{k_{-x}}{k_c} \left(\frac{1}{K_x^2} X \cdot Y_d - \frac{1}{K_x} Y_d X \right) - \frac{k_{-y}}{k_c} \left(\frac{1}{K_x} Y_d - \frac{K_x}{K_y} \frac{1}{K_x^2} Y^2 \right) \\
&= y_d x - \frac{k_{-x}}{k_c} (x \cdot y_d - y_d x) - \frac{k_{-y}}{k_c} (y_d - \mu y^2);
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dy_d x}{d\tau} &= \frac{dY_d X}{dt} \frac{1}{K_x k_c} = \frac{1}{K_x k_c} (k_x X \cdot Y_d - k_{-x} Y_d X) - \frac{1}{K_x} Y_d X = \\
&= \frac{k_{-x}}{k_c} \left(\frac{1}{K_x^2} X \cdot Y_d - \frac{1}{K_x} Y_d X \right) - \frac{1}{K_x} Y_d X = \\
&= \frac{k_{-x}}{k_c} (x \cdot y_d - y_d x) - y_d x.
\end{aligned}$$

In breve:

$$\left\{ \begin{array}{l}
\frac{dx}{d\tau} = v_x - (\lambda + \sigma_x)x - \frac{k_{-x}}{k_c} (x \cdot y_d - y_d x) \\
\frac{dy}{d\tau} = v_y + \lambda x - \sigma_y y + y_d x + 2 \frac{k_{-y}}{k_c} (y_d - \mu y^2) \\
\frac{dy_d}{d\tau} = y_d x - \frac{k_{-x}}{k_c} (x \cdot y_d - y_d x) - \frac{k_{-y}}{k_c} (y_d - \mu y^2) \\
\frac{dy_d x}{d\tau} = -y_d x + \frac{k_{-x}}{k_c} (x \cdot y_d - y_d x)
\end{array} \right.$$

2.4

Osserviamo che è necessario per il sistema che $\frac{dy_d}{d\tau} + \frac{dy_d x}{d\tau} =$

$$= y_d x - \frac{k_{-x}}{k_c} (x \cdot y_d - y_d x) - \frac{k_{-y}}{k_c} (y_d - \mu y^2) - y_d x + \frac{k_{-x}}{k_c} (x \cdot y_d - y_d x) = 0,$$

$$\text{quindi } \frac{k_{-y}}{k_c} (y_d - \mu y^2) \Rightarrow y_d = \mu y^2.$$

Ponendo:

$$\left\{ \begin{array}{l}
x_T = x + y_d x \\
y_T = y + 2y_d + 2y_d x
\end{array} \right.$$

2.5

Le equazioni di moto per il sistema normalizzato diventano :

$$\begin{aligned}
\frac{dx_T}{d\tau} &= \frac{dx}{d\tau} + \frac{dy_d x}{d\tau} = \\
&= v_x - (\lambda + \sigma_x)x - \frac{k_{-x}}{k_c}(x \cdot y_d - y_d x) - y_d x + \frac{k_{-x}}{k_c}(x \cdot y_d - y_d x) \\
&= v_x - (\lambda + \sigma_x + \mu y^2)x = g_1(x, y);
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dy_T}{d\tau} &= \frac{dy}{d\tau} + \frac{d2y_d}{d\tau} + \frac{d2y_d x}{d\tau} \\
&= v_y + \lambda x - \sigma_y y + y_d x + 2 \frac{k_{-y}}{k_c}(y_d - \mu y^2) \\
&\quad + 2 \left[y_d x - \frac{k_{-x}}{k_c}(x \cdot y_d - y_d x) - \frac{k_{-y}}{k_c}(y_d - \mu y^2) \right] \\
&\quad + 2 \left[-y_d x + \frac{k_{-x}}{k_c}(x \cdot y_d - y_d x) \right] = v_y + (\lambda + \mu y^2)x - \sigma_y y = \\
&= g_2(x, y).
\end{aligned}$$

2.6

Con le equazioni di conservazione:

$$\begin{aligned}
x_T &= x + \mu x y^2 = f_1(x, y) \\
y_T &= y + 2\mu y^2(1 + x) = f_2(x, y).
\end{aligned}$$

2.7

Le variabili indipendenti x_T e y_T rappresentano le concentrazioni totali delle specie, bound e unbound, ovvero legate in un complesso $Y_d X$ o libere.

Esse sono espresse come concentrazione dei monomeri delle forme normali e patogeniche della proteina prionica, rispettivamente.

Poiché x_T e y_T sono funzioni di x e y (le concentrazioni delle corrispondenti specie unbound), per i calcoli è più semplice considerare x e y come variabili al posto di x_T e y_T .

Possiamo scrivere

$$\frac{dx_T}{d\tau} = \frac{df_1}{dx} \frac{dx}{d\tau} + \frac{df_1}{dy} \frac{dy}{d\tau} = v_x - (\lambda + \sigma_x + \mu y^2)x = g_1(x, y);$$

$$\frac{dy_T}{d\tau} = \frac{df_2}{dx} \frac{dx}{d\tau} + \frac{df_2}{dy} \frac{dy}{d\tau} = v_y + (\lambda + \mu y^2)x - \sigma_y y = g_2(x, y).$$

2.8

Siano U e G i vettori:

$$[U] = \begin{bmatrix} dx \\ d\tau \\ dy \\ d\tau \end{bmatrix}; \quad [G] = \begin{bmatrix} g_1 \\ g_2 \end{bmatrix};$$

e J , matrice jacobiana del vettore $\begin{bmatrix} f_1 \\ f_2 \end{bmatrix}$:

$$[J] = \begin{bmatrix} j_{11} = 1 + \mu y^2; & j_{12} = 2\mu x y; \\ j_{21} = 2\mu y^2; & j_{22} = 1 + 4\mu y(1 + x) \end{bmatrix}.$$

2.9

$G = J \cdot U$ per la 2.8, quindi $U = J^{-1}G = \frac{1}{\det J} \begin{bmatrix} j_{22} & -j_{12} \\ -j_{21} & j_{11} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} g_1 \\ g_2 \end{bmatrix}$ e il sistema

differenziale può essere scritto esplicitamente come

$$\frac{dx}{d\tau} = \frac{j_{22}g_1 - j_{12}g_2}{j_{11}j_{22} - j_{12}j_{21}}$$

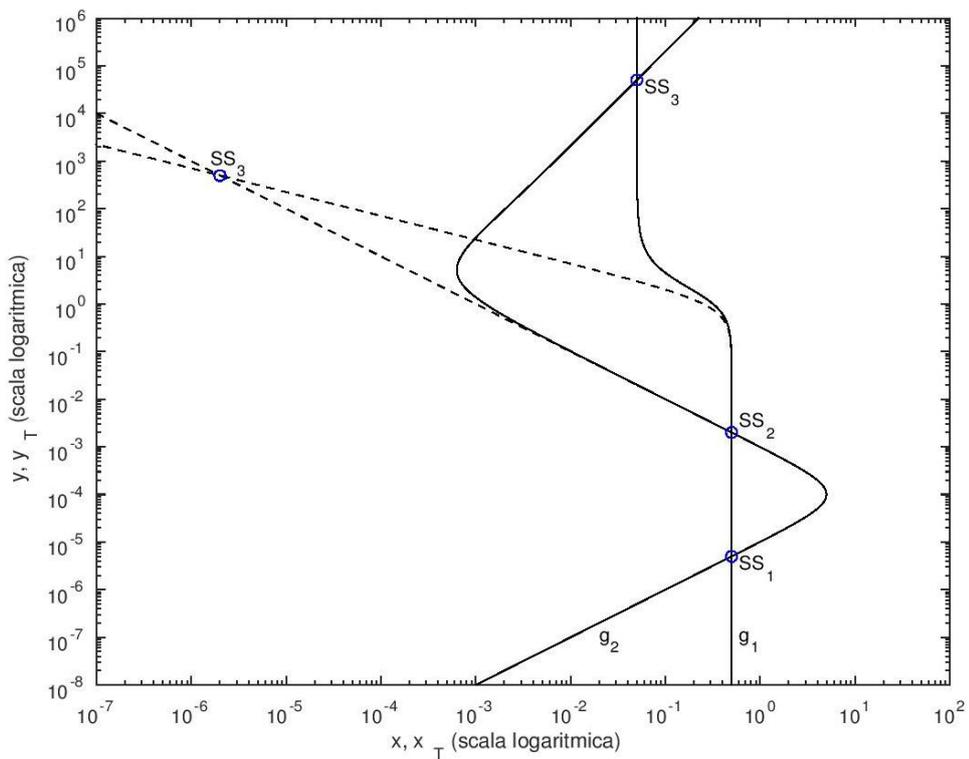
$$\frac{dy}{d\tau} = \frac{j_{11}g_2 - j_{21}g_1}{j_{11}j_{22} - j_{12}j_{21}}$$

2.10

Ho effettuato l'integrazione numerica delle equazioni differenziali 2.10 applicando l'algoritmo di quarto ordine di Runge-Kutta, argomento approfondito nell'Appendice C, mentre i risultati per quanto riguarda l'evoluzione del sistema nel tempo e le caratteristiche degli stati stazionari verranno proposti nei prossimi capitoli.

3 Esistenza di più stati stazionari e loro caratteristiche

A



B

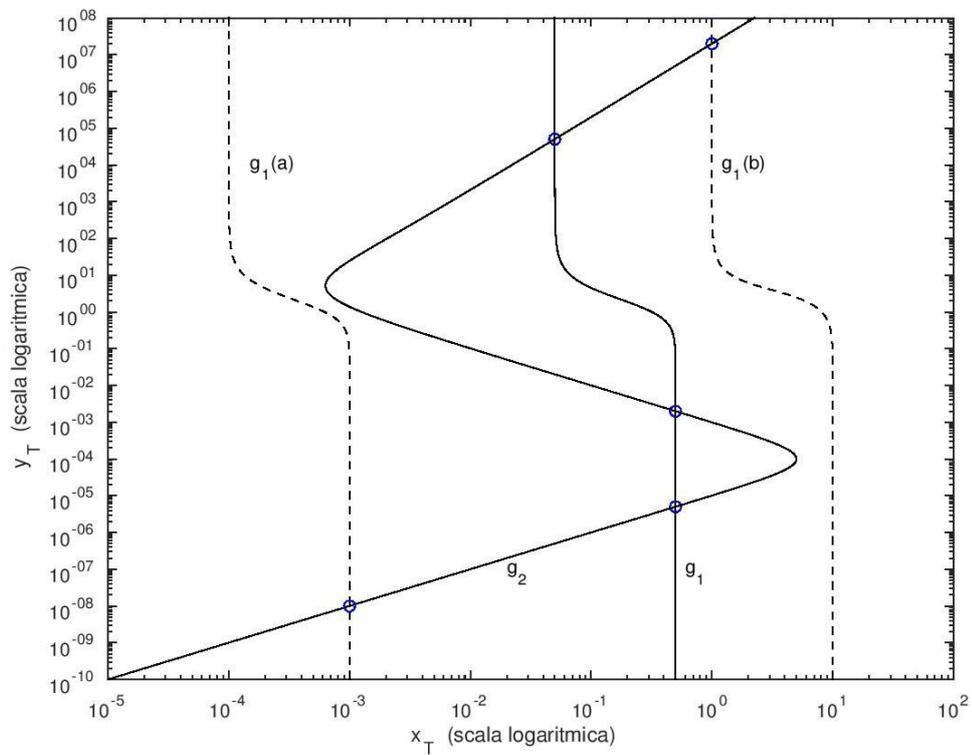


Figura 2

(A) Le isocline nulle $g_1(x,y)=0$ e $g_2(x,y)=0$ sono rappresentate nel piano $(\log x_T, \log y_T)$ (in grassetto) e nel piano $(\log x, \log y)$ (linee tratteggiate). In blu sono evidenziati i punti stazionari del sistema, ovvero le intersezioni fra le due curve.

Le variabili x_T e y_T corrispondono alla concentrazione totale (bound e unbound) delle isoforme normali e patogeniche, rispettivamente, mentre le variabili x e y rappresentano le corrispondenti concentrazioni unbound o libere.

Si noti che le concentrazioni totali e quelle libere appaiono molto diverse per alti livelli dell'isoforma patogenica, mentre non sono distinguibili per bassi valori di y , in particolare l'unico stato stazionario visibilmente distinto nei 2 casi è SS_3 .

(B) Le isocline nulle $g_1(x,y)=0$ e $g_2(x,y)=0$ sono rappresentate nel piano $(\log x_T, \log y_T)$ con $v_x = 0.05$ (linee continue), $v_x = 10^{-4}$ e $v_x = 1$ (linee tratteggiate).

In blu sono evidenziati i punti stazionari del sistema.

Per tracciare le curve ho utilizzato i seguenti parametri:

$\lambda = 10^{-9}$, $\mu = 0.1$, $\sigma_x = 0.1$, $\sigma_y = 10^{-4}$, $v_x = 0.05$, $v_y = 0$ (quindi sto assumendo l'assenza di contaminazione dovuta all'input di prioni patogenici).

Per l'insieme di parametri utilizzati (Figura2A), le coordinate dei punti di intersezione sono:

| Figura 2A | Punti intersezione piano $(x_T - y_T)$ | | Punti intersezione piano $(x - y)$ | |
|-----------|--|-------------|------------------------------------|-------------|
| SS_3 | 5.0002e-002 | 5.0500e+004 | 2.0000e-006 | 5.0001e+002 |
| SS_2 | 5.0000e-001 | 1.9962e-003 | 5.0000e-001 | 1.9950e-003 |
| SS_1 | 5.0000e-001 | 5.0126e-006 | 5.0000e-001 | 5.0126e-006 |

Punti intersezione visibili in Figura 2B con diversi valori di v_x :

| Figura 2B | $v_x=0.05$ | | $v_x=1$ | | $v_x=1.e-4$ | |
|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | 5.0002e-002 | 5.0500e+004 | 1.0000e+000 | 2.0010e+007 | 1.0000e-003 | 1.0000e-008 |
| | 5.0000e-001 | 1.9962e-003 | | | | |
| | 5.0000e-001 | 5.0126e-006 | | | | |

Per l'insieme di parametri utilizzati nella Figura2A, le curve ottenute dalle equazioni $g_1(x,y)=0$ e $g_2(x,y)=0$ hanno tre intersezioni, che definiscono tre stati stazionari per il sistema.

Nell'Appendice A si dimostra che SS_2 corrisponde a un punto di sella. Al contrario SS_1 e SS_3 sono stati stazionari stabili e si comportano come attrattori.

Come evidenziato nella didascalia, siccome a SS_1 è associata a una bassa concentrazione y_T dell'isoforma patogena della proteina prionica, mentre a SS_3 un'alta concentrazione della stessa, potremmo definire il primo uno stato normale, e il secondo uno stato patogenico.

La Figura 2A mostra anche che le concentrazioni delle specie molecolari non legate (X e Y) sono significativamente diverse dalle concentrazioni totali delle specie corrispondenti.

Questa differenza cresce all'aumentare della concentrazione dell'isoforma patogena: infatti non è significativa in SS_1 e SS_2 , mentre è chiaramente visibile a livello di SS_3 . In queste condizioni, la conversione autocatalitica predomina sulla conversione spontanea, risultando in una concentrazione molto alta di complessi ternari Y_dX [1].

È inoltre evidente dalla Figura 2B che l'unicità o molteplicità dei punti stazionari dipende dal valore della frequenza di input v_x dell' isoforma normale della proteina prionica. Inoltre il valore della frequenza di input influenza soltanto la posizione dell'isoclina nulla g_1 , senza modificare la forma né la posizione dell'isoclina nulla g_2 .

- Per un valore basso di v_x (10^{-4} , su $g_1(a)$) ottengo un unico punto stazionario $SS_1(a)$, che può essere definito normale, dato il basso valore y ad esso associato.
- Per un alto valore di v_x (1, su $g_1(b)$) ho ancora un punto stazionario singolo, ma patogenico, $SS_3(b)$.
- Per un valore medio della frequenza di input (0.05, su g_1), esistono tre punti stazionari: SS_1, SS_2, SS_3 .

Le nostre prime conclusioni sono quindi che:

- l'unicità o la molteplicità degli stati stazionari dipende fortemente dai parametri utilizzati nel modello;
- i valori in corrispondenza dei punti stazionari x_T e y_T differiscono da quelli ottenuti considerando solamente le concentrazioni libere x e y .

4 Traiettorie degli stati stazionari in funzione di un parametro p_k

Considero le equazioni di stato $g_1(x, y) = 0$ e $g_2(x, y) = 0$.

Eliminando la variabile x dalle due equazioni si può ottenere un'equazione del tipo

$h(y, p_k) = 0$, dove p_k rappresenta un qualsiasi parametro del modello:

$$\begin{aligned}\frac{dx_T}{d\tau} &= v_x - (\lambda + \sigma_x + \mu y^2)x = g_1(x, y) = 0; \\ \frac{dy_T}{d\tau} &= v_y + (\lambda + \mu y^2)x - \sigma_y y = g_2(x, y) = 0.\end{aligned}$$

Dalla prima otteniamo: $x = \frac{v_x}{\lambda + \sigma_x + \mu y^2}$, e sostituendo nella seconda:

$$v_y + (\lambda + \mu y^2) \frac{v_x}{\lambda + \sigma_x + \mu y^2} - \sigma_y y = 0$$

Da cui ricaviamo l'equazione voluta:

$$h(p_k, y) = (v_y - \sigma_y y)(\lambda + \sigma_x + \mu y^2) + v_x(\lambda + \mu y^2) = 0$$

4.1

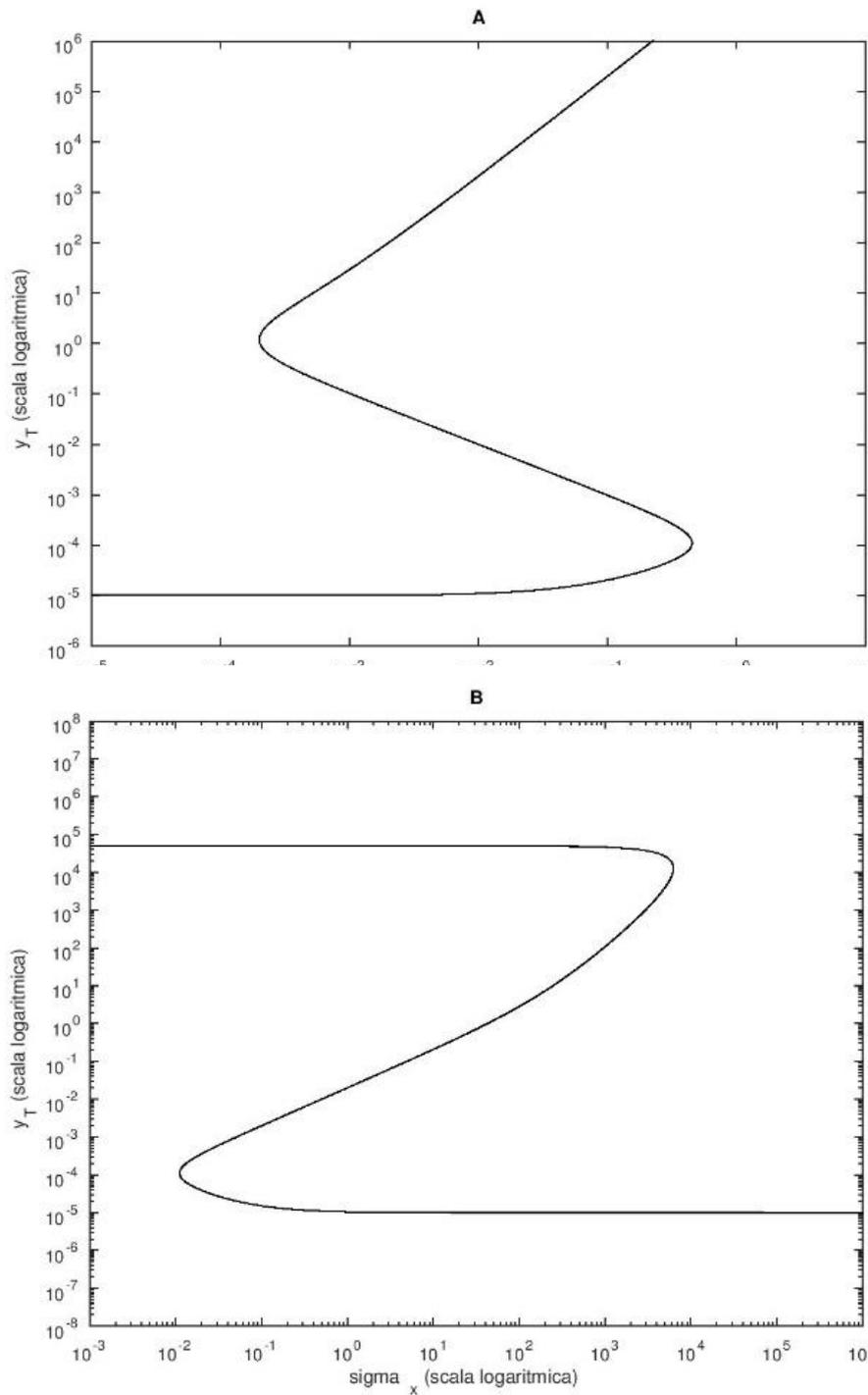
con la condizione

$$v_y - \sigma_y y < 0 \Rightarrow y > v_y / \sigma_y$$

4.2

Le soluzioni dell' equazione 4.1 sono state ottenute numericamente e verranno illustrate nei 2 capitoli successivi.

4.1 Caratteristiche di bistabilità e reversibilità delle malattie sporadiche



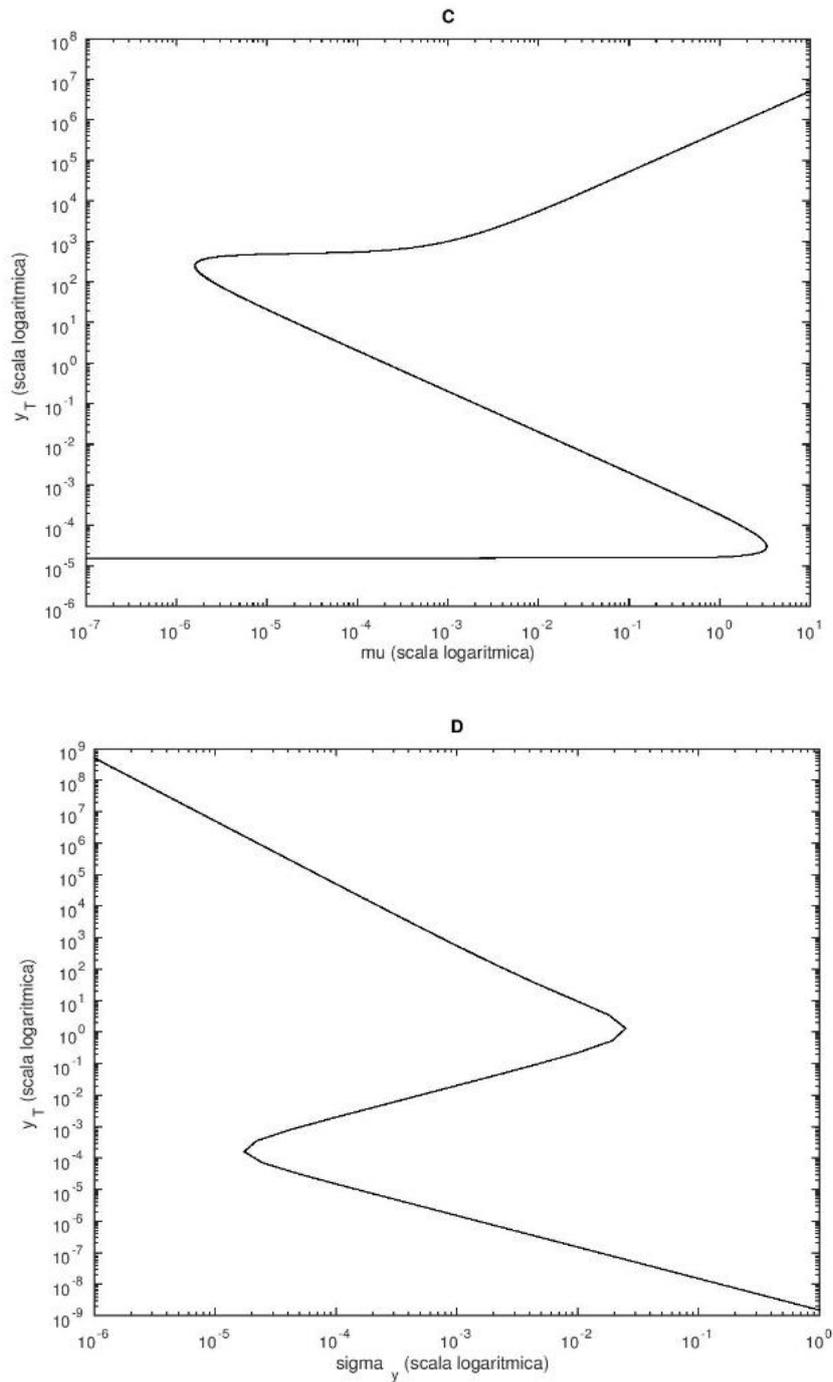


Figura 3

Le 4 figure mostrano le traiettorie degli stati stazionari su diversi piani semiparametrici. La variabile v_x è la frequenza di input dell'isoforma normale della proteina prionica (A), σ_x è la frequenza di output dell'isoforma normale (B), μ è la costante di equilibrio per la dimerizzazione dell'isoforma patogena e la formazione del complesso Y_dX (C), σ_y è la frequenza di output per l'eliminazione dell'isoforma patogena (D). Le curve sono state calcolate con i seguenti parametri (eccetto per la variabile testata): $\lambda = 10^{-9}$, $\mu = 0.1$, $\sigma_x = 0.1$, $\sigma_y = 10^{-4}$, $v_x = 0.05$, $v_y = 10^{-9}$.

Le curve semi-parametriche in Figura 3 rappresentano le soluzioni dell'equazione 4.1 nel piano $(\log(p_k, \log y))$, dove p_k è il parametro del modello che si sta testando.

Uno degli aspetti interessanti è la caratteristica forma ad "S" delle curve, ovvero il fatto che riscrivendo la 4.1 nella forma $p_k = F(y)$, $F'(y)$ (la sua derivata prima rispetto alla variabile y) si annulla due volte.

I valori corrispondenti del parametro p_k sono gli estremi dell'intervallo nel quale il sistema possiede punti stazionari multipli, infatti per ognuno di questi valori ci possono essere 3 diversi casi di concentrazioni y_T .

Entro uno dei valori soglia del parametro lo stato stazionario corrisponde sempre a uno stato normale, perché la concentrazione y_T della specie prionica patogena è bassa.

Al contrario, oltre l'altro valore lo stato stazionario corrisponde a uno stato patogenico in cui la concentrazione y_T dell'isoforma patogena è alta.

Nell'appendice A verrà mostrato che, per i valori di v_x testati, gli stati stazionari 'esterni' rispetto alla variabile y_T sono punti di equilibrio stabile per il sistema, mentre in caso di stati stazionari multipli quello intermedio è instabile.

Quindi all'aumento e al decremento della concentrazione di y_T , il sistema transisce da una soluzione stabile ad un'altra e il dominio di stabilità è limitato all'esterno dei valori y_T corrispondenti all'annullamento di $F'(y)$.

Come verrà mostrato nell'appendice B, le condizioni parametriche esplicite per l'esistenza della bistabilità in questo modello sono:

$$\sigma_x > 8\lambda, v_x \in [v_{xl}, v_{xu}], \sigma_{yl} < \sigma_y < \sigma_{yu}, \mu > 27\lambda \left(\frac{\sigma_x}{v_x}\right)^2, \mu_1 < \mu < \mu_2 \text{ e } \sigma_{xl} <$$

$\sigma_x < \sigma_{xu}$ CON $v_{xl}, v_{xu}, \sigma_{yl}, \sigma_{yu}, \mu_1, \mu_2, \sigma_{xl}$ e σ_{xu} dati in appendice B.

La prima condizione dice che la frequenza di degradazione (σ_x) della proteina prionica normale deve essere 8 volte più alta della frequenza di conversione spontanea di X in Y (λ).

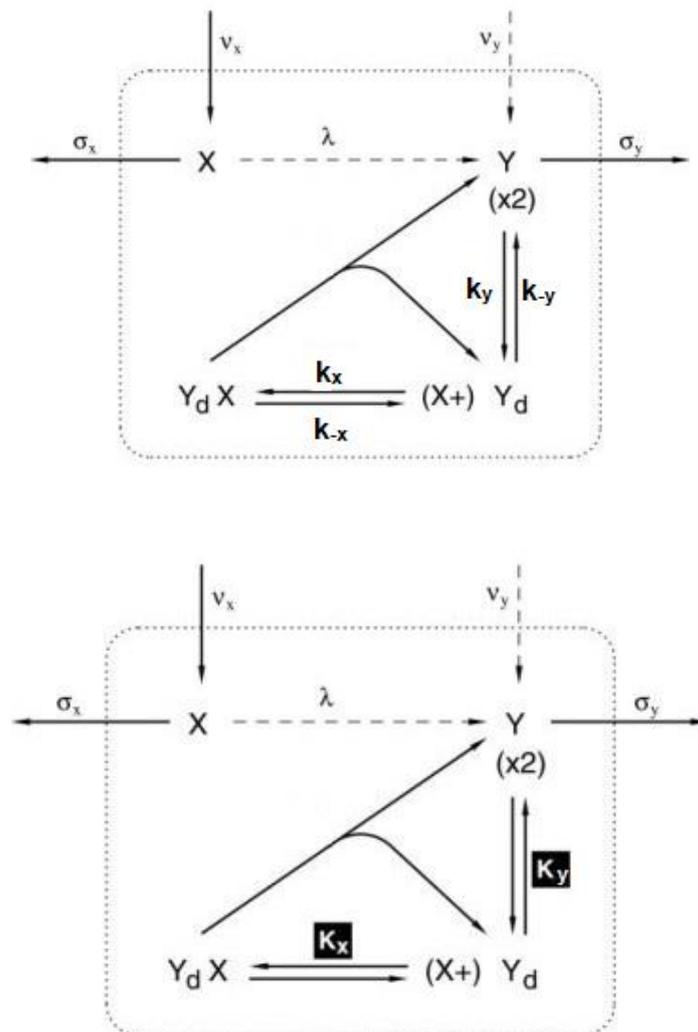
In realtà, è noto che la conversione spontanea, ovvero il caso di una malattia sporadica che avviene in un contesto non infettivo, è un processo molto lento: si hanno 0.5-1.5 morti all'anno ogni milione di soggetti [4].

La proteina prionica normale invece si degrada rapidamente, infatti ha un emivita¹ stimato di circa 1h [5], quindi la condizione $\sigma_x > 8\lambda$ è facilmente soddisfatta nella realtà.

Come si evince dalla Figura2C, le condizioni parametriche per il valore μ sono soddisfatte per diversi ordini di grandezza se $\mu = K_x/K_y < 1$.

Ricordiamo che $K_x = k_{-x}/k_x$ e $K_y = k_{-y}/k_y$, quindi la condizione $\frac{K_x}{K_y} < 1$ equivale ad avere una frequenza più alta per cui Y_d si lega alla specie normale X di quella con cui Y si trasforma nel dimero Y_d .

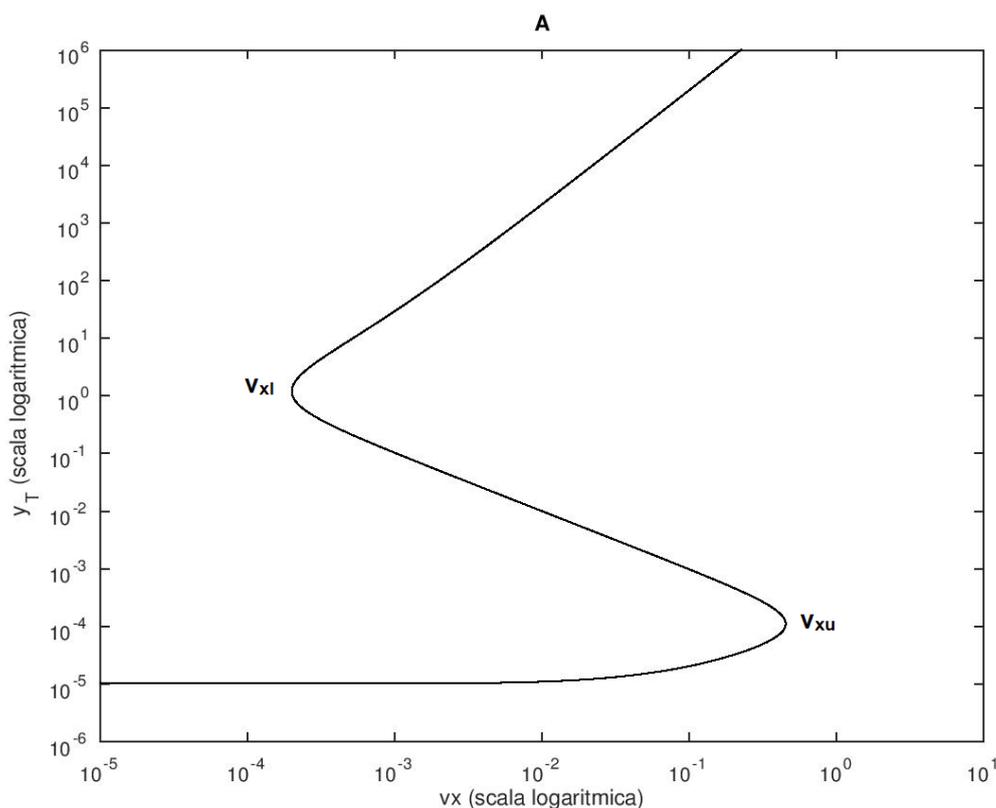
Al contrario, il dominio di bistabilità è meno di un ordine di grandezza di valori di μ se assumiamo che μ sia maggiore di 1.



¹ Emivita: tempo necessario affinché una sostanza perda metà della sua attività farmacologica, fisiologica o radioattiva.

Osserviamo il comportamento illustrato nei grafici di Figura 3: prendiamo, per esempio, le proprietà del sistema al variare del parametro v_x , assumendo di partire da uno stato normale con concentrazione y_T molto bassa, e simulando un continuo aumento dell'input v_x .

Finché v_x non eccede il valore soglia v_{xu} , y_T rimane pressoché costante, come si vede nella figura:



Quando v_x eccede v_{xu} , il sistema si sposta verso il bacino di attrazione di SS_3 , quindi verso alte concentrazioni di y_T .

Ora supponiamo invece di far partire il sistema da uno stato stabile patogenico, con v_x e y_T alte, e che avvenga un continuo decremento di v_x .

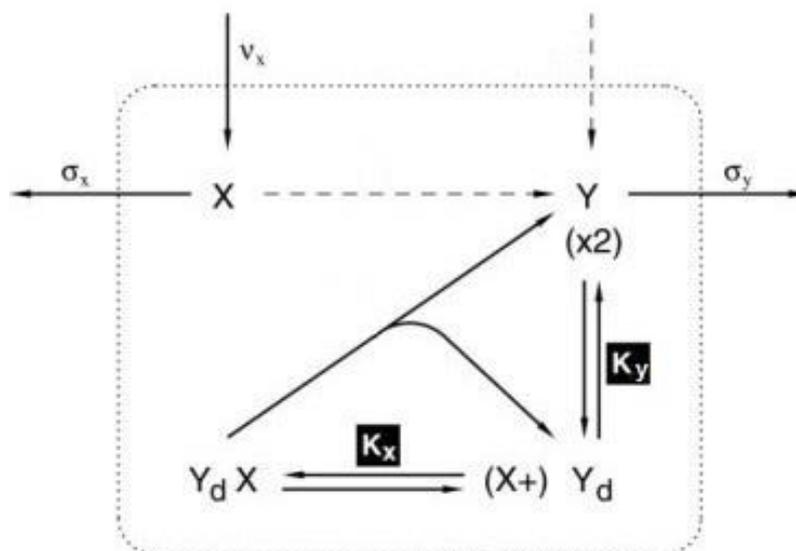
In questo caso il sistema passa da uno stato patogenico ad uno normale e la transizione avviene con un valore soglia più basso (v_{xl}) di quello che aveva innescato la transizione contraria (v_{xu}).

Quindi i valori soglia di v_x sono diversi nei due sensi della transizione ed eccederli in un senso o nell'altro porta il sistema in punti stazionari stabili distinti, ovvero induce nel sistema prionico la proprietà di bistabilità.

Comportamenti simili si possono osservare in tutti gli altri riquadri della Figura 3, inducendo Kellershohn e Laurent a proporre una possibile spiegazione dell'occorrenza delle malattie prioniche sporadiche [1].

Viste le traiettorie degli stati stazionari nei piani semiparametrici, i suddetti autori affermano che queste malattie probabilmente corrispondono:

- a un aumento nella frequenza di input per X (parametro v_x),
- a una diminuzione della frequenza di output di X (parametro σ_x),
- a una diminuzione della frequenza di output di Y (parametro σ_y),
- a un aumento di μ , ovvero a un aumento della costante di dimerizzazione di Y ($1/K_y$) rispetto alla costante di affinità tra Y_d e X ($1/K_x$).



Il fatto che la malattia possa essere innescata da un aumento della costante di dimerizzazione di Y , implica la presenza di questa isoforma patogena.

Quindi un organismo, per essere definito sano, non deve essere necessariamente in totale assenza dell'isoforma patogena, ma deve averne una concentrazione abbastanza bassa da essere sotto il valore soglia inferiore.

4.2 Contaminazione e irreversibilità della transizione verso uno stato patogenico

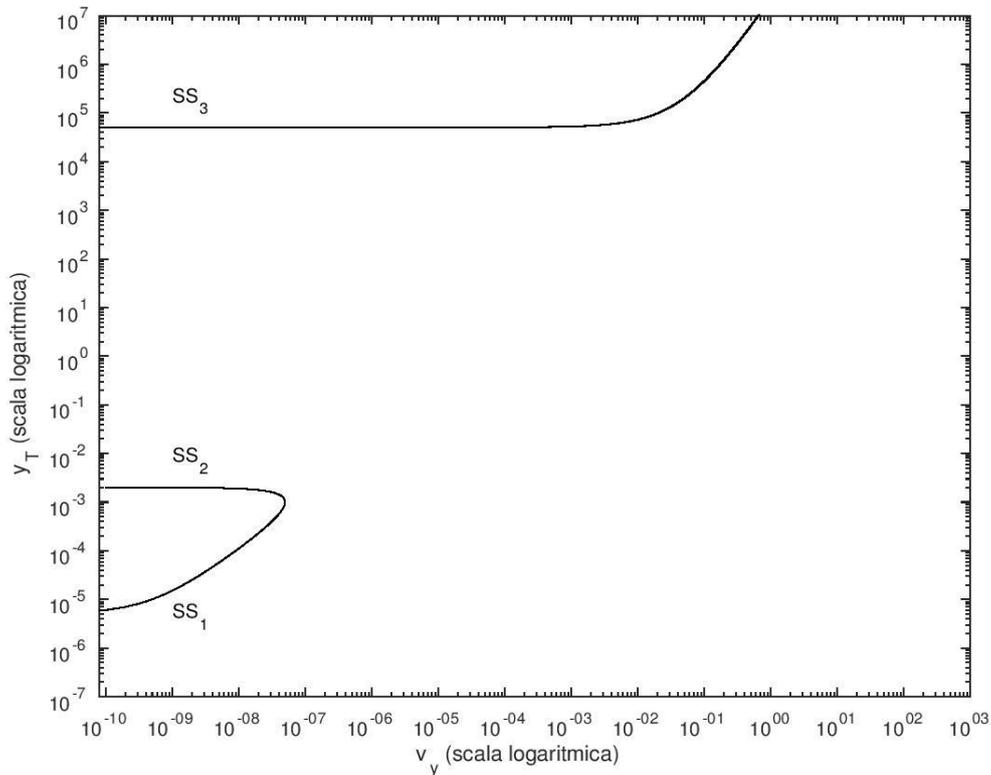


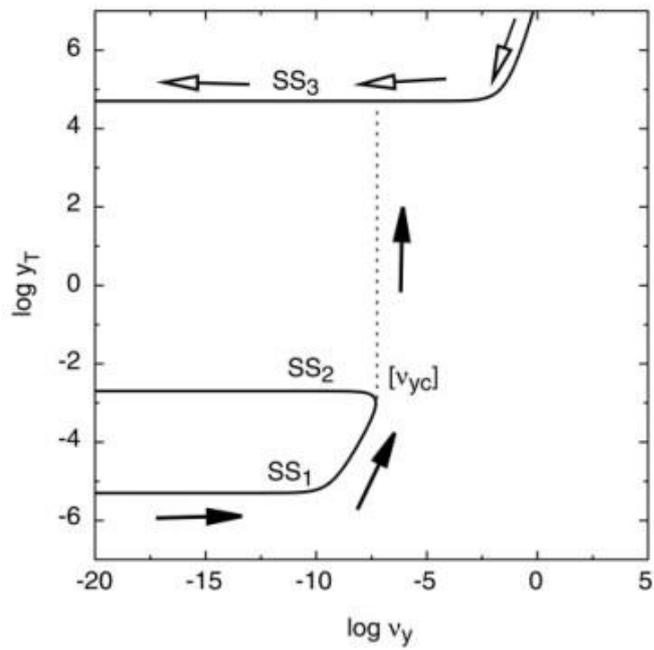
Figura 4

I test precedenti sono stati effettuati ponendo $v_y = 0$, ovvero assumendo che non ci siano input esogeni dell'isoforma patogenica Y .

Se invece assumiamo che la malattia risulti da un apporto iniziale esogeno di Y (PrP^{Sc}), ovvero da un processo di contaminazione, il modello presenta comportamenti differenti da quelli visti in precedenza.

Infatti il diagramma di biforcazione ottenuto se v_y è la variabile differisce qualitativamente da quelli di Figura 3, in quanto il ramo superiore degli stati stazionari, corrispondente ad alte concentrazioni di y_T non è connesso al ramo inferiore.

Quindi non esistono valori soglia che rendano la transizione reversibile: se il sistema si trova nello stato stazionario normale SS_1 e la frequenza di input v_y aumenta tanto da sorpassare la soglia v_{yC} , il sistema si stabilizzerà nello stato SS_3 .



Considerando una perturbazione in senso contrario, il sistema non potrebbe ritornare allo stato normale SS_1 neanche se v_y diventasse 0.

Possiamo concludere che la transizione dallo stato stazionario normale a quello patogenico azionata da qualsiasi processo di contaminazione è irreversibile.

5 La durata del periodo di incubazione della malattia

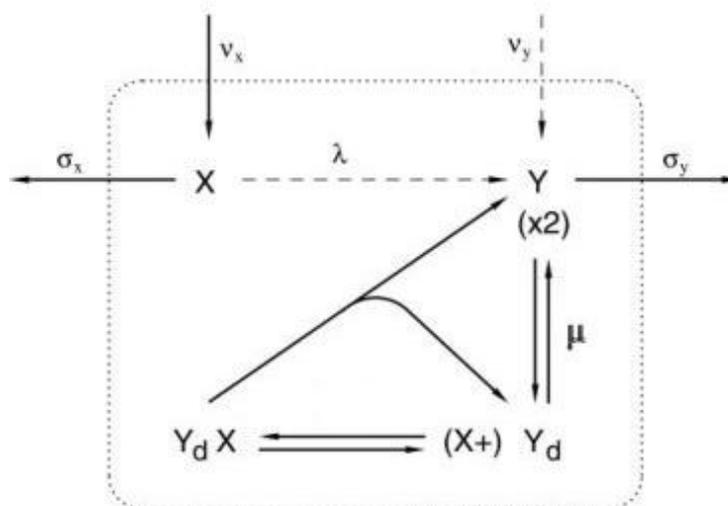
La dinamica del modello che abbiamo descritto è coerente con i lunghi tempi di incubazione che si osservano nella malattia prionica?

Vediamo alcuni risultati al riguardo tentando di confrontarli con il fatto che la malattia ha tempi di incubazione che variano da alcuni mesi a molti anni a seconda della specie dell'animale infetto, come osservava già Prusiner [2] negli anni '80².

5.1 Osservazioni sullo stato SS_1 e le unità di tempo τ

Vicino allo stato normale SS_1 , le concentrazioni dei complessi Y_d e Y_dX sono molto più basse di quelle delle specie X e Y , infatti commentando la Figura 2A abbiamo osservato che tra le concentrazioni libere delle isoforme e quelle totali c'è una differenza trascurabile.

Possiamo quindi supporre che la formazione di PrP^{Sc} avvenga soltanto con la mutazione X in Y e quindi che la costante μ sia 0.



La frequenza della conversione spontanea, coerentemente con la bassa frequenza di malattie sporadiche, è assunta come un numero molto basso ($\lambda \sim 10^{-9}$), perciò

² Stanley Benjamin Prusiner M.D (nato il 28 maggio 1942) vinse il premio Nobel per la Medicina nel 1997 per la scoperta della natura proteica dell'infezione prionica. Fu lui stesso a coniare il termine "prione".

possiamo immaginare che la concentrazione X si sia stabilizzata su un valore x_1^* , mentre quella di Y stia crescendo con un fattore proporzionale a x_1^* moltiplicato per la costante λ .

Le equazioni 3.4 si riducono a un sistema di due equazioni differenziali lineari:

$$\frac{dx}{d\tau} = v_x - (\lambda + \sigma_x)x - \frac{k_{-x}}{k_c}(x \cdot y_d - y_d x) \approx v_x - (\lambda + \sigma_x)x$$

$$\frac{dy}{d\tau} = v_y + \lambda x - \sigma_y y + y_d x + 2 \frac{k_{-y}}{k_c} \left(y_d - \frac{\mu}{0} y^2 \right) \approx v_y + \lambda x_1^* - \sigma_y y$$

5.1

dove x_1^* è la concentrazione nel nuovo stato stazionario.

Risolvere i sistemi $\begin{cases} \frac{dx}{d\tau} = v_x - (\lambda + \sigma_x)x \\ x(0) = x_0 \end{cases}$ e $\begin{cases} \frac{dy}{d\tau} = v_y + \lambda x_1^* - \sigma_y y \\ y(0) = y_0 \end{cases}$ equivale a

risolvere due problemi di Cauchy ai valori iniziali.

La soluzione del primo è

$$\begin{aligned} x(\tau) &= e^{-\sigma_x \tau} \left[x_0 + \int_0^\tau v_x e^{(\lambda + \sigma_x)s} ds \right] = e^{-(\lambda + \sigma_x)\tau} \left[x_0 + \left[\frac{v_x}{\lambda + \sigma_x} e^{(\lambda + \sigma_x)s} \right]_{s=0}^{s=\tau} \right] = \\ &= e^{-(\lambda + \sigma_x)\tau} \left[x_0 + \frac{v_x}{\lambda + \sigma_x} e^{(\lambda + \sigma_x)\tau} - \frac{v_x}{\lambda + \sigma_x} \right] = \\ &= e^{-(\lambda + \sigma_x)\tau} x_0 + \frac{v_x}{\lambda + \sigma_x} - \frac{v_x}{\lambda + \sigma_x} e^{-(\lambda + \sigma_x)\tau} = \\ &= \frac{v_x}{\lambda + \sigma_x} (1 - e^{-(\lambda + \sigma_x)\tau}) + x_0 e^{-(\lambda + \sigma_x)\tau} \end{aligned}$$

5.2

La soluzione del secondo è:

$$\begin{aligned} y(\tau) &= e^{-\sigma_y \tau} \left[y_0 + \int_0^\tau (v_y + \lambda x_1^*) e^{\sigma_y s} ds \right] = e^{-\sigma_y \tau} \left[y_0 + \left[\frac{v_y + \lambda x_1^*}{\sigma_y} e^{\sigma_y s} \right]_{s=0}^{s=\tau} \right] = \\ &= e^{-\sigma_y \tau} y_0 + \frac{v_y + \lambda x_1^*}{\sigma_y} - \frac{v_y + \lambda x_1^*}{\sigma_y} e^{-\sigma_y \tau} = \frac{v_y + \lambda x_1^*}{\sigma_y} (1 - e^{-\sigma_y \tau}) + y_0 e^{-\sigma_y \tau} \end{aligned}$$

5.3

Lo stato stazionario che si ottiene dalle 2 soluzioni è:

$$x_1^* = \lim_{\tau \rightarrow +\infty} \frac{v_x}{\lambda + \sigma_x} (1 - e^{-(\lambda + \sigma_x)\tau}) + x_0 e^{-(\lambda + \sigma_x)\tau} = \frac{v_x}{\lambda + \sigma_x} \approx \frac{v_x}{\sigma_x},$$

$$y_1^* = \lim_{\tau \rightarrow +\infty} \frac{v_y + \lambda x_1^*}{\sigma_y} (1 - e^{-\sigma_y \tau}) + y_0 e^{-\sigma_y \tau} = \frac{v_y + \lambda x_1^*}{\sigma_y}$$

5.4

Sebbene io abbia eseguito l'integrazione sulle equazioni 2.10, ovvero $\frac{dx}{d\tau}$ e $\frac{dy}{d\tau}$ senza semplificazioni, questi ragionamenti sono utili per capire meglio la dinamica dell'infezione, ma soprattutto per sapere se il nostro modello, seppur semplificato rispetto alle molteplici reazioni in atto nel caso reale, può fornirci una spiegazione ai lunghissimi tempi di incubazione della malattia.

Per proseguire è necessario trovare un riscontro tra le unità di integrazione e le unità di tempo reali, argomento di cui ci occuperemo nel prossimo paragrafo.

L'idea è di scoprire quanto vale il tempo di rilassamento³ in unità di tempo τ , ovvero quante τ sono necessarie affinché la variabile x diventi $1/e$ volte il suo valore iniziale. A questo punto possiamo applicare il fatto che il tempo sperimentale di rilassamento dell'isoforma normale della proteina prionica è 20 minuti (Borchelt [5]).

Poiché partiamo da uno stato normale SS_1 , possiamo supporre di essere in assenza dell'isoforma patogena Y , quindi consideriamo il sottosistema che consiste solamente nei processi di sintesi e degradazione dell'isoforma X .

Essi sono descritti dall'equazione differenziale:

$$\frac{dx_1}{d\tau} = v_x - \sigma_x x_1 = f(x_1).$$

5.5

Se assumiamo che questo sottosistema sia spostato rispetto al suo stato stazionario ($x_1^* = v_x/\sigma_x$) da una piccola perturbazione Δx_1^0 , possiamo scrivere

³ Tempo di rilassamento: quantità di tempo impiegata per portare una variabile a $1/e$ ($\approx 63,21\%$) del suo valore iniziale.

$$\frac{d(x_1^* + \Delta x_1(\tau))}{d\tau} = \underbrace{\frac{dx_1^*}{d\tau}}_{=0} + \frac{d\Delta x_1(\tau)}{d\tau} \approx \underbrace{f(x_1^*)}_{=0} + \frac{df}{dx_1}(x_1^*) \Delta x_1(\tau) = -\sigma_x \Delta x_1(\tau)$$

Quindi $\Delta x_1(\tau) = \Delta x_1^0 e^{-\sigma_x \tau} \Rightarrow \tau = \frac{\ln(\Delta x_1^0 / \Delta x_1(\tau))}{\sigma_x}$.

Il tempo di rilassamento τ_x della variabile x_1 è quello per cui $\Delta x_1(\tau) = (\Delta x_1^0)/e$, quindi

$\ln(\Delta x_1^0 / \Delta x_1(\tau)) = 1 \Rightarrow \tau_x = \frac{1}{\sigma_x}$. Dato che il valore utilizzato per σ_x è 0.1, $\tau_x = 10$ e

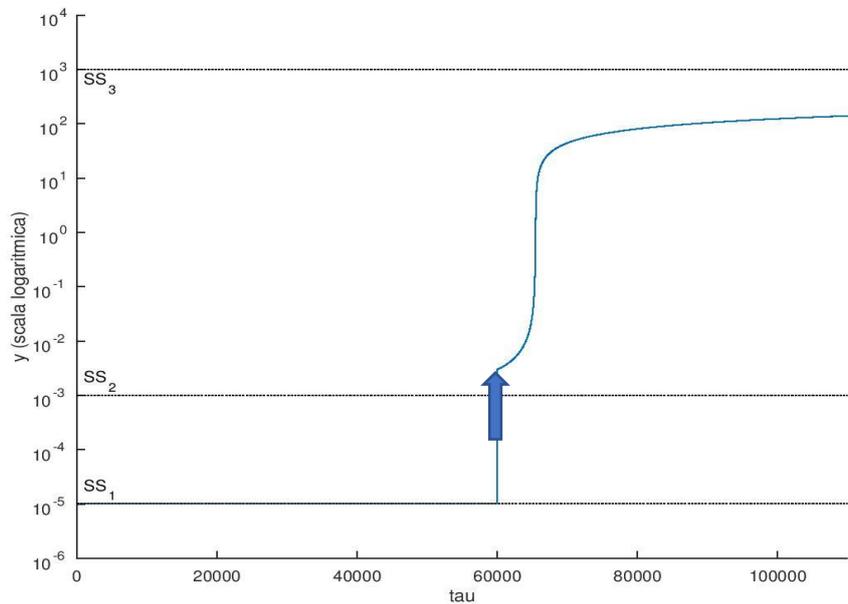
un'unità di tempo dovrebbe corrispondere approssimativamente a 2 minuti.

5.2 Risultati dell'integrazione numerica

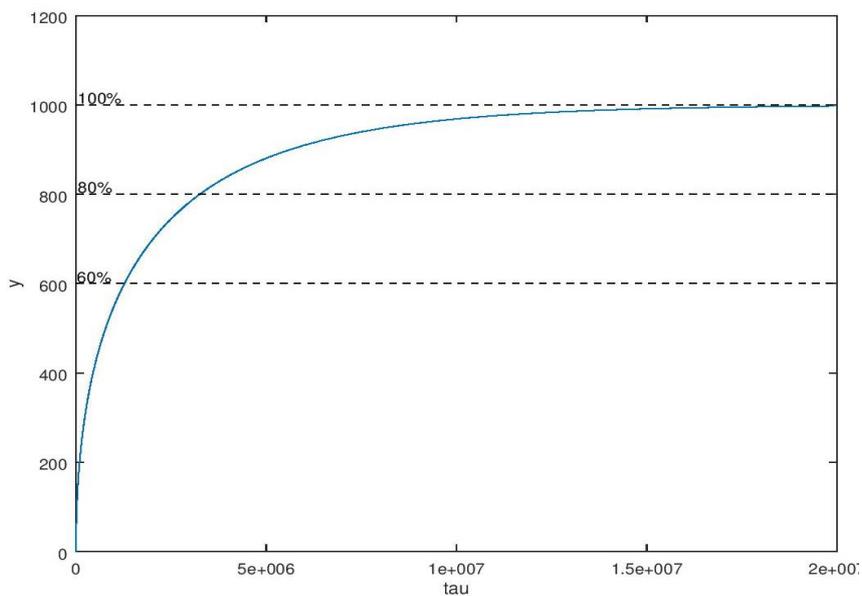
Ora che conosciamo il valore di τ in minuti, diventa particolarmente interessante osservare i cambiamenti nel tempo della concentrazione y_T .

Nel capitolo 4 abbiamo individuato l'esistenza di una soglia per cui la variabile y_T passa dallo stato di equilibrio stabile normale SS_1 allo stato di equilibrio stabile SS_3 .

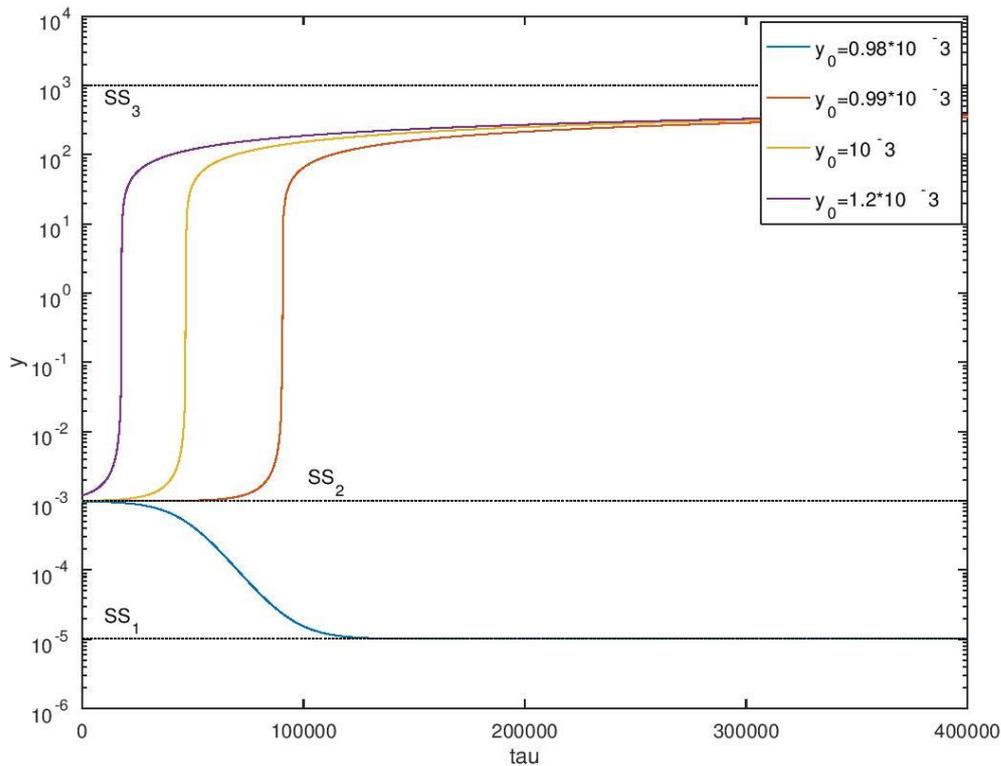
Nei grafici successivi mostriamo come avviene questa transizione nel tempo tramite l'integrazione delle equazioni 2.10.



A



B



C

Figura 5 A-B-C

L'integrazione delle equazioni differenziali g_1 e g_2 è stata effettuata utilizzando l'algoritmo di Runge-Kutta per B e la function Isode di GNU Octave 4.2.2 per A e C, con parametri $\lambda = 10^{-9}$, $\sigma_x = 0.1$, $\sigma_y = 10^{-4}$, $\mu = 0.1$, $v_x = 0.1$, $v_y = 0$. Per i codici completi si veda la sezione 9.4.

Nella figura A il processo di contaminazione è simulato (vedi freccia) tramite l'aggiunta di una quantità di PrP^{Sc} oltre la soglia per la transizione a stato patogenico.

Mentre nella figura C si evidenzia che il valore soglia è esattamente il valore di y nello stato SS_2 (9.8991×10^{-4}), coerentemente con il fatto che SS_2 è un punto di sella per il sistema (vedi Appendice A).

| Coordinate dei punti stazionari nel piano (x-y) nel caso $v_x=0.1$ | | | | | |
|--|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| SS_1 | | SS_2 | | SS_3 | |
| 1.0000e+000 | 1.0102e-005 | 1.0000e+000 | 9.8991e-004 | 9.9999e-007 | 1.0000e+003 |

Una volta eseguito il codice per la figura 5A riportato nella sezione 9.4: CODICI per Figura 5, si osserva che il valore finale per la concentrazione y è circa 1000, quindi posso dedurre approssimativamente il tempo necessario per giungere al 60% e all'80% di questo valore:

```
>> x(4634,2)
ans = 600.40
>> t(4634)
ans = 1.2782e+006
```

Poiché abbiamo detto che un'unità di tempo corrisponde a 2 minuti, il 60% viene raggiunto soltanto dopo circa $(1.2782 * 10^6 / 2)$ min \sim 1.2 anni. Invece:

```
>> x(4759,2)
ans = 800.74
>> t(4759)
ans = 3.2673e+006
```

Quindi per raggiungere l'80% sono necessari circa $(3.2673 * 10^6 / 2)$ min \sim 3 anni. Sebbene alcuni processi neurofisiologici possano causare un ulteriore slittamento temporale, rendendo questi calcoli piuttosto approssimativi, essi bastano a mostrare come il modello dinamico semplificato, basato solo sulla conversione dell'isoforma normale della proteina prionica a quella patogenica, sia sufficiente per giustificare la lentezza dei cambiamenti nella concentrazione delle specie molecolari. Questi intervalli di tempo sono consistenti/coerenti con la durata del periodo di incubazione osservato nella malattia prionica.

6 Appendice A: proprietà degli stati stazionari

In questo capitolo cerchiamo di dimostrare che per il set di parametri utilizzati, e in particolare per i valori testati della frequenza di input v_x tali che esistano più stati stazionari, gli stati SS_1 e SS_3 sono stabili, mentre SS_2 è un punto di sella per il sistema.

Consideriamo il sistema di equazioni differenziali:

$$\frac{dx}{d\tau} = \frac{j_{22}g_1 - j_{12}g_2}{j_{11}j_{22} - j_{12}j_{21}} = A_1(x, y);$$

$$\frac{dy}{d\tau} = \frac{j_{11}g_2 - j_{21}g_1}{j_{11}j_{22} - j_{12}j_{21}} = A_2(x, y)$$

6.1

Immaginiamo che il sistema si trovi in uno stato stazionario (x^*, y^*) e che venga spostato da una piccola perturbazione $(\Delta x, \Delta y)$, riportiamo dal capitolo 2:

$$g_1(x, y) = \frac{df_1}{dx} \frac{dx}{d\tau} + \frac{df_1}{dy} \frac{dy}{d\tau} = v_x - (\lambda + \sigma_x + \mu y^2)x \text{ e}$$

$$g_2(x, y) = \frac{df_2}{dx} \frac{dx}{d\tau} + \frac{df_2}{dy} \frac{dy}{d\tau} = v_y + (\lambda + \mu y^2)x - \sigma_y y,$$

con $f_1(x, y) = x + \mu x y^2$ e $f_2(x, y) = y + 2\mu y^2(1 + x)$.

Allora lo jacobiano di $\begin{bmatrix} A_1(x, y) \\ A_2(x, y) \end{bmatrix}$ è la matrice B di elementi $\{b_{ik}\}_{i=1,2}^{k=1,2}$ con

$$b_{11}(x, y) = \frac{j_{22}(x, y) \frac{dg_1}{dx}(x, y) - j_{12} \frac{dg_2}{dx}(x, y)}{j_{11}(x, y)j_{22}(x, y) - j_{12}(x, y)j_{21}(x, y)} + h_{11}(x, y)$$

$$b_{12}(x, y) = \frac{j_{22}(x, y) \frac{dg_1}{dy}(x, y) - j_{12} \frac{dg_2}{dy}(x, y)}{j_{11}(x, y)j_{22}(x, y) - j_{12}(x, y)j_{21}(x, y)} + h_{12}(x, y)$$

$$b_{21}(x, y) = \frac{j_{11}(x, y) \frac{dg_2}{dx}(x, y) - j_{21} \frac{dg_1}{dx}(x, y)}{j_{11}(x, y)j_{22}(x, y) - j_{12}(x, y)j_{21}(x, y)} + h_{21}(x, y)$$

$$b_{22}(x, y) = \frac{j_{11}(x, y) \frac{dg_2}{dy}(x, y) - j_{21} \frac{dg_1}{dy}(x, y)}{j_{11}(x, y)j_{22}(x, y) - j_{12}(x, y)j_{21}(x, y)} + h_{22}(x, y)$$

dove ho raccolto in h_{ik} i termini multipli di $g_1(x, y)$ e $g_2(x, y)$.

Poiché $\frac{dx}{d\tau}(x^*, y^*) = \frac{dy}{d\tau}(x^*, y^*) = 0$, anche $g_1(x^*, y^*) = g_2(x^*, y^*) = 0$, quindi

moltiplicando per $\det(J)^* = j_{11}(x^*, y^*)j_{22}(x^*, y^*) - j_{12}(x^*, y^*)j_{21}(x^*, y^*)$ ho che

$$\det(J)^* b_{11}^* = j_{22}^* \left[\frac{\partial g_1}{\partial x} \right]^* - j_{12}^* \left[\frac{\partial g_2}{\partial x} \right]^*,$$

$$\det(J)^* b_{12}^* = j_{22}^* \left[\frac{\partial g_1}{\partial y} \right]^* - j_{12}^* \left[\frac{\partial g_2}{\partial y} \right]^*,$$

$$\det(J)^* b_{21}^* = j_{11}^* \left[\frac{\partial g_2}{\partial x} \right]^* - j_{21}^* \left[\frac{\partial g_1}{\partial x} \right]^*,$$

$$\det(J)^* b_{22}^* = j_{11}^* \left[\frac{\partial g_2}{\partial y} \right]^* - j_{21}^* \left[\frac{\partial g_1}{\partial y} \right]^*$$

6.2

con $j_{ik}^* = j_{ik}(x^*, y^*)$, $b_{ik}^* = b_{ik}(x^*, y^*)$, $\left[\frac{\partial g_i}{\partial x} \right]^* = \frac{\partial g_i}{\partial x}(x^*, y^*)$, $\left[\frac{\partial g_i}{\partial y} \right]^* = \frac{\partial g_i}{\partial y}(x^*, y^*)$

$\forall i, k = 1, 2$.

Esplicitamente:

$$\left\{ \begin{array}{l} \left[\frac{\partial g_1}{\partial x} \right]^* = -\lambda - \sigma_x - \mu y^{*2}; \\ \left[\frac{\partial g_1}{\partial y} \right]^* = -2\mu x^* y^*; \\ \left[\frac{\partial g_2}{\partial x} \right]^* = \lambda + \mu y^{*2}; \\ \left[\frac{\partial g_2}{\partial y} \right]^* = 2\mu x^* y^* - \sigma_y. \end{array} \right. \quad [J]^* = \left\{ \begin{array}{ll} j_{11}^* = (1 + \mu y^{*2}); & j_{12}^* = 2\mu x^* y^*; \\ j_{21}^* = 2\mu y^{*2}; & j_{22}^* = 1 + 4\mu y^*(1 + x^*). \end{array} \right\}$$

6.3

6.4

Per scoprire se gli stati stazionari del modello sono punti di equilibrio stabile dovrò studiare gli autovalori di B^* , che sono le soluzioni dell'equazione:

$$r^2 - \text{tr}(B^*)r + \det B^* = 0,$$

6.5

Quindi la stabilità del sistema dipende unicamente dai termini $\det(B^*)$ e $\text{tr}(B^*)$.

Se $\det(B)^* < 0$, il Δ dell'equazione 6.5 $\Delta = \text{tr}(B)^{*2} - 4 \det(B)^*$ è positivo, e le soluzioni $\frac{\text{tr}(B^*) \pm \sqrt{\text{tr}(B^*)^2 - 4 \det(B^*)}}{2}$ sono una positiva e una negativa.

Di conseguenza le radici dell'equazione sono reali e discordi, quindi ogni stato stazionario che si trova in una regione per cui $\det(B)^* < 0$ è instabile e corrisponde a un punto di sella.

Se invece $\det(B)^* > 0$ e $\text{tr}(B)^* < 0$, ci sono due casi:

- Se l'equazione 6.5 ha soluzioni reali, queste hanno somma negativa e prodotto positivo, quindi sono negative → autovalori concordi negativi
- Se l'equazione 6.5 ha soluzioni complesse coniugate, la loro parte reale è $\text{tr}(B^*)/2$, quindi è negativa → autovalori con parte reale negativa.

In entrambi i casi per il teorema del pozzo nonlineare [6], i punti stazionari sono punti di equilibrio stabile.

Osservando le aree del grafico di Figura 6 in cui cascano i punti stazionari, possiamo concludere che SS_1 e SS_3 sono localmente stabili, mentre SS_2 è un punto di sella.

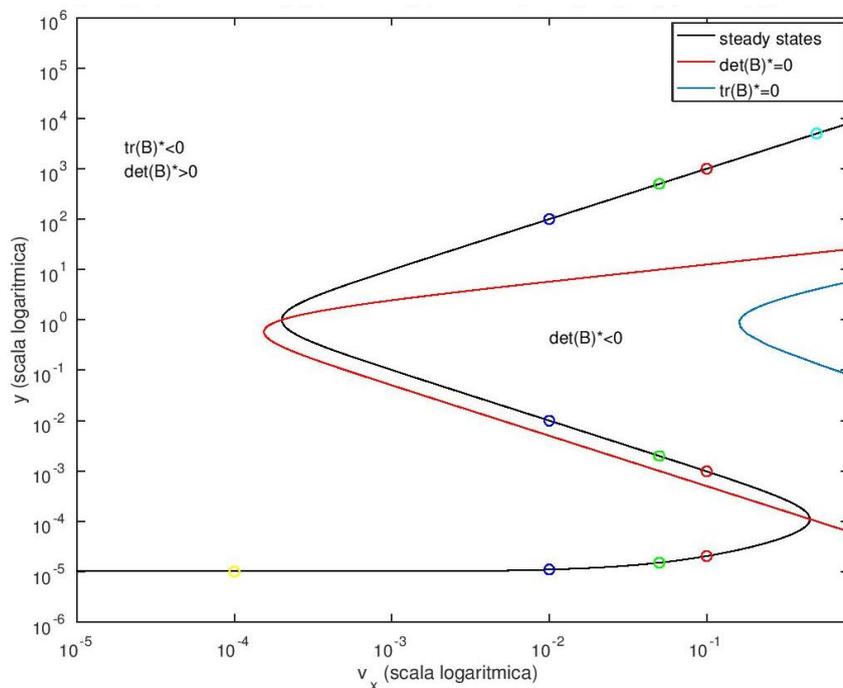


Figura 6

La curva in nero rappresenta gli stati stazionari del sistema di equazioni differenziali 2.102.10.

Essa è stata calcolata con il seguente set di parametri:

$$\lambda = 10^{-9}, \sigma_x = 0.1, \sigma_y = 10^{-4}, \mu = 0.1, v_y = 10^{-9}.$$

I cerchietti rappresentano gli stati stazionari per diversi valori di v_x , in particolare il giallo è $v_x = 10^{-4}$, il blu è $v_x = 10^{-2}$, il verde è $v_x = 0.05$, il rosso è $v_x = 0.1$, il celeste è 0.5 .

Riporto le coordinate degli stati stazionari:

| | $v_x=0.01$ | $v_x=0.1$ |
|--------|-------------------------|-------------------------|
| SS_3 | 1.0001e-005 9.9991e+001 | 1.0000e-006 1.0000e+003 |
| SS_2 | 9.9990e-002 9.9900e-003 | 1.0000e+000 9.7959e-004 |
| SS_1 | 1.0000e-001 1.1012e-005 | 1.0000e+000 2.0417e-005 |
| | $v_x=0.05$ | $v_x=10^{-4}$ |
| SS_3 | 2.0000e-006 5.0000e+002 | / |
| SS_2 | 5.0000e-001 1.9849e-003 | / |
| SS_1 | 5.0000e-001 1.5114e-005 | 1.0000e-003 1.0010e-005 |
| | $v_x=0.5$ | |
| SS_3 | 5.0000e+003 | |
| SS_2 | / | |
| SS_1 | / | |

Essi sono stati calcolati trovando numericamente le intersezioni delle curve $g_1(x, y) = 0$ e $g_2(x, y) = 0$, ovvero eseguendo con diversi valori di v_x (e $v_y = 10^{-9}$) la prima parte del codice trascritto in 9.1: CODICI per Figura 2.

7 Appendice B: condizioni sui parametri per la coesistenza di più stati stazionari

Osservando i risultati di Figura 3 si osserva che la molteplicità degli stati stazionari del modello si associa alla forma a “S” dei grafici nel piano $(\log p_k, \log y)$, dove p_k rappresenta i vari parametri $v_x, \sigma_x, \sigma_y, \mu$.

Questa forma a “S” si conserva tracciando le curve in scala non logaritmica. Poiché dall’equazione 4.1:

$$h(p_k, y) = (v_y - \sigma_y y)(\lambda + \sigma_x + \mu y^2) + v_x(\lambda + \mu y^2) = 0$$

è facile notare che per ognuno dei parametri è possibile scrivere $p_k = F(y)$, dove tutti i parametri sono fissati eccetto p_k , la condizione per la coesistenza di più stati stazionari equivale all’esistenza di due radici reali e positive per l’equazione $F'(y) = 0$.

Di seguito verranno esaminati i casi separatamente facendo variare uno alla volta i vari parametri e ponendo $v_y = 0$ per maggiore semplicità.

L’equazione 4.1 diventa quindi:

$$h(y) = \sigma_y y(\lambda + \sigma_x + \mu y^2) - v_x(\lambda + \mu y^2) = (\sigma_y y - v_x)(\lambda + \mu y^2) + \sigma_x \sigma_y y = 0$$

7.1

con la condizione $\sigma_y y - v_x < 0 \Leftrightarrow y < v_x / \sigma_y$.

7.1 v_x come parametro

Dall’equazione 7.1 otteniamo

$$v_x = F(y) = \sigma_y y \frac{\lambda + \sigma_x + \mu y^2}{\lambda + \mu y^2} = \sigma_y y \left(1 + \frac{\sigma_x}{\lambda + \mu y^2} \right)$$

7.2

$$\frac{dv_x}{dy} = F'(y) = \sigma_y \left[1 + \frac{\sigma_x}{\lambda + \mu y^2} - \frac{2\sigma_x \mu y^2}{(\lambda + \mu y^2)^2} \right]$$

7.3

Ponendo $F'(y) = 0 \Rightarrow (\mu y^2)^2 - (\sigma_x - 2\lambda)\mu y^2 + \lambda(\lambda + \sigma_x) = 0$

7.4

Il discriminante dell'equazione è positivo quando $\frac{\lambda}{\sigma_x} < \frac{1}{8}$

7.5

Le radici dell'equazione 7.4 sono $y_1 = \left[\frac{1}{2\mu} (\sigma_x - 2\lambda - \sqrt{\sigma_x(\sigma_x - 8\lambda)}) \right]^{\frac{1}{2}}$

E $y_2 = \left[\frac{1}{2\mu} (\sigma_x - 2\lambda + \sqrt{\sigma_x(\sigma_x - 8\lambda)}) \right]^{\frac{1}{2}}$

7.6

Con $y_2 > y_1 > 0$. Quindi i valori limite per v_x sono

$$v_{xu} = \sigma_y y_1 \left[1 + \frac{\sigma_x}{\lambda + \mu y_1^2} \right] \text{ e } v_{xl} = \sigma_y y_2 \left[1 + \frac{\sigma_x}{\lambda + \mu y_2^2} \right].$$

7.7

Le condizioni:

- $\frac{\lambda}{\sigma_x} < \frac{1}{8}$
- $v_x \in [v_{xl}, v_{xu}]$

sono necessarie e sufficienti per l'esistenza di stati stazionari multipli.

7.2 σ_x come parametro

Dall'equazione 7.1 otteniamo

$$\sigma_x(y) = F(y) = (\lambda + \mu y^2) \left(\frac{v_x}{\sigma_y y} - 1 \right)$$

7.8

con la condizione $y < v_x/\sigma_y$. La derivata è

$$F'(y) = \frac{d\sigma_x}{dy} = \frac{1}{\sigma_y y^2} (v_x \mu y^2 - 2\sigma_y \mu y^3 - \lambda v_x).$$

7.9

$$F'(y) = 0 \Rightarrow G(y) = 2\sigma_y \mu y^3 - v_x \mu y^2 + \lambda v_x = 0.$$

7.10

Poiché $G(0) = \lambda v_x > 0$ e ovviamente $\lim_{y \rightarrow +\infty} G(y) = +\infty$, studio

$$G'(y) = 6\sigma_y \mu y^2 - 2v_x \mu y.$$

Essa è positiva per $y > \frac{v_x}{3\sigma_y} > 0$ e $y < 0$, quindi l'equazione $G(y) = 0$ può avere 0 o 2 soluzioni reali per y positive.

Per la condizione $\sigma_x > 8\lambda$, trovata precedentemente, devo imporre che il minimo della funzione $\sigma_x(y) = F(y)$ sia maggiore di 8λ , ovvero che

$$F\left(\frac{v_x}{3\sigma_y}\right) = 2\left(\lambda + \frac{\mu v_x^2}{9\sigma_y^2}\right) > 8\lambda, \text{ da cui otteniamo la condizione}$$

$$\mu > 27\sigma_y^2/v_x^2.$$

7.11

Dividendo per $2\sigma_y\mu$ l'equazione 7.10 ottengo $y^3 - \frac{v_x}{2\sigma_y}y^2 + \frac{\lambda v_x}{2\sigma_y\mu} = 0$, che si può risolvere con il procedimento ideato da Gerolamo Cardano⁴.

Per farlo devo portarla nella forma priva del termine di secondo grado.

Pongo $y = x + \frac{v_x}{6\sigma_y}$, l'equazione diventa

$$\left(x + \frac{v_x}{6\sigma_y}\right)^3 - \frac{v_x}{2\sigma_y} \left(x + \frac{v_x}{6\sigma_y}\right)^2 + \frac{\lambda v_x}{2\sigma_y\mu} = 0.$$

Svolgendo i calcoli: $x^3 - \frac{v_x}{12\sigma_y^2}x - \frac{v_x^3}{108\sigma_y^3} + \frac{\lambda v_x}{2\sigma_y\mu} = x^3 + px + q = 0$.

7.12

A questo punto cerco una soluzione del tipo $x = u + v$, con la condizione che $3uv + p = 0$.

Quindi l'equazione semplificata diventa:

$$x^3 + px + q = (u + v)^3 + p(u + v) + q = u^3 + v^3 + q = 0.$$

Il sistema $\begin{cases} u^3 + v^3 = -q \\ 3uv = -p \end{cases}$ è equivalente a $\begin{cases} u^3 + v^3 = -q \\ 27u^3v^3 = -p^3 \end{cases}$, ponendo

$z_1 = u^3$ e $z_2 = v^3$, esso diventa $\begin{cases} z_1 + z_2 = -q \\ z_1 z_2 = -\frac{p^3}{27} \end{cases}$, che ha soluzioni

$$z_{1,2} = -\frac{q}{2} \pm \sqrt{\frac{q^2}{4} + \frac{p^3}{27}} = \frac{v_x^3}{216\sigma_y^3} - \frac{\lambda v_x}{4\sigma_y\mu} \pm \sqrt{\left(\frac{\lambda}{\mu} + \frac{v_x^2}{27\sigma_y^2}\right)\left(\frac{\lambda}{\mu}\right)}.$$

Trovate z_1 e z_2 , $u = \sqrt[3]{z_1}$, $v = \sqrt[3]{z_2}$, di conseguenza $x_1 = \sqrt[3]{z_1} + \sqrt[3]{z_2} =$

$$= \sqrt[3]{\frac{v_x^3}{216\sigma_y^3} - \frac{\lambda v_x}{4\sigma_y\mu} + \sqrt{\left(\frac{\lambda}{\mu} + \frac{v_x^2}{27\sigma_y^2}\right)\left(\frac{\lambda}{\mu}\right)}} + \sqrt[3]{\frac{v_x^3}{216\sigma_y^3} - \frac{\lambda v_x}{4\sigma_y\mu} - \sqrt{\left(\frac{\lambda}{\mu} + \frac{v_x^2}{27\sigma_y^2}\right)\left(\frac{\lambda}{\mu}\right)}} \sim 166.67$$

⁴ Gerolamo Cardano (Pavia, 24 settembre 1501 – Roma, 21 settembre 1576) pubblicò le soluzioni dell'equazione cubica e dell'equazione quartica nella sua maggiore opera matematica, intitolata *Ars magna* stampata nel 1545.

è una soluzione (positiva) dell'equazione 7.12.

Ricordando che $y = x + \frac{v_x}{6\sigma_y}$, ho trovato $y_1 = x_1 + \frac{v_x}{6\sigma_y} \sim 250$.

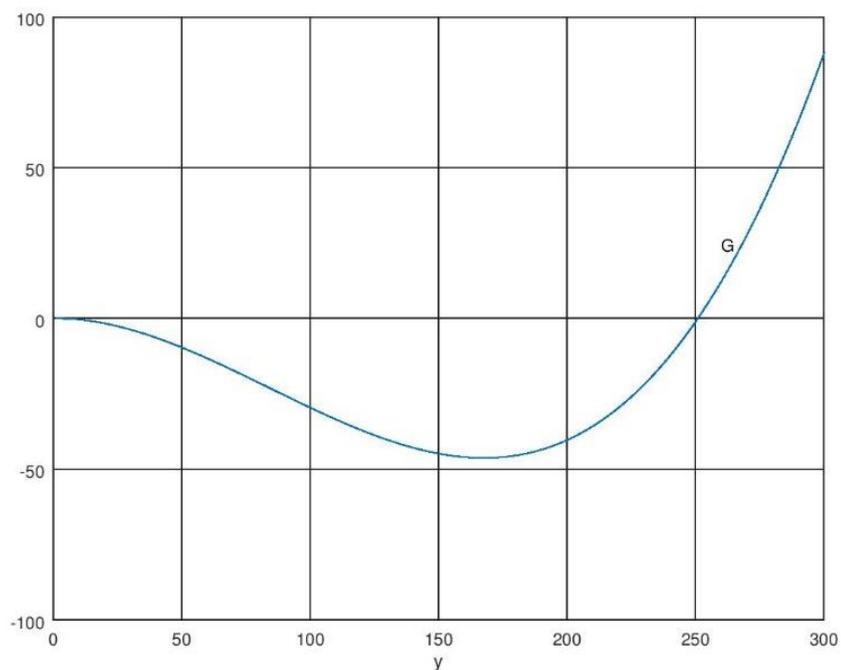


Figura 7

Grafico di $G(y)$

Ora dividendo per $x - x_0$ ottengo una fattorizzazione che contiene un polinomio di grado 2 di cui posso trovare esplicitamente le soluzioni:

$$\begin{aligned}
& x^3 + px + q = \\
& = (x \\
& - x_0) \left[x^2 + \left(\sqrt[3]{\frac{v_x^3}{216\sigma_y^3} - \frac{\lambda v_x}{4\sigma_y\mu} + \sqrt{\left(\frac{\lambda}{\mu} + \frac{v_x^2}{27\sigma_y^2}\right)\left(\frac{\lambda}{\mu}\right)}} + \sqrt[3]{\frac{v_x^3}{216\sigma_y^3} - \frac{\lambda v_x}{4\sigma_y\mu} - \sqrt{\left(\frac{\lambda}{\mu} + \frac{v_x^2}{27\sigma_y^2}\right)\left(\frac{\lambda}{\mu}\right)}} \right) x \right. \\
& \left. - \frac{-\frac{v_x^3}{108\sigma_y^3} + \frac{\lambda v_x}{2\sigma_y\mu}}{\sqrt[3]{\frac{v_x^3}{216\sigma_y^3} - \frac{\lambda v_x}{4\sigma_y\mu} + \sqrt{\left(\frac{\lambda}{\mu} + \frac{v_x^2}{27\sigma_y^2}\right)\left(\frac{\lambda}{\mu}\right)}} + \sqrt[3]{\frac{v_x^3}{216\sigma_y^3} - \frac{\lambda v_x}{4\sigma_y\mu} - \sqrt{\left(\frac{\lambda}{\mu} + \frac{v_x^2}{27\sigma_y^2}\right)\left(\frac{\lambda}{\mu}\right)}}} \right] \sim
\end{aligned}$$

$$\sim (x - x_0)(x^2 + 166.67x + 6944.44) = 0.$$

Il Δ dell'equazione di secondo grado è molto piccolo, quindi le sue soluzioni sono entrambe molto vicine a $-\frac{166.67}{2} \sim -83.3$, una maggiore e una minore di questo valore.

Le corrispondenti $y = x + \frac{v_x}{6\sigma_y} \sim x + 83.3$, sono quindi una negativa, da scartare, e una positiva (y_2) e molto piccola, come si intuisce dal grafico della funzione G , ricordando che $G(0) = 5 * 10^{-11} > 0$ e la derivata è negativa.

I valori limite per σ_x che garantiscono l'esistenza di stati stazionari multipli sono quelli

$$\begin{aligned}
& \text{tali che } \sigma_{xl} < \sigma_x < \sigma_{xu}, \text{ con } \sigma_{xl} = \sigma_x(y = y_1) = (\lambda + \mu y_1^2) \left(\frac{v_x}{\sigma_y y_1} - 1 \right) \text{ e} \\
& \sigma_{xu} = \sigma_x(y = y_2) = (\lambda + \mu y_2^2) \left(\frac{v_x}{\sigma_y y_2} - 1 \right).
\end{aligned}$$

7.3 σ_y come parametro

Dall'equazione 7.1 otteniamo

$$\sigma_y(y) = F(y) = \frac{v_x(\lambda + \mu y^2)}{y(\lambda + \sigma_x + \mu y^2)}$$

$$\text{e } \frac{d\sigma_y}{dy} = F'(y) = v_x \left[\frac{2\mu y^2(\lambda + \sigma_x + \mu y^2) - (\lambda + \mu y^2)(\lambda + \sigma_x + 3\mu y^2)}{y^2(\lambda + \sigma_x + \mu y^2)^2} \right], \text{ la condizione}$$

$F'(y) = 0$ conduce alla stessa equazione di 7.4, per cui ha le stesse soluzioni

$$y_1 = \left[\frac{1}{2\mu} (\sigma_x - 2\lambda - \sqrt{\sigma_x(\sigma_x - 8\lambda)}) \right]^{\frac{1}{2}} \text{ e } y_2 = \left[\frac{1}{2\mu} (\sigma_x - 2\lambda + \sqrt{\sigma_x(\sigma_x - 8\lambda)}) \right]^{\frac{1}{2}}.$$

Quindi la condizione necessaria e sufficiente per l'esistenza di stati stazionari multipli quando σ_y è il parametro è $\sigma_{yl} < \sigma_y < \sigma_{yu}$, con

$$\sigma_{yl} = \sigma_y(y = y_1) = \frac{v_x(\lambda + \mu y_1^2)}{y_1(\lambda + \sigma_x + \mu y_1^2)} \text{ e } \sigma_{yu} = \sigma_y(y = y_2) = \frac{v_x(\lambda + \mu y_2^2)}{y_2(\lambda + \sigma_x + \mu y_2^2)}.$$

7.4 μ come parametro

$$\text{Dall'equazione 7.1 otteniamo } \mu(y) = F(y) = \frac{1}{y^2} \left(\frac{\sigma_x \sigma_y y}{v_x - \sigma_y y} - \lambda \right)$$

$$\text{e } \frac{d\mu}{dy} = F'(y) = \frac{2(\lambda + \sigma_x)\sigma_y^2 y^2 - v_x(4\lambda + \sigma_x)\sigma_y y + 2\lambda v_x^2}{y^3(v_x + \sigma_y y)^2} = 0, \text{ che sotto la condizione}$$

$\sigma_x > 8\lambda$, che garantisce la positività del Δ , ha soluzioni

$$y_1 = \frac{v_x(4\lambda + \sigma_x + \sqrt{\sigma_x(\sigma_x - 8\lambda)})}{4\sigma_y(\lambda + \sigma_x)} \sim 250, \quad y_2 = \frac{v_x(4\lambda + \sigma_x - \sqrt{\sigma_x(\sigma_x - 8\lambda)})}{4\sigma_y(\lambda + \sigma_x)} \sim 10^{-5}.$$

Quindi la condizione necessaria e sufficiente per l'esistenza di stati stazionari multipli

$$\text{quando } \mu \text{ è il parametro è } \mu_1 < \mu < \mu_2, \text{ con } \mu_1 = \frac{1}{y_1^2} \left(\frac{\sigma_x \sigma_y y_1}{v_x - \sigma_y y_1} - \lambda \right) \sim$$

$$\sim 1.6 * 10^{-6} \text{ e } \mu_2 = \frac{1}{y_2^2} \left(\frac{\sigma_x \sigma_y y_2}{v_x - \sigma_y y_2} - \lambda \right) \sim 10.$$

8 Appendice C: Metodi di Runge-Kutta

I metodi di Runge-Kutta sono una classe di metodi di integrazione numerica per equazioni differenziali ordinarie.

Dato il problema di Cauchy $\begin{cases} y'(t) = f(t, y(t)) \\ y(t_0) = y_0 \end{cases}$, il metodo di Runge-Kutta di ordine s

approssima $y(t_{n+1})$ (dove $t_{n+1} = t_n + hc_i$), con $y_{n+1} = y_n + h \sum_{i=1}^s b_i k_i$, dove h è il passo di integrazione e $k_i = f(t_n + c_i h, y_n + h \sum_{j=1}^s a_{ij} k_j)$ sono gli incrementi ottenuti valutando le derivate i -esime in alcuni punti dell'intervallo di integrazione.

Nel metodo di Runge-Kutta di ordine 4 con 4 passi intermedi si scelgono i seguenti

tempi intermedi: $c_1 = 0, c_2 = c_3 = \frac{1}{2}, c_4 = 1$.

e si costruisce la matrice di Runge-Kutta con la condizione

$$\sum_{j=1}^{i-1} a_{ij} = c_i \quad \text{per } i = 2, 3, 4:$$

| | | | | |
|-------|----------|----------|----------|---|
| c_1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| c_2 | a_{21} | 0 | 0 | 0 |
| c_3 | a_{31} | a_{32} | 0 | 0 |
| c_4 | a_{41} | a_{42} | a_{43} | 0 |

in modo che $a_{ij} = 0 \forall i \leq j$, in tal caso il metodo si definisce esplicito.

Di conseguenza $a_{21} = a_{32} = c_2 = c_3 = \frac{1}{2}, a_{31} = a_{41} = a_{42} = c_1 = 0, c_4 = a_{43} = 1$

Ottengo:

$$k_1 = f(t_n, y_n)$$

$$k_2 = f\left(t_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{1}{2}k_1h\right)$$

$$k_3 = f\left(t_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{1}{2}k_2h\right)$$

$$k_4 = f(t_n + h, y_n + k_3h)$$

Per imporre che il metodo sia di ordine 4 si può richiedere che risolva esattamente le equazioni differenziali che hanno come soluzioni dei polinomi di grado fino a 4: in altri termini le equazioni $y'(t) = kt^{k-1}$ devono essere risolte esattamente.

Se $y(t) = t^k$ è la soluzione esatta, $y(h) = y(0) + h \sum_{i=1}^4 b_i k t_i^{k-1} =$

$= h \sum_{i=1}^4 b_i k (hc_i)^{k-1}$, quindi $h^k = h^k \sum_{i=1}^4 b_i k c_i^{k-1} \Rightarrow \sum_{i=1}^4 c_i^{k-1} b_i = \frac{1}{k}$, per $k = 1, 2, 3, 4$.

I c_i sono già stati scelti, quindi ho un sistema lineare con incognite b_i

$$\begin{cases} b_1 + b_2 + b_3 + b_4 = 1 \\ \frac{b_2 + b_3}{2} + b_4 = 1/2 \\ \frac{b_2 + b_3}{4} + b_4 = 1/3 \\ \frac{b_2 + b_3}{8} + b_4 = 1/4 \end{cases}$$

che ha soluzione: $b_1 = \frac{1}{3}, b_2 = b_3 = \frac{1}{3}, b_4 = \frac{1}{6}$.

Si definisce così il metodo di Runge-Kutta di ordine 4, ovvero:

$$y_{n+1} = y_n + h \left(\frac{1}{6} k_1 + \frac{1}{3} k_2 + \frac{1}{3} k_3 + \frac{1}{6} k_4 \right), \text{ con}$$

$$k_1 = f(t_n, y_n)$$

$$k_2 = f\left(t_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{1}{2} k_1 h\right)$$

$$k_3 = f\left(t_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{1}{2} k_2 h\right)$$

$$k_4 = f(t_n + h, y_n + k_3 h).$$

Nel metodo di Runge-Kutta del quarto ordine la derivata viene calcolata quattro volte per ogni passo: una volta nel punto iniziale, due volte nel punto intermedio e una volta nel punto finale. Il valore finale della funzione si calcola utilizzando queste derivate.

Dato che sono richieste 4 valutazioni, mentre aumentando l'ordine occorre effettuare un numero di valutazioni sempre più grande, il metodo di Runge-Kutta del quarto ordine rappresenta un ottimo compromesso tra precisione, sforzo computazionale e stabilità, infatti viene chiamato anche metodo di Runge-Kutta classico.

PRO dei metodi RK:

1. Sono di solito poco sensibili a eventuali discontinuità delle funzioni del sistema
2. Richiedono poca memoria
3. È facile cambiare il passo in qualsiasi momento
4. Il tempo di calcolo dell'algoritmo non è elevato.

CONTRO dei metodi RK :

1. Il numero di calcoli da effettuare è maggiore rispetto a quello di altre alternative (per esempio i metodi multistep)
2. Non sono adatti a sistemi stiff (equazioni "rigide", per cui certi metodi di soluzione sono numericamente instabili a meno che il passo d'integrazione sia preso estremamente piccolo)
3. L'errore non è facile da calcolare
4. Non si prestano a risolvere problemi in cui siano richiesti valori di h molto piccoli
5. Non è possibile risolvere sistemi in cui le derivate siano presenti in forma implicita.

[7], [8], [6].

9 Codici

9.1 CODICI per Figura 2

```
% disegna g1 e g2 =0 nel piano logx logy e logx_T logy_T
% e mostra le intersezioni fra le due curve
%In particolare genera FIG2A.jpeg

vx=0.05;

vy=0;

%g1
k=7000;

y=logspace(-8,6,k);

x=vx./(1.e-9+0.1+0.1*y.^2);

X=zeros(1,length(y));

loglog(x,y,'--k');

axis ([1.e-7, 100, 1.e-8, 1000000]);

hold on

Y=logspace(-8,6,k);

a=zeros(k,2);

for i=1:k

    a(i,1)=x(i);

    a(i,2)=y(i);

end

for i=1:k

    X(i)=x(i)+0.1*x(i)*(y(i)^2);
```

```

    Y(i)=y(i)+2*0.1*(y(i)^2)*(1+x(i));

end

loglog(X,Y,'-k');

A=zeros(k,2);

for i=1:k

    A(i,1)=X(i);

    A(i,2)=Y(i);

end

axis ([1.e-7, 100, 1.e-8, 1000000]);

hold on

%g2

z=logspace(-8,6,k);

x=(1.e-4.*y-vy)./(1.e-9+0.1*y.^2);

loglog(x,y,'--k');

axis ([1.e-7, 100, 1.e-8, 1000000]);

hold on

for i=1:k

    b(i,1)=x(i);

    b(i,2)=z(i);

end

Z=logspace(-8,6,k);

for i=1:k

```

```

X(i)=x(i)+0.1*x(i)*(z(i)^2);

Z(i)=z(i)+2*0.1*(z(i)^2)*(1+x(i));

end

loglog(X,Z,'-k');

for i=1:k

    B(i,1)=X(i);

    B(i,2)=Z(i);

end

axis ([1.e-7, 100, 1.e-8, 1000000]);

xlabel("x, x_T (scala logaritmica)");

ylabel("y, y_T (scala logaritmica)");

text(0.6, 1.e-7,"g_1");

text(0.02, 1.e-7, "g_2");

text(0.6, 10^-(5.5), "SS_1");

text(0.6, 10^-(2.5), "SS_2");

text(0.06, 10^(4.5), "SS_3");

text(10^(-5.8), 10^3, "SS_3");

Pts = intersectPolylines(A, B);

hold on;

drawPoint(Pts);

disp('Punti intersezione 1(x_T-y_T)');

```

```
disp(Pts);
```

```
pts = intersectPolylines(a, b);
```

```
hold on;
```

```
drawPoint(pts);
```

```
disp('Punti intersezione 2(x-y)');
```

```
disp(pts);
```

%disegna g1 e g2 =0 nel piano logx_T logy_T con diversi valori di v_x

% e mostra le intersezioni fra le curve

%In particolare genera FIG2Bn.jpeg

%v_x=0.05

y=logspace(-10,8,5000);

x=0.05./(1.e-9+0.1+0.1*y.^2);

Y=logspace(-10,8,5000);

X=zeros(1,5000);

for i=1:5000

X(i)=x(i)+0.1*x(i)*(y(i)^2);

Y(i)=y(i)+2*0.1*(y(i)^2)*(1+x(i));

end

loglog(X,Y,'-k');

for i=1:5000

A(i,1)=X(i);

A(i,2)=Y(i);

end

axis ([1.e-5, 100, 1.e-10, 10^8]);

hold on

y=logspace(-10,8,5000);

x=(1.e-4.*y)/(1.e-9+0.1*y.^2);

Y=logspace(-10,8);

for i=1:5000

```

X(i)=x(i)+0.1*x(i)*(y(i)^2);

Y(i)=y(i)+2*0.1*(y(i)^2)*(1+x(i));

end

for i=1:5000

B(i,1)=X(i);

B(i,2)=Y(i);

end

loglog(X,Y,'-k');

axis ([1.e-7, 100, 1.e-10, 10^8]);

hold on

Pts = intersectPolylines(A, B);

hold on;

drawPoint(Pts);

disp('Punti intersezione "v_x=0.05"');

disp(Pts);

hold on;

%v_x=1

y=logspace(-10,8,5000);

x=1./(1.e-9+0.1+0.1*y.^2);

Y=logspace(-10,8);

for i=1:5000

X(i)=x(i)+0.1*x(i)*(y(i)^2);

```

```

    Y(i)=y(i)+2*0.1*(y(i)^2)*(1+x(i));

end

loglog(X,Y,'-k');

for i=1:5000

    A(i,1)=X(i);

    A(i,2)=Y(i);

end

axis ([1.e-5, 100, 1.e-10, 10^8]);

hold on

y=logspace(-10,8,5000);

x=(1.e-4.*y)./(1.e-9+0.1*y.^2);

Y=logspace(-10,8);

for i=1:5000

    X(i)=x(i)+0.1*x(i)*(y(i)^2);

    Y(i)=y(i)+2*0.1*(y(i)^2)*(1+x(i));

end

loglog(X,Y,'-k');

for i=1:5000

    B(i,1)=X(i);

    B(i,2)=Y(i);

end

axis ([1.e-5, 100, 1.e-10, 10^8]);

hold on

```

```

Pts = intersectPolylines(A, B);

hold on;

drawPoint(Pts);

disp('Punti intersezione "v_x=1"');

disp(Pts);

hold on;

%v_x=1.e-4

y=logspace(-10,8,5000);

x=1.e-4./(1.e-9+0.1+0.1*y.^2);

Y=logspace(-10,8,5000);

for i=1:5000

    X(i)=x(i)+0.1*x(i)*(y(i)^2);

    Y(i)=y(i)+2*0.1*(y(i)^2)*(1+x(i));

end

loglog(X,Y,'-k');

for i=1:5000

    A(i,1)=X(i);

    A(i,2)=Y(i);

end

axis ([1.e-5, 100, 1.e-10, 10^8]);

hold on

y=logspace(-10,8,5000);

```

```

x=(1.e-4.*y)./(1.e-9+0.1*y.^2);
Y=logspace(-10,8,5000);
for i=1:5000
    X(i)=x(i)+0.1*x(i)*(y(i)^2);
    Y(i)=y(i)+2*0.1*(y(i)^2)*(1+x(i));
end
loglog(X,Y,'-k');
for i=1:5000
    B(i,1)=X(i);
    B(i,2)=Y(i);
end
axis ([1.e-5, 100, 1.e-10, 10^8]);
hold on

Pts = intersectPolylines(A, B);

hold on;

drawPoint(Pts);

disp('Punti intersezione "v_x=1.e-4"');

disp(Pts);

hold on;

xlabel("x_T (scala logaritmica)");
ylabel("y_T (scala logaritmica)");
text(0.6, 1.e-7,"g_1");

```

```
text(0.02, 1.e-7, "g_2");
```

```
text(0.00015, 10000, "g_1(a)");
```

```
text(1.2, 10000, "g_1(b)");
```

9.2 CODICI per Figura 3

```
% Genera la figura FIG3An.jpeg
```

```
lambda=1.e-9;
```

```
sigmax=0.1;
```

```
sigmay=1.e-4;
```

```
mu=0.1;
```

```
vy=1.e-9;
```

```
X=zeros(1,500); %vx=X
```

```
y=logspace(-5,4,500);
```

```
Y=zeros(1,500);; %y_T=Y
```

```
for i=1:500
```

```
    X(i)= (-vy+sigmay*y(i))*(lambda+sigmax+mu*(y(i)^2))/(lambda+mu*(y(i)^2));%vx=X
```

```
    x(i)=X(i)/(lambda+sigmax+mu*(y(i)^2));
```

```
    Y(i)=y(i)+2*0.1*(y(i)^2)*(1+x(i));
```

```
end
```

```
plot(X,Y,'-k');
```

```
set(gca, 'XScale', 'log')
```

```
set(gca, 'YScale', 'log')
```

```
axis ([1.e-5, 10, 1.e-6, 10^6]);
```

```
xlabel("vx (scala logaritmica)");
```

```
ylabel("y_T (scala logaritmica)");
```

title("A");

```
% Genera la figura FIG3Bn.jpeg
```

```
lambda=1.e-9;
```

```
sigmay=1.e-4;
```

```
mu=0.1;
```

```
vx=0.05;
```

```
vy=1.e-9;
```

```
X=zeros(1,5000);
```

```
Y=zeros(1,length(X));
```

```
x=zeros(1,length(X));
```

```
y=logspace(-5,0,length(X));
```

```
%pezzo basso
```

```
for i=1:length(X)
```

```
    X(i)= vx*(lambda+mu*(y(i)^2))/(sigmay*y(i)-vy)-lambda-mu*(y(i)^2);
```

```
    x(i)=vx/(lambda+X(i)+mu*(y(i)^2));
```

```
    Y(i)=y(i)+2*mu*(y(i)^2)*(1+x(i));
```

```
end
```

```
loglog(X,Y,'-k');
```

```
hold on
```

```

y=1:1:10^5;
X=zeros(1,length(y));
Y=zeros(1,length(y));
x=zeros(1,length(y));
%pezzo alto
for i=1:length(X)
    X(i)= vx*(lambda+mu*(y(i)^2))/(sigmay*y(i)-vy)-lambda-mu*(y(i)^2);
    x(i)=vx/(lambda+X(i)+mu*(y(i)^2));
    Y(i)=y(i)+2*mu*(y(i)^2)*(1+x(i));
end
axis ([1.e-3, 1000000, 10000, 100000000]);
loglog(X,Y,'-k');
axis ([1.e-3, 1000000, 1.e-8, 100000000]);
xlabel("\sigma_x (scala logaritmica)");
ylabel("y_T (scala logaritmica)");
title("B");

```

```

% Genera la FIG3Cn.jpeg

sigmay=1.e-4;

lambda=1.e-9;

sigmax=0.1;

vx=0.05;

vy=1.e-9;

y=1.e-6:1.e-6:1.e-4;

X=zeros(1,length(y));

Y=zeros(1,length(y));

for i=1:length(y)

    %X=mu

    X(i)=(-lambda-sigmax+sigmax*vx/(vy-sigmay*y(i)+vx))/(y(i)^2);

    x(i)=vx/(lambda+sigmax+X(i)*(y(i)^2));

    Y(i)=y(i)+2*X(i)*(y(i)^2)*(1+x(i));

end

loglog(X,Y,'-k');

hold on

y=logspace(-4,2,50000);

X=zeros(1,length(y));

Y=zeros(1,length(y));

for i=1:length(y)

    %X=mu

    X(i)=(-lambda-sigmax+sigmax*vx/(vy-sigmay*y(i)+vx))/(y(i)^2);

```

```

x(i)=vx/(lambda+sigmax+X(i)*(y(i)^2));
Y(i)=y(i)+2*X(i)*(y(i)^2)*(1+x(i));
end
loglog(X,Y,'-k');
hold on
y=100:0.01:1000;
X=zeros(1,length(y));
Y=zeros(1,length(y));
for i=1:length(y)
    %X=mu
    X(i)=(-lambda-sigmax+sigmax*vx/(vy-sigmay*y(i)+vx))/(y(i)^2);
    x(i)=vx/(lambda+sigmax+X(i)*(y(i)^2));
    Y(i)=y(i)+2*X(i)*(y(i)^2)*(1+x(i));
end
loglog(X,Y,'-k');
hold on
axis ([1.e-7, 100, 1.e-6, 10^8]);
xlabel("mu (scala logaritmica)");
ylabel("y_T (scala logaritmica)");
title("C");

```

```

% Genera la figura FIG3Dn.jpeg

lambda=1.e-9;

sigmax=0.1;

mu=0.1;

vx=0.05;

vy=1.e-9;

X=zeros(1,50);

y=logspace(-9,8);

Y=logspace(-9,8);

%X=sigma_y

for i=1:50

    X(i)= (vx*(lambda+mu*(y(i)^2))/(lambda+sigmax+mu*(y(i)^2))/y(i))+vy/y(i);

    x(i)=vx/(lambda+sigmax+mu*(y(i)^2));

    Y(i)=y(i)+2*mu*(y(i)^2)*(1+x(i));

end

loglog(X,Y,'-k');

axis ([1.e-6, 1, 1.e-9, 10^9]);

xlabel("\sigma_y (scala logaritmica)");

ylabel(" y_T (scala logaritmica)");

title("D");

```

9.3 CODICE per Figura 4

% Genera la figura FIG4n.jpeg

```
lambda=1.e-9;
```

```
sigmax=0.1;
```

```
sigmay=1.e-4;
```

```
mu=0.1;
```

```
vx=0.05;
```

```
y=5.0170*1.e-6:1.e-6:0.1;
```

```
X= sigmay.*y-(vx*(lambda+mu*(y.^2)))/(lambda+sigmax+mu*(y.^2)); %X=v_y
```

```
x=(sigmay.*y.-X)/(lambda+mu*(y.^2));
```

```
Y=y.+2*mu*((y).^2).*(1.+x);
```

```
loglog(X,Y,'-k');
```

```
hold on
```

```
axis ([8*1.e-11, 10^3, 1.e-7, 10^7]);
```

```
xlabel("v_y (scala logaritmica)");
```

```
ylabel("y_T (scala logaritmica)");
```

```
z=0.1:0.001:7.6*10^3;
```

```
W= sigmay.*z-(vx*(lambda+mu*(z.^2)))/(lambda+sigmax+mu*(z.^2)); %X=v_y
```

```
w=(sigmay.*z.-W)/(lambda+mu*(z.^2));
```

```
Z=z.+2*mu*((z).^2).*(1.+w);
```

```
loglog(W,Z,'-k');
```

```
text(1.e-9,2*10^5, "SS_3");
```

```
text(1.e-9,8*1.e-3, "SS_2");
```

```
text(1.e-9,5*1.e-6,"SS_1");
```

9.4 CODICI per Figura 5

%Genera la figura FIG5An.jpeg

```
function xdot=f(x,t)

    lambda=1.e-9; sigmax=0.1; sigmay=1.e-4; mu=0.1; vx=0.1; vy=0;

    xdot(1)= ((1+4*mu*x(2)*(1+x(1)))*(vx-(lambda+sigmax+mu*(x(2)^2))*x(1))-
(2*mu*x(1)*x(2))*(vy+(lambda+mu*(x(2)^2))*x(1)-
sigmay*x(2)))/((1+mu*(x(2)^2))*(1+4*mu*x(2)*(1+x(1)))-2*mu*x(1)*x(2)*2*mu*(x(2)^2));

    xdot(2)= ((1+mu*(x(2)^2))*(vy+(lambda+mu*(x(2)^2))*x(1)-sigmay*x(2))-
2*mu*(x(2)^2)*(vx-(mu*(x(2)^2))*x(1)))/((1+mu*(x(2)^2))*(1+4*mu*x(2)*(1+x(1)))-
2*mu*x(1)*x(2)*2*mu*(x(2)^2));

endfunction

x=lsode("f",[1,1.e-2],(t=logspace(-9,7.3,5000)));

y=zeros(1,5000);

for i=1:5000

y(i)=x(i,2);

endfor

plot(t,y);

xlabel("tau"); ylabel("y");

hold on

axis([0,2*10^7,0,1200]);

plot([0,2*10^7],[1000,1000],'--k'); text(52000,1020,'100%')

plot([0,2*10^7],[800,800],'--k'); text(52000,820,'80%');

plot([0,2*10^7],[600,600],'--k'); text(32000,620,'60%');
```

```

% Integra le equazioni differenziali dx/dt, dy/dt (ex eq. 7)

% utilizzando runge kutta di ordine 4

% genera la figura FIG5Bn.jpeg

lambda=1.e-9; sigmax=0.1; sigmay=1.e-4; mu=0.1; vx=0.1; vy=0;

x1=vx/(lambda+sigmax);

SS1=1.0102e-005;

SS2=9.8991e-004;

SS3=1.0000e+003;

h=1;

t = 0:h:(10^5+10^4);

x = zeros(1,length(t));

y = zeros(1,length(t));

yt=zeros(1,length(t));

x(1) = vx/(lambda+sigmax);

y(1) = SS1;

yt(1)=y(1)+2*mu*(y(1)^2)*(1+x(1));

f1= @(x,y) ((1+4*mu*y*(1+x))*(vx-(lambda+sigmax+mu*(y^2))*x)-
(2*mu*x*y)*(vy+(lambda+mu*(y^2))*x-sigmay*y))/((1+mu*(y^2))*(1+4*mu*y*(1+x))-
2*mu*x*y*2*mu*(y^2));

f2=@(x,y) ((1+mu*(y^2))*(vy+(lambda+mu*(y^2))*x-sigmay*y)-2*mu*(y^2)*(vx-
(mu*(y^2))*x))/((1+mu*(y^2))*(1+4*mu*y*(1+x))-2*mu*x*y*2*mu*(y^2));

```

```

for i=1:60000                                % calculation loop

    k_1 = f1(x(i),y(i));
    L_1 = f2(x(i),y(i));
    k_2 = f1(x(i)+0.5*h*k_1,y(i)+0.5*h*L_1);
    L_2 = f2(x(i)+0.5*h*k_1,y(i)+0.5*h*L_1);
    k_3 = f1((x(i)+0.5*h*k_2),(y(i)+0.5*h*L_2));
    L_3 = f2((x(i)+0.5*h*k_2),(y(i)+0.5*h*L_2));
    k_4 = f1((x(i)+k_3*h),(y(i)+L_3*h));
    L_4 = f2(x(i)+k_3*h,(y(i)+L_3*h));
    x(i+1) = x(i) + (1/6)*(k_1+2*k_2+2*k_3+k_4)*h; % main equation
    y(i+1) = y(i) + (1/6)*(L_1+2*L_2+2*L_3+L_4)*h; % main equation
end

hold on

y(60001)=3*1.e-3;

yt(60001)=y(60001)+2*mu*(y(60001)^2)*(1+x(60001));

%vy=1.e-3;

for i=60001:(length(t)-1)                    % calculation loop

    k_1 = f1(x(i),y(i));
    L_1 = f2(x(i),y(i));
    k_2 = f1(x(i)+0.5*h*k_1,y(i)+0.5*h*L_1);
    L_2 = f2(x(i)+0.5*h*k_1,y(i)+0.5*h*L_1);
    k_3 = f1((x(i)+0.5*h*k_2),(y(i)+0.5*h*L_2));
    L_3 = f2((x(i)+0.5*h*k_2),(y(i)+0.5*h*L_2));

```

```

k_4 = f1((x(i)+k_3*h),(y(i)+L_3*h));
L_4 = f2(x(i)+k_3*h,(y(i)+L_3*h));
x(i+1) = x(i) + (1/6)*(k_1+2*k_2+2*k_3+k_4)*h; % main equation
y(i+1) = y(i) + (1/6)*(L_1+2*L_2+2*L_3+L_4)*h; % main equation
end

semilogy(t,y);

axis([0, 10^5+10^4, 1.e-6,10^4]);

semilogy([0, 10^5+10^4],[SS1,SS1],:'k');
semilogy([0, 10^5+10^4],[SS2,SS2],:'k');
semilogy([0, 10^5+10^4],[SS3,SS3],:'k');

axis([0, 10^5+10^4, 1.e-6,10^4]);

xlabel("tau"); ylabel("y (scala logaritmica)");

text(1000, SS1+1.e-5, "SS_1");
text(1000, SS2+1.e-3, "SS_2");
text(1000,SS3-400 , "SS_3");

```

```

% Integra le equazioni differenziali dx/dt, dy/dt (ex eq. 7)
% utilizzando la function lsode con diversi valori di y iniziali
% genera la figura FIG5Cn.jpeg

```

```

function xdot=f(x,t)

    lambda=1.e-9; sigmax=0.1; sigmay=1.e-4; mu=0.1; vx=0.1; vy=0;

    xdot(1)= ((1+4*mu*x(2)*(1+x(1)))*(vx-(lambda+sigmax+mu*(x(2)^2))*x(1))-
(2*mu*x(1)*x(2))*(vy+(lambda+mu*(x(2)^2))*x(1)-sigmay*x(2)))/
((1+mu*(x(2)^2))*(1+4*mu*x(2)*(1+x(1)))-2*mu*x(1)*x(2)*2*mu*(x(2)^2));

    xdot(2)= ((1+mu*(x(2)^2))*(vy+(lambda+mu*(x(2)^2))*x(1)-sigmay*x(2))-
2*mu*(x(2)^2)*(vx-
(lambda+sigmax+mu*(x(2)^2))*x(1)))/((1+mu*(x(2)^2))*(1+4*mu*x(2)*(1+x(1)))-
2*mu*x(1)*x(2)*2*mu*(x(2)^2));

endfunction

x=lsode("f",[1,0.98*10^-3], (t=logspace(-9,6,5000)));
y=zeros(1,5000);
for i=1:5000
y(i)=x(i,2);
endfor
semilogy(t,y);
hold on

x=lsode("f",[1,(0.99)*10^-3], (t=logspace(-9,6,5000)));
y=zeros(1,5000);
for i=1:5000
y(i)=x(i,2);
endfor
semilogy(t,y);
hold on

x=lsode("f",[1,(1)*10^-3], (t=logspace(-9,6,5000)));

```

```

y=zeros(1,5000);
for i=1:5000
y(i)=x(i,2);
endfor
semilogy(t,y);

x=lsode("f",[1,1.2*10^-3], (t=logspace(-9,6,5000)));
y=zeros(1,5000);
for i=1:5000
y(i)=x(i,2);
endfor
semilogy(t,y);
hold on
SS1=1.0102e-005;
SS2=9.8991e-004;
SS3=1.0000e+003;
text(10000, SS1+1.e-5, "SS_1");
text(102000, SS2+1.e-3, "SS_2");
text(10000,SS3-400 , "SS_3");
legend("y_0=0.98*10^-3","y_0=0.99*10^-3","y_0=10^-3","y_0=1.2*10^-3");
semilogy([0, 400000],[SS1,SS1],':k');
semilogy([0, 400000],[SS2,SS2],':k');
semilogy([0, 400000],[SS3,SS3],':k');
axis([0,400000,1.e-6,10^4]);
xlabel("tau"); ylabel("y");
hold on

```

9.5 CODICE per Figura 6

```
%Genera la figura FIG6.jpeg
lambda=1.e-9;
sigmax=0.1;
sigmay=1.e-4;
mu=0.1;
vy=1.e-9;

y=logspace(-5,6,500);
X=zeros(1,500);
Z=zeros(1,500);

for i=1:500
    X(i)= (-vy+sigmay*y(i))*(lambda+sigmax+mu*(y(i)^2))/(lambda+mu*(y(i)^2));%X=vx
    x(i)=X(i)/(lambda+sigmax+mu*(y(i)^2));
    Z(i)=sigmay*((lambda+sigmax+mu*(y(i)^2))^2)/(2*sigmax*mu*y(i));

end

plot(X,y,'-k');

hold on
plot(Z,y,'-r')

ezplot(@(x,y) -sigmax.*(1+4*mu.*y.*(1+x/sigmax))-
(lambda+mu.*y.*y).(1+2*mu.*y.*(1+3.*x/sigmax))-
sigmay.*(1+mu.*y.*y)+2*mu.*x/sigmax.*y.*(1+3*mu.*y.*y));
```

```
legend("steady states","det(B)*=0","tr(B)*=0");
```

```
drawPoint (0.01, 1.1012e-005, 'ob');
```

```
drawPoint (0.01, 9.9900e-003, 'ob');
```

```
drawPoint (0.01,9.9991e+001, 'ob');
```

```
drawPoint (0.1, 1000,'or');
```

```
drawPoint (0.1, 9.7959e-004,'or');
```

```
drawPoint (0.1,2.0417e-005,'or');
```

```
drawPoint (0.05, 500,'og');
```

```
drawPoint (0.05, 0.0019849,'og');
```

```
drawPoint (0.05, 1.5114*10^(-5),'og');
```

```
drawPoint (1e-4, 1.0010e-005,'oy');
```

```
set(gca, 'XScale', 'log')
```

```
set(gca, 'YScale', 'log')
```

```
xlabel("v_x (scala logaritmica)");
```

```
ylabel("y (scala logaritmica)");
```

```
text(2*1.e-5,1000,"det(B)*>0");  
text(2*1.e-5,3000,"tr(B)*<0");  
text(0.01,0.5,"det(B)*<0");  
axis ([1.e-5, 0.8, 1.e-6, 10^6]);
```

9.6 CODICE per Figura 7

```
% Genera la FIG7n.jpeg
```

```
lambda=1.e-9;
```

```
sigmax=0.1;
```

```
sigmay=1.e-4;
```

```
mu=0.1;
```

```
vy=1.e-9;
```

```
vx=0.05;
```

```
x=0:1:300;
```

```
plot(2*sigmay*mu*(x.^3)-vx*mu*(x.^2)+lambda*vx);
```

```
axis([0,300,-100,100]);
```

```
xlabel("y");
```

```
text(260,25, "G");
```

10 Indice figure

| | |
|---------------------|----|
| Figura 1 | 5 |
| Figura 2 | 13 |
| Figura 3 | 17 |
| Figura 4 | 22 |
| Figura 5 A-B-C..... | 29 |
| Figura 6 | 33 |
| Figura 7 | 39 |

11 Indice equazioni

| | |
|----------------------|----|
| 2.1 | 6 |
| 2.2 | 7 |
| 2.3 | 7 |
| 2.4 | 9 |
| 2.5 | 9 |
| 2.6 | 10 |
| 2.7 | 10 |
| 2.8 | 11 |
| 2.9 | 11 |
| 2.10 | 11 |
| 4.1 | 15 |
| 4.2 | 15 |
| 5.1 | 25 |
| 5.2 | 25 |
| 5.3 | 25 |
| 5.4 | 26 |
| 5.5 | 26 |
| 6.1 | 31 |
| 6.2 | 32 |
| 6.3 6.4 | 32 |
| 6.5 | 32 |
| 7.1 | 35 |
| 7.3 | 35 |
| 7.4 | 35 |
| 7.5 | 36 |
| 7.6 | 36 |
| 7.7 | 36 |
| 7.8 | 36 |
| 7.9 | 37 |
| 7.10 | 37 |
| 7.11 | 37 |
| 7.12 | 37 |
| 7.13 | 38 |

12 Bibliografia

- [1] N. Kellershohn e M. Laurent, «Prion Diseases: Dynamics of the Infection and Properties of the Bistable Transition,» *Biophysical Journal*, vol. 81, n. 5, pp. 2517-2529, Novembre 2001.
- [2] S. Prusiner, «Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie,» *Science*, vol. 216, n. 4542, pp. 136-144, 1982.
- [3] M. D. Zabel e C. Reid, «A brief history of prions,» *Pathog Dis.*, vol. 73, n. 9, Dec 2015.
- [4] Centers For Disease Control and Prevention, 22 Dicembre 2017. [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/prions/cjd/occurrence-transmission.html>.
- [5] D. Borchelt, M. Scott, A. Taraboulos, N. Stahl e S. Prusiner, «Scrapie and cellular prion proteins differ in their kinetics of synthesis and topology in cultured cells,» *J. Cell Biol*, vol. 110, p. 743–752, 1990.
- [6] A. M. Comparetti, «Introduzione ai sistemi dinamici,» Pisa, Pisa University Press srl, 2015.
- [7] M. Limongi, «Metodi numerici per equazioni differenziali ordinarie».
- [8] «Wikipedia,» [Online]. Available: https://it.wikipedia.org/wiki/Metodi_di_Runge-Kutta.