

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

SCUOLA DI SCIENZE
Corso di Laurea Magistrale in Matematica

**Il fenomeno dell'instabilità di Turing
nei sistemi di reazione diffusione e
due applicazioni**

Tesi di Laurea Magistrale

Relatore:
Chiar.mo Prof.
Maria Carla Tesi

Presentata da:
Luca Tasini

Sessione Unica
Anno Accademico 2022-2023

Indice

1	Sistemi di reazione diffusione	4
1.1	Introduzione al modello di Turing	4
1.2	Stabilità di matrici e condizione dei minori	7
1.3	Stabilità e instabilità nei sistemi di reazione-diffusione	17
2	Modello SEIR	20
2.1	Introduzione al modello SEIR e studio del punto di equilibrio .	20
2.2	Stabilità asintotica locale del punto di equilibrio endemico P^*	24
2.3	Diffusion-driven instability nel modello SEIR	27
3	Reazione di Belousov-Zhabotinsky	29
3.1	Introduzione alla reazione	29
3.2	Storia di Belousov e Zhabotinsky	30
3.3	Modello chimico della reazione BZ	32
3.4	La reazione BZ di FKN	33
3.5	Il modello matematico della reazione BZ	35
3.6	Diffusion-driven instability nella reazione BZ	38
4	Progetto didattico	40
4.1	Progetto per la scuola: pattern di Turing	41
4.2	Progetto per la scuola: scoperta della reazione BZ	41
4.3	Progetto per la scuola: REDOX ed esperimento	42
4.4	Progetto per la scuola: modello matematico BZ	43
A	MATLAB	49

Introduzione

In natura, si manifestano numerosi casi in cui si assiste alla creazione di configurazioni spaziali con una notevole regolarità o simmetria, comunemente denominate pattern. Un esempio immediato che cattura la nostra attenzione è rappresentato dalla pigmentazione degli organismi animali. Dalle strisce delle zebre alle macchie dei leopardi fino ad arrivare ai complessi disegni sulle ali delle farfalle, l'evoluzione esibisce la sua inesauribile inventiva. Tuttavia, i pattern non sono limitati al regno animale; essi si manifestano anche in contesti diversi, come nei paesaggi soggetti a processi di desertificazione, in specifici fenomeni atmosferici o nelle intricate dinamiche delle reazioni chimiche. La sfida per chi si dedica allo studio dei modelli matematici consiste nel comprendere e descrivere i meccanismi microscopici sottostanti che conducono alla generazione di tali pattern, che prendono il nome di "Pattern di Turing" dall'omonimo matematico britannico. L'intuizione di quest'ultimo ha fornito una prima chiave di lettura per comprendere come l'instabilità di un sistema può dare origine a strutture complesse e regolari.

Questa tesi si propone, in primo luogo, di esplorare in profondità i fondamenti matematici e le applicazioni pratiche dei pattern di Turing, focalizzandosi sulla dinamica dei sistemi di reazione-diffusione. In tal senso si studierà in particolare il fenomeno della "diffusion driven instability" che si riscontra in tali sistemi. Una volta definiti i concetti matematici, verranno esposte due applicazioni dei sistemi di reazione-diffusione: il modello epidemiologico "SEIR" e la reazione chimica di Belousov-Zhabotinsky.

Lo scopo della tesi non si ferma solo alla ricerca matematica sui pattern di Turing e sui sistemi di reazione-diffusione, ma vuole anche avere un carattere divulgativo verso le scuole secondarie di secondo grado. Infatti si daranno delle linee guida per presentare un progetto didattico basandosi proprio sulla reazione chimica di Belousov-Zhabotinsky. In questo percorso educativo, siamo impegnati a mostrare come tale reazione chimica funga da ponte tra le discipline scientifiche, aprendo la porta a un'applicazione interdisciplinare di concetti e teorie. La nostra sfida è presentare la scienza come un tessuto connettivo, unendo passato e presente, fisica e chimica, matematica e biologia

in un'integrazione armoniosa che ispirerà la prossima generazione di menti curiose e appassionate.

Capitolo 1

Sistemi di reazione diffusione

1.1 Introduzione al modello di Turing

Nel 1952, Alan Turing pubblicò il secondo dei suoi rivoluzionari articoli, "The Chemical Basis of Morphogenesis" [1]. Il suo intento era presentare un meccanismo in grado di produrre pattern utilizzando esclusivamente processi biochimici, senza ulteriori necessità di influenze meccaniche o esterne. In breve, stava cercando di comprendere come i pattern biologici potessero emergere attraverso l'auto-organizzazione. È stato un tentativo ingegnoso per risolvere un problema ovvio, ma scarsamente compreso in biologia dello sviluppo. In contrasto a questo, prese piede un altro meccanismo proposto per spiegare lo sviluppo dei pattern spaziali, noto come informazione posizionale, o modello della "bandiera Francese". Il suo sostenitore più famoso era Lewis Wolpert, il cui articolo del 1969 [2] conteneva numerose citazioni, a differenza dell'articolo di Turing, comprese citazioni di approfonditi lavori sperimentali precedenti; alcuni di questi lavori sperimentali anticipavano lo stesso meccanismo di informazione posizionale su cui Wolpert ha lavorato. Rispetto al modello dei pattern di Turing, l'informazione posizionale è stata immediatamente e entusiasticamente accolta dalla comunità biologica. Il lavoro di Turing e i sistemi di reazione-diffusione in generale hanno avuto un'enorme influenza nello sviluppo della biologia matematica. Tuttavia, tra il pubblico biologico i pattern di Turing non sono stati accettati e sono stati generalmente respinti come poco utili. Il motivo del successo dell'informazione posizionale potrebbe essere dovuto al fatto che è un meccanismo molto facile da descrivere e capire, a differenza del meccanismo di auto-organizzazione dei pattern di Turing, che richiedono l'analisi di modelli matematici. Non sorprendentemente, forse, i primi articoli che proponevano meccanismi di informazione posizionale erano molto scarsi di dettagli matematici o meccanici

e contenevano pochissime informazioni concrete sull'origine dei gradienti che in essi comparivano.

In tempi più recenti si è visto un rinnovato interesse per i pattern di Turing, compresa un'abbondanza di prove sperimentali della loro esistenza in sistemi biologici reali. C'è stato anche un aumento dell'interesse nel comprendere più completamente i tipi di sistemi biologici che potrebbero dare origine ai pattern di Turing. Questa ricerca dei cosiddetti "design principles" è ispirata dai tentativi di produrre pattern di Turing in vivo utilizzando strumenti della biologia sintetica. Un sistema così creato ex novo e razionalmente progettato sarebbe un passo importante verso la comprensione del ruolo dei meccanismi dei pattern di Turing nella biologia dello sviluppo. Inoltre, aprirebbe interessanti opportunità nell'ingegneria tissutale, nella medicina rigenerativa e nelle applicazioni biotecnologiche, dove sono richiesti pattern auto-organizzati riproducibili.

Ponendo l'attenzione sul paper di Turing del 1952, Turing dà un'interpretazione di come i pattern in natura, come le strisce o le macchie, possano autonomamente formarsi da uno stato uniforme omogeneo. I pattern si originano a causa della "diffusion driven instability", anche detta instabilità di Turing, che a sua volta nasce dall'interazione dei differenti valori dei coefficienti di diffusione delle specie chimiche e delle reazioni chimiche. Nello specifico Turing esaminò il comportamento di un sistema in cui due sostanze diffusibili interagiscono tra loro e scoprì che un tale sistema è in grado di generare un pattern spazialmente periodico anche da una condizione iniziale casuale o quasi uniforme. Turing ipotizzò che i pattern a forma d'onda risultanti fossero la base chimica della morfogenesi. I pattern di Turing sono spesso trovati in combinazione con altri pattern: lo sviluppo degli arti dei vertebrati è uno dei molti fenotipi che mostrano pattern di Turing sovrapposti al pattern complementare dell'informazione posizionale.

I sistemi considerati da Turing vengono definiti sistemi di reazione-diffusione. Tali sistemi hanno suscitato molto interesse come modello prototipo per la formazione di pattern. Pattern come esagoni, spirali e strisce sono trovati come soluzioni di equazioni di reazione-diffusione.

Nel modello proposto da Turing, due sostanze distribuite omogeneamente (P e S) interagiscono per produrre pattern stabili durante la morfogenesi. Questi pattern rappresentano differenze regionali nelle concentrazioni delle due sostanze. Le loro interazioni genererebbero una struttura ordinata dal caos casuale. La sostanza P promuove la produzione di più sostanza P e anche di sostanza S. Tuttavia, la sostanza S inibisce la produzione di sostanza P; se S si diffonde più rapidamente di P, si genereranno onde acute di differenze di concentrazione per la sostanza P. Un aspetto importante del modello di Turing è che lunghezze d'onda particolari nella distribuzione delle sostanze

saranno amplificate, mentre altre lunghezze d'onda saranno soppresse.

È stato dimostrato che pattern simili a Turing si formano anche negli organismi in via di sviluppo. Inoltre potrebbero anche essere responsabili della formazione delle impronte digitali umane. Oltre che negli organismi biologici, i pattern di Turing si riscontrano in altri sistemi naturali, ad esempio nei pattern del vento formati nella sabbia, nelle onde ripetitive a scala atomica che possono formarsi durante la crescita dei cristalli di bismuto e nella distribuzione disomogenea della materia nei dischi galattici.

Andiamo a vedere da cosa è rappresentato matematicamente un modello di reazione-diffusione e alcune sue importanti proprietà ed applicazioni.

1.2 Stabilità di matrici e condizione dei minori

Sia $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ una funzione C^1 e si assuma $f(0) = 0$. Allora $u = 0$ è un punto di equilibrio del sistema per l'equazione differenziale ordinaria:

$$\frac{du}{dt} = f(u) \quad (1.1)$$

Ricordiamo il seguente teorema:

Teorema 1.2.1. Sia $y' = Ay$, con A matrice $n \times n$ a coefficienti reali. Detti λ_j , $j = 1, \dots, k$ gli autovalori distinti di A , $k \leq n$, allora:

- Se la parte reale di $\lambda_j < 0$ per ogni $j \in \{1, \dots, k\}$, l'origine è un punto di equilibrio asintoticamente stabile. La stabilità è globale.
- Se la parte reale di $\lambda_j \leq 0$ per ogni $j \in \{1, \dots, k\}$, e se gli autovalori con parte reale nulla sono regolari, l'origine è stabile, ma non asintoticamente stabile
- negli altri casi l'origine è instabile

Sia $\Omega \subset \mathbb{R}^m$ un dominio limitato con bordo liscio e $D = \text{diag}(d_1, \dots, d_n)$ con $d_i \geq 0$. Allora $u = 0$ è anche una soluzione stazionaria spazialmente omogenea per il seguente sistema di reazione-diffusione con le condizioni al contorno di Neumann:

$$\begin{aligned} u_t &= D\Delta u + f(u) && \text{in } \Omega \times (0, \infty), \\ \frac{\partial u}{\partial \nu} &= 0 && \text{su } \partial\Omega \times (0, \infty), \\ u(x, 0) &= u_0(x) && \text{in } \Omega, \end{aligned} \quad (1.2)$$

dove $u = (u_1, \dots, u_n) \in \mathbb{R}^n$, Δ è il Laplaciano nella variabile $x \in \Omega \subset \mathbb{R}^m$, e ν è il vettore unitario normale a $\partial\Omega$. Se i coefficienti di diffusione d_i sono gli stessi, un punto di equilibrio asintoticamente stabile $u = 0$ di (1.1) rimane asintoticamente stabile per il sistema di reazione-diffusione (1.2). Turing è il primo a dimostrare che coefficienti di diffusione differenti possono fare sì che $u = 0$ cessi di essere stabile per (1.2).

Osservazione 1.2.1. La stabilità di $u = 0$ per (1.2) è abitualmente studiata dal metodo di approssimazione lineare. Sia:

$$\begin{aligned} v_t &= D\Delta v + Av && \text{in } \Omega \times (0, \infty), \\ \frac{\partial v}{\partial \nu} &= 0 && \text{su } \partial\Omega \times (0, \infty), \\ v(x, 0) &= v_0(x) && \text{in } \Omega \end{aligned} \quad (1.3)$$

il sistema linearizzato di (1.2) per $u = 0$, dove $A = f'(0)$ è la matrice Jacobiana di f in 0. Allora:

- $u = 0$ è asintoticamente stabile per (1.2) se $v = 0$ è asintoticamente stabile per (1.3); vale a dire, $\|v(x, t)\| \leq K \exp(-\alpha t) \|v_0(x)\|$ per certi $K, \alpha > 0$ e tutti $t > 0$.
- $u = 0$ è instabile se esiste un k tale che $A - \lambda_k D$ abbia un autovalore con parte reale positiva, dove $0 = \lambda_0 \leq \lambda_1 \leq \dots \leq \lambda_k \leq \dots$ sono gli autovalori del Laplaciano negativo in Ω con le condizioni al contorno di Neumann.

I risultati discussi in seguito sono contenuti in [3].

Al centro dell'analisi di stabilità ci sono i seguenti requisiti sulla matrice A . Assumiamo che A sia stabile (vedasi definizione sotto)

- Bisogna trovare condizioni necessarie e sufficiente affinché $A - D$ sia stabile per tutti i $D = \text{diag}(d_1, \dots, d_n)$ con $d_i \geq 0$.
- Assumiamo che D sia data; bisogna trovare condizioni necessarie e sufficienti affinché $s(A - \lambda D) \leq -\delta$ per un certo $\delta > 0$ che sia uniforme per tutti i $\lambda \geq 0$ (dove $s(B)$ denota il massimo della parte reale di tutti gli autovalori della matrice B).

Per rispondere al primo problema daremo delle condizioni affinché la diffusion-driven instability si verifichi, mentre per il secondo problema forniremo un modo per dimostrare la stabilità di uno stato stazionario costante per i sistemi di reazione-diffusione.

Andiamo dunque a elencare i risultati di stabilità e instabilità per le matrici.

Diremo che una matrice è stabile se $s(A) < 0$ e instabile se $s(A) > 0$.

Da qui in avanti denoteremo con I_k l'insieme:

$$I_k = \{(i_1, i_2, \dots, i_k) | 1 \leq i_1 < i_2 < \dots < i_k \leq n\}$$

con $I_0 = \phi$. Inoltre per ogni $J = (i_1, i_2, \dots, i_k) \in I_k$, denotiamo con $P_J(A)$ la principale sottomatrice $k \times k$ di A e definiamo $P_\phi(A) = 1$.

Sia $D = \text{diag}(d_1, \dots, d_n)$. Diremo che $D \geq 0$ se $d_i \geq 0$ per ogni $1 \leq i \leq n$. Sia, dunque, $D \geq 0$ e sia $d_J = \prod_{j \in J} d_j$ per $J \in I_k$ e sia $d_\phi = 1$. Sia $J' = \{1, 2, \dots, n\} \setminus J$ per $J \in I_k$. Il determinante $\det(A - D)$ può essere espresso come un polinomio di d_j come segue:

$$\begin{aligned} \det(A - D) &= \sum_{k=0}^n (-1)^k \sum_{J \in I_k} \det(P_{J'}(A)) d_J \\ &= \det(A) + \sum_{k=1}^{n-1} (-1)^k \sum_{J \in I_k} \det(P_{J'}(A)) d_J + (-1)^n \prod_{j=1}^n d_j \end{aligned} \quad (1.4)$$

Se $D = \lambda I_{n \times n}$ allora (1.4) è il polinomio caratteristico di A . Sia " \wedge " il prodotto esterno in \mathbb{R}^n . Rispetto alla base canonica nello spazio del secondo prodotto esterno $\wedge^2 \mathbb{R}^n$, la seconda matrice additiva composta $A^{[2]}$ di A rappresenta l'operatore lineare in $\wedge^2 \mathbb{R}^n$ definita da:

$$A^{[2]}(u_1 \wedge u_2) = Au_1 \wedge u_2 + u_1 \wedge Au_2$$

per elementi scomponibili $u_1 \wedge u_2$. $A^{[2]}$ è una matrice $\binom{n}{2} \times \binom{n}{2}$. I casi che ci interessano ai fini dei modelli che verranno studiati in seguito sono quelli in cui $n = 2$ ed $n = 3$. Per $n = 2$ la seconda matrice additiva composta della matrice $A = (a_{ij})$ è:

$$a_{11} + a_{22},$$

mentre per $n = 3$ la seconda matrice additiva della matrice A è:

$$\begin{pmatrix} a_{11} + a_{22} & a_{23} & -a_{13} \\ a_{32} & a_{11} + a_{33} & a_{12} \\ -a_{31} & a_{21} & a_{22} + a_{33} \end{pmatrix}.$$

Inoltre una proprietà spettrale di $A^{[2]}$ che si utilizzerà nelle dimostrazioni di alcuni teoremi è che:

Osservazione 1.2.2. Se $\sigma(A) = \{\lambda_i | i = 1, \dots, n\}$, allora $\sigma(A^{[2]}) = \{\lambda_{i_1} + \lambda_{i_2} | 1 \leq i_1 < i_2 \leq n\}$.

Diamo ora la definizione di misura di Lozinski ed alcune sue proprietà che utilizzeremo nei modelli a seguire.

Definizione 1.2.2. Sia $|\bullet|$ la norma di un vettore in \mathbb{R}^n e l'operatore norma che induce in $\mathbb{M}_n(\mathbb{R})$. La misura di Lozinski μ su $\mathbb{M}_n(\mathbb{R})$ rispetto alla norma $|\bullet|$ è definita da:

$$\mu(A) = \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{|I + hA| - 1}{h}$$

per $A \in \mathbb{M}_n(\mathbb{R})$.

La misura di Lozinski soddisfa le proprietà standard di misura. In particolare:

Osservazione 1.2.3. Per ogni matrice quadrata A e B valgono [9]:

1. $\mu(\alpha A) = \alpha \mu(A)$
2. $\mu(A) \leq |A|$
3. $\mu(A + B) \leq \mu(A) + \mu(B)$

Dimostrazione. 1. Possiamo scrivere:

$$\begin{aligned}\mu(\alpha A) &= \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{|I + h(\alpha A)| - 1}{h} \\ &= \alpha \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{|I + (\alpha h)A| - 1}{\alpha h} = \alpha \mu(A).\end{aligned}$$

2. Per la disuguaglianza triangolare rispetto a $|\bullet|$ si ha:

$$\begin{aligned}\mu(A) &= \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{|I + hA| - 1}{h} \\ &\leq \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{|I| + |hA| - 1}{h} = |A|\end{aligned}$$

3. Si ha:

$$\begin{aligned}\frac{|I + h(A + B)| - 1}{h} &= \frac{|\frac{1}{2}I + hA + \frac{1}{2}I + hB| - \frac{1}{2} - \frac{1}{2}}{h} \\ &\leq \frac{|\frac{1}{2}I + hA| - \frac{1}{2}}{h} + \frac{|\frac{1}{2}I + hB| - \frac{1}{2}}{h} \\ &= \frac{|I + 2hA| - 1}{2h} + \frac{|I + 2hB| - 1}{2h}\end{aligned}$$

e il risultato si ottiene passando al limite per $h \rightarrow 0^+$.

□

La misura di Lozinski di $A = (a_{ij})$ rispetto alle tre norme comuni $|x|_\infty = \sup_i |x_i|$, $|x|_1 = \sum_i |x_i|$, e $|x|_2 = (\sum_i |x_i|^2)^{1/2}$ sono, rispettivamente:

$$\begin{aligned}\mu_\infty(A) &= \sup_i \left(\operatorname{Re} a_{ii} + \sum_{k, k \neq i} |a_{ik}| \right), \\ \mu_1(A) &= \sup_k \left(\operatorname{Re} a_{kk} + \sum_{i, i \neq k} |a_{ik}| \right), \quad \text{e} \\ \mu_2(A) &= s \left(\frac{A + A^T}{2} \right).\end{aligned} \tag{1.5}$$

Vediamo dunque due utili lemmi e un teorema che utilizzeremo in seguito.

Lemma 1.2.3. Sia μ una misura di Lozinski. Allora $s(A) \leq \mu(A) \leq |A|$.

Sia ora $P \in \mathbb{M}_n(\mathbb{R})$ invertibile e sia $|\bullet|$ una norma in \mathbb{R}^n . Definiamo una nuova norma $|\bullet|_P$ in \mathbb{R}^n data da $|x|_P = |Px|$ e si denoti la misura di Lozinski rispetto a $|\bullet|$ e $|\bullet|_P$ con μ e μ_P rispettivamente.

Lemma 1.2.4. Sia $P \in \mathbb{M}_n(\mathbb{R})$ invertibile. Allora:

$$\mu_P(A) = \mu(PAP^{-1}).$$

Teorema 1.2.5. Sia $A \in \mathbb{M}_n(\mathbb{R})$. Allora A è stabile se e solo se $s(A^{[2]}) < 0$ e $(-1)^n \det(A) > 0$.

Dimostrazione. Dalle proprietà spettrali di $A^{[2]}$, la condizione $s(A^{[2]}) < 0$ implica che al massimo un autovalore di A possa avere parte reale non negativa, poiché $\operatorname{Re} \lambda_i + \operatorname{Re} \lambda_j < 0$, con $i \neq j$. Possiamo assumere che tutti gli autovalori siano reali. Allora è semplice che l'esistenza di uno ed un solo autovalore non negativo è preclusa dalla condizione $(-1)^n \det(A) > 0$ dal momento che $\det(A) = \prod_{i=1}^n \lambda_i$. \square

Iniziamo a vedere quindi i risultati sulle matrici perturbate.

Teorema 1.2.6. Assumiamo che A sia stabile e che A soddisfi $(-1)^k \det(P_J(A)) < 0$ per un certo $1 \leq k \leq n$ e $J \in I_k$. Allora esiste $D \geq 0$ tale che $A - D$ sia instabile.

Dimostrazione. È sufficiente mostrare l'esistenza di $D \geq 0$ tale che

$$(-1)^n \det(A - D) < 0$$

Si sceglie D tale che $d_i = 0$ per $i \in J$ e $d_i = d > 0$ per $i \in J'$. Allora $(-1)^n \det(A - D) = (-1)^n \det(A) + (-1)^k \det(P_J(A)) d^{n-k}$. Dal momento che $(-1)^n \det(A) > 0$ per il teorema (1.2.6) e che $(-1)^k \det(P_J(A)) < 0$ per ipotesi, allora $(-1)^n \det(A - D) < 0$ se d è sufficientemente grande. \square

Definizione 1.2.7 (Condizione dei minori). Una matrice si dice che soddisfa la condizione dei minori se $(-1)^k \det(P_J(A)) \geq 0$ per ogni $J \in I_k$ e $1 \leq k \leq n$. La condizione sui minori si dice essere stretta se la disuguaglianza è stretta.

Enunciamo ora il criterio di Routh-Hurwitz che ci servirà per dimostrare il prossimo teorema.

Teorema 1.2.8 (Criterio di Routh-Hurwitz). Dato il polinomio:

$$P(\lambda) = \lambda^n + a_1 \lambda^{n-1} + \dots + a_{n-1} \lambda + a_n$$

con $a_i \in \mathbb{R}$ per $i = 1, \dots, n$ definiamo le n matrici di Hurwitz

$$H_1 = (a_1), H_2 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{pmatrix}, H_3 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ a_5 & a_4 & a_3 \end{pmatrix},$$

$$H_n = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & \dots & 0 \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & a_n \end{pmatrix},$$

dove $a_j = 0$ se $j > n$. Tutte le radici del polinomio $P(\lambda)$ sono negative o hanno parte reale negativa se e solo se i determinanti di tutte le matrici di Hurwitz sono positivi, ovvero

$$\det H_j > 0, \quad j = 1, 2, \dots, n.$$

Osservazione 1.2.4. Se $n = 2$ per il criterio di Routh-Hurwitz le radici del polinomio sono negative o hanno parte reale negativa se e solo se $\det H_1 = a_1 > 0$ e

$$\det H_2 = \det \begin{pmatrix} a_1 & 1 \\ 0 & a_2 \end{pmatrix} = a_1 a_2 > 0,$$

ovvero $a_1 > 0$ e $a_2 > 0$. Se $n = 3$ le radici del polinomio caratteristico sono negative o hanno parte reale negativa se e solo se:

$$\det H_1 = a_1 > 0, \quad \det H_2 = a_1 a_2 > 0 \quad \text{e} \quad \det H_3 = \det \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ 0 & 0 & a_3 \end{pmatrix} = a_1 a_2 a_3 - a_3^2,$$

ovvero $a_1 > 0$, $a_3 > 0$ e $a_1 a_2 > a_3$.

Teorema 1.2.9. Assumiamo che $n \leq 3$ e A sia stabile. Allora $A - D$ è stabile per ogni $D \geq 0$ se e solo se A soddisfa la condizione dei minori.

Dimostrazione. La condizione necessaria segue dal teorema (1.2.6). Per dimostrare la condizione sufficiente si utilizza la condizione di Routh-Hurwitz per la stabilità delle matrici. Per $n = 1$ la dimostrazione è ovvia. Esaminiamo invece separatamente il caso $n = 2$ ed $n = 3$. Per $n = 2$, dal momento che A è stabile, allora $A = (a_{ij})_{2 \times 2}$ soddisfa il criterio di Routh-Hurwitz e in particolare:

1. $-a_{11} - a_{22} > 0$
2. $a_{11} a_{22} - a_{12} a_{21} > 0$

Per ipotesi inoltre A soddisfa la condizione dei minori e quindi in particolare avremo che $a_{11} < 0$, $a_{22} < 0$, oltre di nuovo alla seconda condizione di Routh-Hurwitz. Consideriamo quindi la matrice perturbata $A - D$:

$$A - D = \begin{pmatrix} a_{11} - d_1 & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} - d_2 \end{pmatrix}$$

e verifichiamo che anche questa soddisfa il criterio di Routh-Hurwitz. Calcolando infatti il polinomio caratteristico e calcolandosi il determinante della matrice di Routh-Hurwitz si ha che:

$$(-a_{11} - a_{22} + d_1 + d_2)(a_{11} a_{22} - a_{21} a_{12} - d_2 a_{11} - d_1 a_{22} + d_1 d_2) > 0$$

poiché è un prodotto costituito solo da termini positivi per le ipotesi di Routh-Hurwitz su A e per la condizione sui minori su A .

Verifichiamo che è vero anche per $n = 3$. Il procedimento è analogo a quello di prima ma questa volta la matrice sarà $A = (a_{ij})_{3 \times 3}$. Per il criterio di Routh-Hurwitz si ha che A è stabile se e solo se:

$$\operatorname{tr}(A) < 0, \quad \det(A) < 0, \quad \text{e} \quad \operatorname{tr}(A)b_2 < \det(A) \quad (1.6)$$

dove b_2 rappresenta la somma di tutti i minori principali 2×2 di A . Assumiamo quindi che A soddisfi la condizione dei minori. Vogliamo mostrare che $A - D$ soddisfi il criterio di Routh-Hurwitz per un arbitrario $D \geq 0$. Innanzitutto, $\operatorname{tr}(A - D) = \operatorname{tr}(A) - \operatorname{tr}(D) < 0$ dal momento che $\operatorname{tr}(A) < 0$ e $D \geq 0$. Segue da (1.4) e dalla condizione dei minori che $\det(A - D) < 0$. Rimane da verificare che $\operatorname{tr}(A - D)\bar{b}_2 < \det(A - D)$, dove \bar{b}_2 è la somma di tutti i principali minori di $A - D$. Più in specifico,

$$A - D = \begin{pmatrix} a_{11} - d_1 & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} - d_2 & a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} - d_3 \end{pmatrix}$$

e

$$\begin{aligned} \bar{b}_2 &= \begin{vmatrix} a_{11} - d_1 & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} - d_2 \end{vmatrix} + \begin{vmatrix} a_{11} - d_1 & a_{13} \\ a_{31} & a_{33} - d_3 \end{vmatrix} + \begin{vmatrix} a_{22} - d_2 & a_{23} \\ a_{32} & a_{33} - d_3 \end{vmatrix} \\ &= \begin{vmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{vmatrix} - a_{11}d_2 - a_{22}d_1 + d_1d_2 \\ &\quad + \begin{vmatrix} a_{11} & a_{13} \\ a_{31} & a_{33} \end{vmatrix} - a_{11}d_3 - a_{33}d_1 + d_1d_3 \\ &\quad + \begin{vmatrix} a_{22} & a_{23} \\ a_{32} & a_{33} \end{vmatrix} - a_{22}d_3 - a_{33}d_2 + d_2d_3. \end{aligned} \quad (1.7)$$

Dunque

$$\begin{aligned} \operatorname{tr}(A - D)\bar{b}_2 &= (a_{11} + a_{22} + a_{33} - d_1 - d_2 - d_3)\bar{b}_2 \\ &= (\operatorname{tr}(A) - d_1 - d_2 - d_3)(b_2 - a_{11}d_2 - a_{22}d_1 + d_1d_2 \\ &\quad - a_{11}d_3 - a_{33}d_1 + d_1d_3 - a_{22}d_3 - a_{33}d_2 + d_2d_3) \end{aligned} \quad (1.8)$$

e

$$\begin{aligned} \det(A - D) &= \\ \det(A) - \left(\begin{vmatrix} a_{22} & a_{23} \\ a_{32} & a_{33} \end{vmatrix} d_1 + \begin{vmatrix} a_{11} & a_{13} \\ a_{31} & a_{33} \end{vmatrix} d_2 + \begin{vmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{vmatrix} d_3 \right) & \quad (1.9) \\ + a_{33}d_1d_2 + a_{22}d_1d_3 + a_{11}d_2d_3 - d_1d_2d_3. & \end{aligned}$$

Da (1.6), $\det(A)$ domina $\operatorname{tr}(A)b_2$, e tutti i termini rimanenti in (1.9) compaiono in (1.8). Si può verificare, usando la condizione dei minori, che tutti i termini (1.8) sono non positivi. Perciò $\operatorname{tr}(A - D)\bar{b}_2 < \det(A - D)$ e quindi $A - D$ è stabile. \square

Diamo due ulteriori definizioni che ci torneranno utili in seguito.

Definizione 1.2.10. Una misura di Lozinski μ si dice ammissibile se $\mu(-D) \leq 0$ per ogni diagonale $D \geq 0$.

Definizione 1.2.11. Una matrice $n \times n$ si dice fortemente stabile se:

$$(-1)^n \det(A) > 0 \quad e \quad \mu(A^{[2]}) < 0$$

per una certa misura di Lozinski ammissibile μ su $\mathbb{M}_N(R)$, $N = \binom{n}{2}$.

Teorema 1.2.12. Si assuma che A sia fortemente stabile. Allora $A - D$ è fortemente stabile per ogni $D \geq 0$ se e solo se A soddisfa la condizione dei minori.

Dimostrazione. La condizione necessaria segue dal teorema (1.2.6). Per la condizione sufficiente, $(-1)^n \det(A) > 0$ e la condizione dei minori implica $(-1)^n \det(A - D) > 0$. Inoltre, $\mu((A - D)^{[2]}) = \mu(A^{[2]} - D^{[2]}) \leq \mu(A^{[2]}) + \mu(-D^{[2]}) \leq \mu(A^{[2]}) < 0$, dall'ammissibilità di μ . Di conseguenza, per il teorema (1.2.5) $A - D$ è fortemente stabile. \square

A questo punto, per una data $D \geq 0$, studiamo le condizioni che assicurano che $s(A - \lambda D) \leq -\delta < 0$ per un certo $\delta > 0$ che sia uniforme per ogni $\lambda \geq 0$.

Teorema 1.2.13. Sia data $D > 0$. Allora $s(A - \lambda D) \leq -\delta < 0$ per ogni $\lambda \geq 0$ se e solo se $A - \lambda D$ è stabile per ogni $\lambda \geq 0$.

Dimostrazione. Per la dimostrazione del teorema si rimanda a [4] \square

Il teorema che verrà enunciato di seguito è una generalizzazione del teorema (1.2.13). Sia $D \geq 0$ data; senza perdita di generalità, assumiamo che

$$D = \begin{pmatrix} \bar{D} & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \quad (1.10)$$

dove \bar{D} è diagonale con elementi positivi. Scriviamo A nella corrispondente forma a blocchi

$$A = \begin{pmatrix} A_1 & A_2 \\ A_3 & A_4 \end{pmatrix}, \quad (1.11)$$

dove A_1 ha le stesse dimensioni di \bar{D} .

Teorema 1.2.14. Sia $D \geq 0$ data come in (1.10). Allora $s(A - \lambda D) \leq -\delta < 0$ per ogni $\lambda \geq 0$ se e solo se $A - \lambda D$ è stabile per ogni $\lambda \geq 0$ e A_4 è stabile.

Dimostrazione. Per la condizione sufficiente si rimanda a [4]. Per mostrare la condizione necessaria, abbiamo bisogno di verificare che A_4 sia stabile. Osserviamo che, se $\lambda > 0$:

$$\begin{aligned} A - \lambda D &= \begin{bmatrix} A_1 - \lambda \bar{D} & A_2 \\ A_3 & A_4 \end{bmatrix} \approx \begin{bmatrix} A_1 - \lambda \bar{D} & \lambda A_2 \\ \frac{A_3}{\lambda} & A_4 \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} A_1 - \lambda \bar{D} & \lambda A_2 \\ 0 & A_4 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ \frac{A_3}{\lambda} & 0 \end{bmatrix}, \end{aligned} \quad (1.12)$$

dove \approx denota la similarità tra matrice. Dal momento che gli autovalori di una matrice dipendono in maniera continua dai valori di tale matrice, le relazioni (1.12) e $s(A - \lambda D) \leq -\delta < 0$ implicano la stabilità di:

$$\begin{pmatrix} A - \lambda \bar{D} & \lambda A_2 \\ 0 & A_4 \end{pmatrix}$$

quando λ è sufficientemente grande, e quindi quella di A_4 □

Teorema 1.2.15. Si assuma che valga una delle seguenti condizioni

1. $n \leq 3$ e A sia stabile
2. A è fortemente stabile

Allora $s(A - \lambda D) \leq -\delta$ per un certo $\delta > 0$ che è uniforme per ogni $D \geq 0$, $\lambda \geq 0$ se e solo se A soddisfa la condizione dei minori stretta.

Dimostrazione. Si assuma che A soddisfi la condizione dei minori stretta. Allora, per continuità, anche $A + \delta I_{n \times n}$ soddisfa la condizione di minori stretta per un $\delta > 0$ sufficientemente piccolo. Se A è fortemente stabile, allora $\mu(A^{[2]}) < 0$ per un μ ammissibile, e così $\mu((A + \delta I_{n \times n})^{[2]}) = \mu(A^{[2]} + \delta I_{n \times n}^{[2]}) \leq \mu(A^{[2]}) + 2\delta < 0$ se δ è sufficientemente piccolo; vale a dire che $A + \delta I_{n \times n}$ è anche fortemente stabile. Perciò, sotto le assunzioni (1) o (2) e rispettivamente dai teoremi (1.2.6) o (1.2.9), $A + \delta I_{n \times n} - D$ è stabile per ogni $D \geq 0$. Quindi $s(A - \lambda D) \leq -\delta$ per un certo $\delta > 0$ che sia uniforme per ogni $D \geq 0$ e $\lambda \geq 0$. □

Supponiamo che valgano sia (a) sia (b) nel teorema (1.2.15). Se in aggiunta A soddisfa la condizione dei minori stretti, allora esiste $\delta > 0$ tale che $s(A - \lambda D) \leq -\delta$ per ogni $D \geq 0$, $\lambda \geq 0$ dal teorema (1.2.15). Inoltre dal teorema (1.2.14) tutte le principali sottomatrici di A devono essere stabili. D'altra parte, se A e tutte le sue principali sottomatrici sono stabili, allora A soddisfa la condizione stretta dei minori. Arriviamo così al seguente teorema

Teorema 1.2.16. Supponiamo che valgano entrambe le condizioni (1) e (2) del teorema (1.2.15). Allora tutte le principali sottomatrici di A sono stabili se e solo se A soddisfa la condizione stretta dei minori.

Questo teorema verrà ampiamente utilizzato nel seguito per studiare la stabilità dei due modelli che verranno introdotti.

1.3 Stabilità e instabilità nei sistemi di reazione-diffusione

Sia $\|\bullet\|$ la norma infinito nello spazio $C(\Omega; \mathbb{R}^n)$ delle funzioni continue. Una soluzione stazionaria $\bar{u}(x)$ per il sistema di reazione-diffusione (1.2) è stabile se, per ogni $\epsilon > 0$, esiste un $\delta > 0$ tale che $\|u(0, x) - \bar{u}(x)\| < \delta$ implica $\|u(t, x) - \bar{u}(x)\| < \epsilon$ per ogni $t \geq 0$. La soluzione $\bar{u}(x)$ si dice essere asintoticamente stabile se è stabile ed esiste $\delta > 0$ tale che $\|u(0, x) - \bar{u}(x)\| < \delta$ implica che $\|u(t, x) - \bar{u}(x)\| \rightarrow 0$ per $t \rightarrow \infty$. Diremo che $\bar{u}(x)$ è instabile se non è stabile. Supponiamo che la matrice Jacobiana $A = f'(0)$ sia stabile. Allora $u = 0$ è un punto di equilibrio localmente asintoticamente stabile per il sistema (1.1). Studiamo la stabilità dello stato stazionario costante $u = 0$ del sistema di diffusione (1.2) attraverso il sistema linearizzato (1.3).

Sia $\{\phi_k(x)\}$ la base ortonormale di $C(\Omega; \mathbb{R})$ formata da tutte le autofunzioni di:

$$\begin{aligned} -\Delta w &= \lambda w & \text{in } \Omega \\ \frac{\partial w}{\partial \nu} &= 0 & \text{su } \partial\Omega \end{aligned} \quad (1.13)$$

Siano $0 = \lambda_0 \leq \lambda_1 \leq \dots \leq \lambda_k \leq \dots$ gli autovalori corrispondenti. Una funzione $v_0 \in C(\Omega; \mathbb{R}^n)$ ha la seguente trasformata di Fourier :

$$v_0(x) = \sum_{k=0}^{\infty} \psi_k \phi_k(x) \quad (1.14)$$

dove $\psi_k \in \mathbb{R}^n$ sono i coefficienti di Fourier. Sia $T_k(t)$ la soluzione del problema con dato iniziale del sistema lineare di equazioni ordinarie in \mathbb{R}^n

$$\begin{aligned} T'_k(t) &= (A - \lambda_k D)T_k(t) & t > 0 \\ T_k(0) &= \psi_k \end{aligned} \quad (1.15)$$

Allora la soluzione $v(t, x)$ per il sistema di diffusione (1.3) può essere espresso da:

$$v(t, x) = \sum_{k=0}^{\infty} T_k(t) \phi_k(x) \quad (1.16)$$

Utilizzando quindi (1.16) e il teorema (1.2.6), si arriva al seguente risultato sull'instabilità:

Teorema 1.3.1. Supponiamo che $A = f'(0)$ sia stabile. Allora lo stato stazionario $u = 0$ di (1.2) è instabile per una certa matrice di diffusione $D \geq 0$ se A non soddisfa la condizione dei minori.

Dimostrazione. Supponiamo che A non soddisfi la condizione dei minori. Allora $A - \lambda_k D$ è instabile per una certa $D \geq 0$ e un autovalore $\lambda_k > 0$ di (1.13), per il teorema (1.2.6). Sia $v_0(x) = \psi_k \phi_k(x)$, dove ψ_k e ϕ_k sono dati in (1.13)-(1.16). Allora $v(t, x) = T_k(t) \phi_k(x)$ è la soluzione al sistema linearizzato (1.3) ed espone esponenzialmente per $t \rightarrow \infty$. Perciò, $u = 0$ è instabile dall'approssimazione lineare. \square

Da un punto di vista applicativo, il teorema (1.3.1) fornisce un semplice e sistematico modo per rilevare l'occorrenza dell'instabilità "diffusion-driven" in un generale sistema di diffusione (1.2). Le regioni per le matrici di diffusione che danno origine all'instabilità possono essere trovate così: $A - \lambda_k D$, per un certo λ_k , ha un autovalore con parte reale positiva. Lo sviluppo (1.16) e i risultati derivati nella sezione precedente possono essere usati per provare la stabilità di uno stato stazionario. Sia $D \geq 0$ data e si assuma che D sia scritta come in (1.10). Inoltre decomponiamo $A = f'(0)$ come in (1.11).

Teorema 1.3.2. Assumiamo che:

1. $n \leq 3$ e $A = f'(0)$ sia stabile oppure
2. A è fortemente stabile

Allora lo stato stazionario $u = 0$ soluzione di (1.2) è asintoticamente stabile se A soddisfa la condizione dei minori e A_4 è stabile, dove A_4 è data in (1.11).

Dimostrazione. Assumiamo che valgano entrambi le condizioni. Allora dal teorema (1.2.9) e il teorema (1.2.12), rispettivamente, $A - \lambda D$ è stabile per ogni $\lambda \geq 0$. Questo, insieme con la stabilità di A_4 , implica che $s(A - \lambda_k D) \leq -\delta < 0$ per ogni autovalore λ_k di (1.13) dal teorema (1.2.14). Dunque, $\|v(t, x)\| \leq K \exp(-\delta t) \|v(0, x)\|$ per un certo $K, \delta > 0$ e per ogni $t > 0$. Questo implica la stabilità asintotica della soluzione zero di (1.2), e quindi quella dello stato stazionario $u = 0$ di (1.1). \square

In molte applicazioni, è necessario investigare se $u = 0$ rimane stabile rispetto a tutte le matrici diagonali di diffusione D . Supponiamo che siano considerate solo le D positive. Allora dal teorema (1.3.2), $u = 0$ è asintoticamente stabile rispetto a tutte le $D > 0$ se A soddisfa la condizione dei minori. D'altra parte, se sono permesse tutte le D non negative, è richiesta una condizione più forte per assicurare la stabilità di $u = 0$. Abbiamo quindi il seguente risultato.

Teorema 1.3.3. Supponiamo che valgano entrambe le condizioni (1) e (2) del teorema (1.3.2).

1. Se A soddisfa la condizione dei minori, allora lo stato stazionario $u = 0$ di (1.1) è asintoticamente stabile per tutte le matrici di diffusione $D > 0$.
2. Se A soddisfa la condizione dei minori stretta, allora $u = 0$ è asintoticamente stabile per ogni $D \geq 0$.

Dimostrazione. Il primo punto segue direttamente dal teorema (1.3.2). Dalla dimostrazione del teorema (1.3.2), $u = 0$ è asintoticamente stabile se $A - \lambda D \leq -\delta$ per un certo $\delta > 0$ che è uniforme per ogni $\lambda \geq 0$. Dal teorema (1.2.15), δ può essere scelto indipendente da $D \geq 0$ se la vale la condizione dei minori stretti. Questo prova il secondo punto e quindi il teorema. \square

Capitolo 2

Modello SEIR

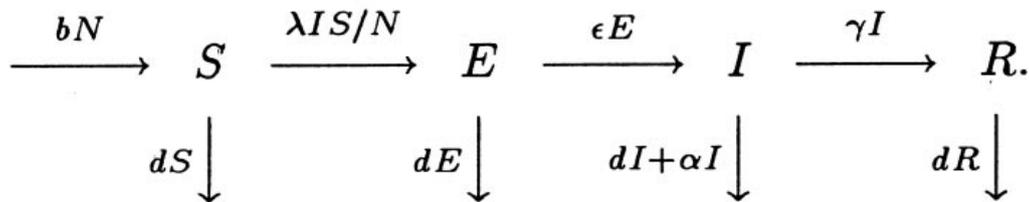
2.1 Introduzione al modello SEIR e studio del punto di equilibrio

Gli studi di modelli epidemiologici che incorporano le morti a causa della malattia e la variazione della popolazione totale sono diventate una delle importanti aree nella teoria matematica dell'epidemiologia. La maggior parte delle ricerche in letteratura su questi tipi di modelli assumono che l'incubazione della malattia sia trascurabile in modo che, una volta infettati, ogni individuo suscettibile (nella classe S) istantaneamente diventi contagioso (nella classe I) e dopo guarisca (nella classe R) con una permanente o temporanea immunità acquisita. Un modello comportamentale basato su queste assunzioni è abitualmente chiamato SIR o SIRS model. Ma molte malattie si incubano nell'individuo per un periodo di tempo prima che esso diventi contagioso. Modelli più generali del tipo SIR o SIRS hanno bisogno di essere studiati per investigare sul ruolo dell'incubazione nella trasmissione della malattia. Usando un approccio comportamentale, si può assumere che gli individui suscettibili prima passino per un periodo latente (nella classe E) dopo l'infezione, prima di diventare contagiosi. I modelli risultanti sono del tipo SEIR o SEIRS, rispettivamente, dipendente dal fatto che l'immunità acquisita sia permanente o no.

Si assuma che la popolazione abbia una distribuzione spaziale omogenea e che l'unione degli individui segua la legge dell'azione di massa. Più specificamente, si assuma che la densità locale della popolazione totale sia costante anche se la misura della popolazione totale $N(t) = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$ possa variare con il tempo. Qui $S(t)$, $E(t)$, $I(t)$ ed $R(t)$ denotano le misure delle classi S , E , I ed R ad ogni tempo t , rispettivamente. Il tasso di contatto pro capite λ , che rappresenta il numero medio di contatti effettivi con altri

individui per unità di tempo, è dunque una costante. La frazione $I(t)/N(t)$ di questi contatti è con individui contagiosi e così il numero medio di contatti rilevanti con individui della classe dei contagiosi è $\lambda I(t)/N(t)$. Il numero totale di nuove infezioni al tempo t è dato da $\lambda S(t)/N(t)$. Assumiamo che gli individui guariti acquisiscano un'immunità permanente e quindi non possano più diventare suscettibili. Questa è un'assunzione fatta con lo scopo di ridurre la complessità dell'analisi matematica, ma ciò nonostante è un'approssimazione plausibile nel caso di molte infezioni virali come il morbillo, il vaiolo o la rosolia.

Entriamo quindi più nel dettaglio del modello. La somma delle classi $E(t) + I(t)$ rappresenta la popolazione totale infettata. Le nostre assunzioni sul trasferimento dinamico della malattia sono illustrate nel seguente diagramma:



Il parametro $b > 0$ è il tasso di natalità e $d > 0$ è quello di morte naturale. Si assume che tutti i neonati siano suscettibili e la trasmissione verticale può essere trascurata. Il parametro α è il tasso per la morte dalla malattia, γ è il tasso di guarigione e ϵ è quello al quale gli individui esposti diventano contagiosi e quindi $1/\epsilon$ è il periodo latente significativo. Assumiamo che gli individui guariti acquisiscano un'immunità permanente; non c'è trasferimento dalla classe R indietro alla classe S . La forza dell'infezione è $\lambda I/N$, dove λ è l'effettivo tasso contatto pro capite degli individui contagiosi e $\lambda IS/N$ è il tasso di incidenza. Nel limite per $\epsilon \rightarrow \infty$, o equivalentemente, quando il periodo latente $1/\epsilon \rightarrow 0$, il modello SEIR diventa un modello SIR.

Le seguenti equazioni differenziale sono derivate utilizzando le assunzioni di base e usando il diagramma di trasferimento:

$$\begin{aligned}
 S' &= bN - dS - \lambda IS/N \\
 E' &= \lambda IS/N - (\epsilon + d)E \\
 I' &= \epsilon E - (\gamma + \alpha + d)I \\
 R' &= \gamma I - dR
 \end{aligned} \tag{2.1}$$

La misura della popolazione totale $N(t)$ può essere determinata da $N(t) = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$ o dalla seguente equazione differenziale

$$N' = (b - d)N - \alpha I \tag{2.2}$$

che si deriva sommando le equazioni in (2.1). Siano $s = S/N$, $e = E/N$, $i = I/N$ e $r = R/N$ le frazioni nella popolazioni delle classi S , E , I ed R rispettivamente. È facile verificare che s, e, i ed r soddisfano il sistema di equazioni differenziali:

$$\begin{aligned} s' &= b - bs - \lambda is + \alpha is \\ e' &= \lambda is - (\epsilon + b)e + \alpha ie \\ i' &= \epsilon e - (\gamma + \alpha + b)i + \alpha i^2 \\ r' &= \gamma i - br + \alpha ir \end{aligned} \tag{2.3}$$

soggette alla restrizione $s + e + i + r = 1$. Si noti che la popolazione totale $N(t)$ non appare in (2.3); questo è un diretto risultato dell'omogeneità del sistema (2.1). Si può anche osservare che la variabile r non appare nelle prime tre equazioni di (2.3). Questo ci permette di studiare il sottosistema:

$$\begin{aligned} s' &= b - bs - \lambda is + \alpha is \\ e' &= \lambda is - (\epsilon + b)e + \alpha ie \\ i' &= \epsilon e - (\gamma + \alpha + b)i + \alpha i^2 \end{aligned} \tag{2.4}$$

e determinare r da $r = 1 - s - e - i$ o da

$$r' = \gamma i - br + \alpha ir$$

Dalle considerazioni biologiche, studiamo (2.4) nell'insieme chiuso:

$$\Gamma = \{(s, e, i) \in \mathbb{R}_+^3 \mid 0 \leq s + e + i \leq 1\} \tag{2.5}$$

dove \mathbb{R}_+^3 denota il cono non negativo di \mathbb{R}^3 . Si può verificare che Γ è positivamente invariante rispetto al sistema (2.4). Denotiamo con $\partial\Gamma$ e $\overset{\circ}{\Gamma}$ rispettivamente la frontiera e la parte interna di Γ in \mathbb{R}^3 . Il punto $P_0 = (1, 0, 0) \in \Gamma$ è il punto di equilibrio degli individui non malati di (2.4) ed esiste per tutti i valori non negativi dei suoi parametri. È interessante investigare l'esistenza, il numero e la stabilità dei punti di equilibrio in $\overset{\circ}{\Gamma}$, che corrisponde alla malattia endemica. Si nota inoltre che se $\lambda \leq \alpha$ allora $s'(t) \geq b - bs(t)$ da (2.4), questo implica che per $t \rightarrow \infty$ $s(t) \rightarrow 1$ e di conseguenza che sia $e(t)$ sia $i(t) \rightarrow 0$; nessun punto di equilibrio interno può esistere. Dal momento che consideriamo solo i punti di equilibrio interni, assumiamo $\lambda > \alpha$.

Per un possibile punto di equilibrio interno $P^* = (s^*, e^*, i^*) \in \Gamma$, le sue coordinate soddisfano:

$$\begin{aligned} b - bs - \lambda is + \alpha is &= 0 \\ \lambda is - (\epsilon + b)e + \alpha ie &= 0 \\ \epsilon e - (\gamma + \alpha + b)i + \alpha i^2 &= 0 \end{aligned} \quad (2.6)$$

e $s^* > 0$, $e^* > 0$ e $i^* > 0$. Sommando le equazioni di (2.6) si ottiene:

$$(b - \alpha i)(1 - s - e - i) = \gamma i$$

che implica che i^* si trovi nell'intervallo:

$$0 < i^* < \min\left\{1, \frac{b}{\alpha}\right\} \quad (2.7)$$

Risolvendo il sistema (2.6), si nota che i^* soddisfa:

$$f(i^*) = \sigma \quad (2.8)$$

dove

$$f(i) = \left(1 - \frac{\alpha}{\epsilon + b}i\right)\left(1 - \frac{\alpha}{\gamma + \alpha + b}i\right)\left(1 + \frac{\lambda - \alpha}{b}i\right) \quad (2.9)$$

e

$$\sigma = \frac{\lambda \epsilon}{(\epsilon + b)(\gamma + \alpha + b)}$$

. Inoltre, s^* ed e^* possono essere unicamente determinati da i^* da:

$$s^* = \frac{b}{b + \lambda i^* - \alpha i^*} \quad e \quad e^* = \frac{\gamma + \alpha + b - \alpha i^*}{\epsilon} i^*, \quad (2.10)$$

rispettivamente. Le tre radici di $f(i)$ sono:

$$i_1 = \frac{\epsilon + b}{\alpha}, \quad i_2 = \frac{\gamma + \alpha + b}{\alpha} \quad e \quad i_3 = -\frac{b}{\lambda - \alpha}$$

Tutte le radici si trovano al di fuori dell'intervallo $[0, b/\alpha]$ quando $\sigma > 1$. Inoltre, $f(0) = 1$ e $f(b/\alpha) = \sigma \frac{\alpha + \gamma}{\alpha} > 0$. Se $b > \alpha$, allora $f(1) \geq \sigma \frac{\gamma + b}{b} > 0$. Queste osservazioni conducono alla conclusione che se $\sigma > 1$, la retta $y = \sigma$ ha esattamente un'intersezione $(i^*, f(i^*))$ con il grafico $f(i)$ nell'intervallo $[0, b/\alpha]$ [Figura (2.1)] e che quindi soddisfa il sistema (2.7).

Siamo arrivati quindi al seguente risultato:

Teorema 2.1.1. Supponiamo che $\sigma > 1$. Allora il sistema (2.4) ha un unico punto di equilibrio interno $P^* = (s^*, e^*, i^*)$ e soddisfa le equazioni (2.8)-(2.10).

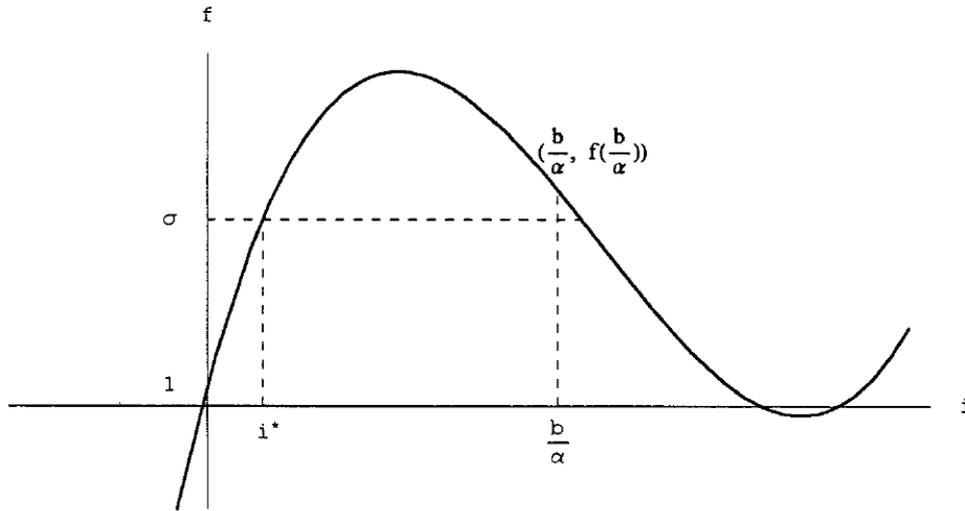


Figura 2.1: Esistenza ed unicità di i^* nell'intervallo $[0, \frac{b}{\alpha}]$

2.2 Stabilità asintotica locale del punto di equilibrio endemico P^*

Assumiamo sempre $\lambda > \alpha$, dal momento che consideriamo solo i punti di equilibrio in $\overset{\circ}{\Gamma}$. Consideriamo la matrice Jacobiana relativa a (2.4) nel punto $P = (s, e, i) \in \Gamma$:

$$J(P) = \begin{pmatrix} -b - \lambda i + \alpha i & 0 & -\lambda s + \alpha s \\ \lambda i & -(\epsilon + b) + \alpha i & \lambda s + \alpha e \\ 0 & \epsilon & -(\gamma + \alpha + b) + 2\alpha i \end{pmatrix} \quad (2.11)$$

Si vuole provare che la matrice $J(P^*)$ è stabile, vale a dire, che tutti i suoi autovalori hanno parte reale negativa. Questo si potrebbe verificare facilmente utilizzando le condizioni di Routh-Hurwitz. Il problema, però, sta nel fatto che non si conoscono esplicitamente le coordinate di P^* e quindi verificare le disuguaglianze nelle condizioni di Routh-Hurwitz per $J(P^*)$ è tecnicamente molto difficile. Sfrutteremo quindi il teorema (1.2.5) per mostrare che tutti gli autovalori sono negativi. Consideriamo infatti la matrice Jacobiana calcolata in P^* e mostriamo che valgono le due condizioni sufficienti del teorema

(1.2.5). Riscriviamo il sistema (2.6) nel seguente modo:

$$\begin{aligned}\frac{b}{s^*} &= b + \lambda i^* - \alpha i^* \\ \frac{\lambda i^* s^*}{e^*} &= (\epsilon + b) - \alpha i^* \\ \frac{\epsilon e^*}{i^*} &= \gamma + \alpha + b - \alpha i^*\end{aligned}\tag{2.12}$$

Andando a sostituire quindi i valori nella Jacobiana, otteniamo:

$$\begin{aligned}\det(J(P^*)) &= \begin{vmatrix} -\frac{b}{s^*} & 0 & \frac{bs^*-b}{i^*} \\ \lambda i^* & -\frac{\lambda i^* s^*}{e^*} & \lambda s^* + \alpha e^* \\ 0 & \epsilon & -\frac{\epsilon e^*}{i^*} + \alpha i^* \end{vmatrix} \\ &= -\lambda b \epsilon (1 - s^*) + \lambda b i^* \frac{\alpha i^*}{e^*} + \frac{b \alpha \epsilon e^*}{s^*} \\ &= -\lambda b \epsilon (1 - s^*) + \lambda b \epsilon i^* \frac{\alpha i^*}{\epsilon e^*} + \lambda b \epsilon e^* \frac{\alpha}{\lambda s^*} \\ &\leq -\lambda b \epsilon (1 - s^* - i^* - e^*) < 0,\end{aligned}$$

poiché da (2.12)

$$\begin{aligned}\frac{\epsilon e^*}{i^*} &= \gamma + \alpha + b - \alpha i^* > \alpha \\ \lambda s^* &= \frac{b - bs^*}{i^*} + \alpha > \alpha.\end{aligned}$$

La matrice $J^{[2]}(P)$ è:

$$\begin{pmatrix} -2b - \lambda i - \epsilon + 2\alpha i & \lambda s + \alpha e & \lambda s - \alpha s \\ \epsilon & -2b - \lambda i - \gamma - \alpha + 3\alpha i & 0 \\ 0 & \lambda i & -2b - \epsilon - \gamma - \alpha + 3\alpha i \end{pmatrix}\tag{2.13}$$

Per $P^* = (s^*, e^*, i^*)$ e la matrice diagonale $E = \text{diag}(i^*, e^*, s^*)$, la matrice $J^{[2]}(P^*)$ è simile a $EJ^{[2]}(P^*)E^{-1}$:

$$\begin{pmatrix} -2b - \lambda i^* - \epsilon + 2\alpha i^* & \frac{\lambda i^* s^*}{e^*} + \alpha i^* & \lambda i^* - \alpha i^* \\ \frac{\epsilon e^*}{i^*} & -2b - \lambda i^* - \gamma - \alpha + 3\alpha i^* & 0 \\ 0 & \frac{\lambda i^* s^*}{e^*} & -2b - \epsilon - \gamma - \alpha + 3\alpha i^* \end{pmatrix}\tag{2.14}$$

La matrice $J^{[2]}(P^*)$ è stabile se e solo $EJ^{[2]}(P^*)E^{-1}$ è stabile, poiché essendo le matrici simili, vengono preservati gli autovalori.

Sia ora μ la misura di Lozinski su $\mathbb{M}_3(\mathbb{R})$ rispetto alla norma

$$|(X, Y, Z)| = \sup\{|X|, |Y|, |Z|\}.$$

Quindi da (1.5) e (1.2.4), $\mu_Q(J^{[2]}(P^*)) = \mu(QJ^{[2]}(P^*)Q^{-1}) = \max\{g_1, g_2, g_3\}$,
dove:

$$\begin{aligned} g_1 &= -2b - \epsilon + 2\alpha i^* + \frac{\lambda i^* s^*}{e^*} \\ g_2 &= -2b - \lambda i^* - \gamma - \alpha + 3\alpha i^* + \frac{\epsilon e^*}{i^*} \\ g_3 &= -2b - \epsilon - \gamma - \alpha + 3\alpha i^* + \frac{\lambda i^* s^*}{e^*} \end{aligned} \quad (2.15)$$

Dunque ricordando che $0 < i^* < \frac{b}{\alpha}$, che $\lambda > \alpha$ e utilizzando (2.12) si ha:

$$\mu_Q(J^{[2]}(P^*)) = \max\{-b + \alpha i^*, -b - \lambda i^* + 2\alpha i^*, -b - \gamma - \alpha + 2\alpha i^*\} < 0,$$

Siamo arrivati dunque a verificare le due condizioni del teorema (1.2.5) e quindi segue il seguente risultato:

Teorema 2.2.1. Se $\sigma > 1$, allora il sistema (2.4) possiede un unico punto di equilibrio P^* in $\overset{\circ}{\Gamma}$ e P^* è asintoticamente stabile.

2.3 Diffusion-driven instability nel modello SEIR

La popolazione nel modello (2.4) si presuppone essere spazialmente omogenea. Questa sezione si pone come obiettivo di investigare se e come l'eterogeneità spaziale potrebbe influenzare le dinamiche della malattia in (2.4). Se il movimento di singoli ospiti è approssimato dalla diffusione, si arriva al seguente modello diffusivo:

$$\begin{aligned} s' &= d_1 \Delta s + b - bs - \lambda is + \alpha is \\ e' &= d_2 \Delta e + \lambda is - (\epsilon + b)e + \alpha ie \\ i' &= d_3 \Delta i + \epsilon e - (\gamma + \alpha + b)i + \alpha i^2 \end{aligned} \quad (2.16)$$

con le condizioni di Neumann di contorno omogeneo in un dominio limitato di \mathbf{R}^2 . La soluzione costante $(s(t, x), e(t, x), i(t, x)) = (s^*, e^*, i^*)$ è uno stato stazionario costante di (2.16). Una domanda di interesse sia matematico che biologico è se lo stato stazionario, denotato con P^* , rimane asintoticamente stabile rispetto al sistema diffusivo (2.16) per ogni coefficiente diffusivo possibile, $d_i \geq 0$. Si nota che la matrice Jacobiana $J(P^*)$ di (2.4) è:

$$J(P^*) = \begin{pmatrix} -b - \lambda i^* + \alpha i^* & 0 & -\lambda s^* + \alpha s^* \\ \lambda i^* & -(\epsilon + b) + \alpha i^* & \lambda s^* + \alpha e^* \\ 0 & \epsilon & -(\gamma + \alpha + b) + 2\alpha i^* \end{pmatrix} \quad (2.17)$$

e che s^* , e^* e i^* soddisfano:

$$\begin{aligned} b - bs^* - \lambda i^* s^* + \alpha i^* s^* &= 0 \\ \lambda i^* s^* - (\epsilon + b)e^* + \alpha i^* e^* &= 0 \\ \epsilon e^* - (\gamma + \alpha + \beta)i^* + \alpha i^{*2} &= 0 \end{aligned} \quad (2.18)$$

Applicando la teoria sviluppata nella sezione precedente, si può provare che la diffusion-driven instability non si verifica quando il tasso di mortalità per la malattia è $\alpha = 0$, e può verificarsi se $\alpha > 0$.

Teorema 2.3.1. Assumiamo $\alpha = 0$. Allora lo stato stazionario endemico P^* di (2.16) è localmente asintoticamente stabile per tutti i coefficienti di diffusione $d_i > 0$, $i = 1, 2, 3$.

Dimostrazione. Dal teorema (1.3.3), è sufficiente mostrare che la matrice Jacobiana $J(P^*)$ (2.17) soddisfa la condizione dei minori quando $\alpha = 0$. Infatti, usando (2.18), è semplice verificare che tutti gli elementi della diagonale di $J(P^*)$ sono negativi, e tutti i minori principali 2×2 sono non negativi. La relazione $\det(J(P^*)) < 0$ segue dalla stabilità locale di P^* rispetto a (2.4). \square

Teorema 2.3.2. Assumiamo $\alpha > 0$. Allora lo stato stazionario endemico P^* di (2.16) è instabile per un certo $d_i \geq 0$, $i = 1, 2, 3$.

Dimostrazione. Dal teorema (1.3.1), è sufficiente mostrare che la matrice Jacobiana $J(P^*)$ (2.17) non soddisfa la condizione dei minori quando $\alpha > 0$. Infatti usando (2.18), si può mostrare che il minore principale 2×2 :

$$\begin{aligned} & \begin{vmatrix} -(\epsilon + b) + \alpha I^* & \lambda S^* + \alpha E^* \\ \epsilon & -(\gamma + \alpha + b) + 2\alpha I^* \end{vmatrix} \\ &= \begin{vmatrix} -\frac{\lambda I^* S^*}{E^*} & \lambda S^* + \alpha E^* \\ \epsilon & -\frac{\epsilon E^*}{I^*} + \alpha I^* \end{vmatrix} = -\frac{\lambda \alpha (I^*)^2 S^*}{E^*} - \alpha \epsilon E^* < 0. \end{aligned} \quad (2.19)$$

□

Capitolo 3

Reazione di Belousov-Zhabotinsky

3.1 Introduzione alla reazione

La reazione di Belousov-Zhabotinsky (BZ) è un interessante esperimento chimico che mostra un comportamento inaspettato. Quando certi reagenti sono combinati, un periodo "indotto" di inattività è seguito da improvvise oscillazioni nel colore dal rosso al blu. In un sistema spazialmente non omogeneo, le oscillazioni rosse e blu si propagano come fronti d'onda a forma di spirale. Un esempio di sistema spazialmente non omogeneo può essere la piastra di Petri, il più diffuso contenitore di plastica o di vetro per terreni di coltura solidi e semisolidi. Le oscillazioni durano per un minuto e sono ripetute per un lungo periodo di tempo. Infine, la reazione cessa di oscillare e approccia uno stato di equilibrio. Noi ora conosciamo che il cambiamento del colore è dovuto all'alternanza di ossidazione-riduzione nel quale il cerio cambia il suo stato di ossidazione da Ce(III) (producendo una soluzione magenta) al Ce(IV) (producendo una soluzione blu) e viceversa. Grazie a questo comportamento, chiamiamo la reazione BZ una "reazione oscillante". Sebbene la reazione BZ è un oscillatore chimico più che biologico, capire il suo meccanismo aiuta anche a capire le oscillazioni biologiche come il battito del cuore. Le onde trasmesse osservate nella reazione BZ sono molto simili alle onde elettromagnetiche osservate nel tessuto muscolare. Inoltre, il sistema differenziale di equazioni utilizzato per la reazione BZ è simile al sistema di equazioni differenziali che descrive le onde elettromagnetiche del tessuto del cuore. Studi paralleli sono stati condotti su diversi fenomeni come il tessuto nervoso (il modello di Hodgkin-Huxley e di Fitzhugh-Nagumo) e l'aggregazione di muffa (equazioni di Martiel-Goldbeter). Di nuovo, le onde spirali

della reazione BZ sono state osservate anche in altri tipi di preparazioni colturate e intatte di tessuto cardiaco, retinico e corticoneurale, e aggregati di muffa. L'esistenza dei pattern a spirali è caratteristico di mezzi eccitabili. Come risultato, il meccanismo di esordio e di stabilità delle onde spirali è il soggetto di studi ampi e tutt'ora in corso.

3.2 Storia di Belousov e Zhabotinsky

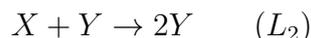
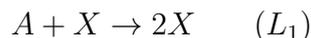
Boris Pavlovich Belousov è nato in Russia durante il diciannovesimo secolo. Il suo fratello maggiore introdusse per primo Belousov nella scienza mentre costruiva un esplosivo per assassinare lo zar (tentativo poi fallito). Dopo essere stato costretto ad abbandonare la nazione per il suo conflitto con lo Zar, si stabilì con la sua famiglia in Svizzera dove studiò chimica a Zurigo. Quando scoppiò la prima guerra mondiale, ritornò in patria, ma non potette arruolarsi nell'esercito per problemi di salute. Lavorò, comunque, in un laboratorio militare. La storia della reazione da lui scoperta comincia nel 1950 quando Belousov, i cui interessi erano rivolti verso la biochimica, stava studiando il modello catalitico del ciclo di Krebs. Il ciclo di Krebs è una parte fondamentale del metabolismo nel quale i residui di acetile sono ossidati dall'anidride carbonica nei mitocondri. Per simulare in provetta il ciclo di Krebs, Belousov utilizzò come ossidanti gli ioni bromato in ambiente acido e come catalizzatore per l'ossidazione dell'acido citrico lo ione metallico Ce(IV). Con grande stupore di Belousov, la sua simulazione in provetta del ciclo di Krebs, cioè una soluzione di acido citrico in acqua con del bromato acidificato come ossidante e ioni cerici come catalizzatori, diventava incolore e tornava gialla periodicamente per circa un'ora mentre si sviluppava anidride carbonica. Questo era dato dalla concentrazione degli ioni Ce(IV), (e dei Ce(III), incolori), che cambiava ciclicamente nel tempo. In seguito fu osservato che si poteva sostituire l'acido citrico con composti simili a quelli del ciclo di Krebs o strettamente analoghi (ad es. l'acido malonico e suoi derivati). L'articolo in cui si descriveva il fenomeno venne inviato da Belousov nel 1951 ad una rivista russa, che purtroppo lo rifiutò. L'articolo era ben costruito e conteneva numerosi dettagli della scoperta di Belousov. Il problema dell'editore della rivista era che tale scoperta fosse in contrasto con le teorie di quel tempo. Nell'articolo, per poter essere pubblicato, doveva comparire una dimostrazione che invalidasse la teoria esistente, cioè il secondo principio della termodinamica, che era in contrasto con la scoperta di Belousov. La scelta di Belousov fu allora di tornare in laboratorio e lavorare con ancora più cura alla reazione. Sei anni dopo sottopose di nuovo il manoscritto ad un'altra redazione di chimica, che rimase sempre scettica nei suoi confron-

ti. L'editore gli raccomandò di accorciare l'articolo rimuovendo le evidenze dell'esistenza del fenomeno oscillatorio. Infuriato, Belousov, che allora aveva sessantaquattro anni, decise di non pubblicare mai più e si ritirò, preservando però i manoscritti originali. Nel frattempo, i suoi studi circolarono in alcune famose università russe, ma sembra che nessuno conoscesse da chi provenissero.

Nel 1961 Zhabotinsky, come studente laureato in biochimica presso l'università di biochimica di Mosca, fu assegnato all'esperimento sul lavoro di Belousov dal suo professore Schnoll. Nella primavera del 1962 Zhabotinsky discusse i suoi risultati con Schnoll, e decise di scrivere una bozza del manoscritto a Belousov. Belousov rispose con una gentile lettera esprimendo la sua soddisfazione sullo sviluppo del suo lavoro originale, includendo anche un manoscritto non pubblicato. Zhabotinsky pubblicò quindi il suo lavoro che questa volta fu approvato. A proposito del rifiuto della pubblicazione di Belousov, Zhabotinsky dichiarò che in quel periodo i chimici pensavano che l'oscillazione nei sistemi omogenei andasse in contraddizione con il secondo principio della termodinamica, mentre i biofisici erano inconsapevoli di ciò e quindi accettarono senza problemi l'articolo. Il secondo principio della termodinamica sostiene che l'entropia di un sistema isolato deve aumentare durante l'evoluzione spontanea di un processo. Pertanto una oscillazione implica che l'evoluzione spontanea del processo si alterni con l'evoluzione inversa, durante la quale vengono scambiati i ruoli di stato iniziale e stato finale del sistema. Dal momento che l'entropia è una funzione di stato, la sua variazione globale sarebbe quindi uguale a zero, in contrasto con tale principio. Furono Ilya Prigogine insieme ai suoi collaboratori a capire che l'interpretazione classica richiede oltre che i sistemi siano isolati, anche che siano vicini al loro stato di equilibrio. Per i sistemi lontani dal punto di equilibrio sono quindi possibili comportamenti oscillatori. Infatti la variazione di entropia causata dalle variazioni periodiche nelle concentrazioni degli intermedi rimane nulla, ma vi è un aumento di entropia dovuto ad altri processi che avvengono in contemporanea. Dunque la variazione totale di entropia è sempre positiva, come richiesto dal secondo principio della termodinamica.

3.3 Modello chimico della reazione BZ

Gli oscillatori non sono così rari quando si studiano complessi sistemi dinamici. Lotka propose nel 1920 il modello predatore-preda, in cui ideò un insieme di reazioni chimiche $(L_1) - (L_3)$:

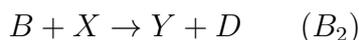


che generano oscillazioni temporali sostenute nelle concentrazioni degli intermedi X e Y durante la reazione complessiva $A \rightarrow P$. Questo tipo di comportamento è possibile solo se il sistema è mantenuto lontano dall'equilibrio dagli scambi di reagenti e prodotti con l'ambiente. Il meccanismo di Lotka esibiva questo particolare comportamento perché includeva due reazioni autocatalitiche, ma l'autocatalisi non è essenziale per l'oscillazione. Comunque, è essenziale che almeno uno step del meccanismo coinvolga feedback che conducano alla non linearità nelle equazioni differenziali che descrivono il meccanismo, e il sistema possa esibire tutte le complessità risultanti dalle leggi dinamiche non lineari. Il sistema si deve anche trovare lontano dal punto di equilibrio.

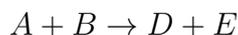
Nel 1952 Turing riconobbe che le reazioni chimiche con leggi cinetiche non lineari si potevano accoppiare con coefficienti di diffusione per generare pattern spaziali nelle concentrazioni degli intermedi. La sua teoria pose le basi per la chimica della morfogenesi, di cui abbiamo parlato precedentemente.

Il meccanismo di Lotka conduceva ad un'oscillazione nelle concentrazioni degli intermedi, ed il sistema aperto esibiva una traiettoria chiusa nel piano delle concentrazioni X e Y . Tuttavia, la frequenza e l'ampiezza di queste oscillazioni dipende unicamente dalle concentrazioni iniziali degli intermedi così come dalle costanti cinetiche. Inoltre, se il sistema oscillatorio fosse stato perturbato, la traiettoria nel piano X, Y sarebbe stata traslata. Al contrario, un sistema che esibisce un ciclo limite si avvicinerà ad avere un comportamento periodico definito solo dalle costanti cinetiche e indipendente dalle concentrazioni iniziali degli intermedi.

Uno schema chimico che esibiva un ciclo limite $(B_1) - (B_4)$:



è stato proposto da Prigogine e i suoi collaboratori a Bruxelles. Lo schema è stato chiamato il "Brusselator" da Tyson [15]. La reazione netta è:



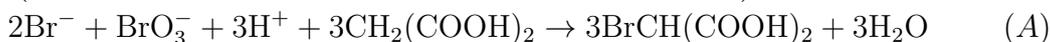
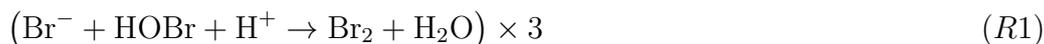
Apparentemente questo è l'unico schema chimico conosciuto che esibisce un ciclo limite con solo due specie di intermedi, ed è stato mostrato dal gruppo di Bruxelles per sviluppare complesse strutture spaziali e temporali analoghe a quelle esibite nei sistemi biologici.

Pochissimi sistemi chimici omogenei conosciuti sono in grado di esibire un'oscillazione temporale o di sviluppare strutture spaziali. La sola reazione attualmente conosciuta in grado di mostrare strutture oscillatorie sia temporali che spaziali è l'ossidazione dell'acido malonico catalizzata dall'ione cerio con il bromato in un mezzo di acido solforico. Come detto precedentemente, l'oscillazione temporale tra Ce(IV) e Ce(III) era stata studiata per prima da Belousov e ripresa poi da Zhabotinskii. Field, Korös e Noyes (FKN) hanno sviluppato per primi il meccanismo chimico per l'oscillazione temporale, e Field e Noyes hanno mostrato che lo stesso meccanismo spiega anche le strutture spaziali.

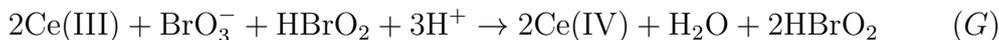
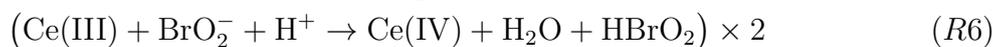
3.4 La reazione BZ di FKN

Il meccanismo della reazione Belousov di FKN può essere capito al meglio riconoscendo i due differenti processi che si verificano nel sistema. I due si incrociano tra di loro perché uno coinvolge solo una specie di singoletto e l'altro è fondamentalmente un processo radicale. Quale dei due processi è dominante ad un determinato tempo e spazio dipende dalla concentrazione dello ione bromuro. Oltre una certa concentrazione critica di ione bromuro, infatti, si verificherà il processo A, mentre sotto questa concentrazione critica dominerà il processo B. Le oscillazioni compaiono poiché il processo A consuma lo ione bromuro e questo porta inevitabilmente al verificarsi del processo B che a sua volta, invece, produrrà ione bromuro, riportando il sistema al processo A. Possiamo scrivere le reazioni del processo A e B come segue:

PROCESSO A



PROCESSO B



Il processo A è semplicemente la riduzione dello ione bromato tramite l'azione dello ione bromuro attraverso una serie di trasferimenti di ossigeno (riduzioni a 2 elettroni). Il passo (R3) determina la velocità dell'intero processo. FKN dimostrarono che nessuno dei componenti di ossibromina presenti durante il processo A sono termodinamicamente plausibili come ossidanti per il singolo elettrone, come richiesto per ossidare il cerio (III) a cerio (IV). Di conseguenza, avviene una quantità molto limitata di ossidazione del cerio (III) a cerio (IV) durante il Processo A.

A basse concentrazioni di ione bromuro, il sistema si sposta al processo B. Lo ione bromato e l'acido bromoso producono il radicale BrO_2^- che è termodinamicamente un plausibile ossidante del Ce(III) . L'effetto finale degli step (R5) e (R6) è il processo G, che genera l'acido bromoso autocataliticamente. L'autocatalisi non continua fino a che i reagenti maggiori si sono del tutto esauriti perché la reazione di distruzione (R4) stabilisce una concentrazione di equilibrio di HBrO_2 che è ancora abbastanza piccola. Se $2(G) + (R8)$ è seguita dall'effetto finale degli step (R1) + (R8) del processo A, la reazione risultante è il processo B.



Durante le fasi iniziali del processo B, quando la concentrazione di Ce(IV) è piccola, il passo (R5) determina la velocità dell'intero processo B, e la concentrazione allo stato stazionario di HBrO_2 è $(k_{R5}/2k_{R4})[\text{H}^+][\text{BrO}_3^-]$.

Il comportamento cinetico non lineare del processo G è uno dei requisiti per il mantenimento dell'oscillazione.

Le caratteristiche critiche del meccanismo FKN sono la competizione tra gli ioni bromuro e bromato per l'acido bromoso e la natura autocatalitica dei componenti della reazione G nel processo B. Quando la concentrazione dello ione bromuro è sufficientemente alta, quasi tutto l'acido bromoso reagisce con lo ione bromuro nello step (R2), e il processo A descrive il comportamento cinetico del sistema. Il bromuro è monotonicamente consumato durante il processo A, e dato che la sua concentrazione decresce, lo step R2 diventa sempre meno capace di competere con lo step (R5) per l'acido bromoso. Ad

un certo punto l'acido bromoso è prodotto da (R5)+2(R6) allo stesso modo in cui è consumato da (R2), e alla concentrazione critica di bromuro si verifica il passaggio dal processo A al processo B. Il meccanismo prevede che $[Br^-]_{critico} = (k_{R5}/k_{R2})[BrO_3^-]$. FKN dimostrano sperimentalmente che questa quantità era infatti proporzionale solo al $[BrO_3^-]$ e che la costante di proporzionalità era coerente con le costanti di velocità stimate in modo indipendente. Una volta che la concentrazione dello ione bromuro ha raggiunto il valore critico $[Br^-]_{critical}$, l'acido bromoso è prodotto autocataliticamente dal processo G. Il $Ce(III)$ è rapidamente ossidato dallo stesso processo, e lo ione bromuro rimanente si esaurisce rapidamente nello step (R2).

Il $Ce(IV)$ prodotto dal processo B reagisce nel seguente modo:



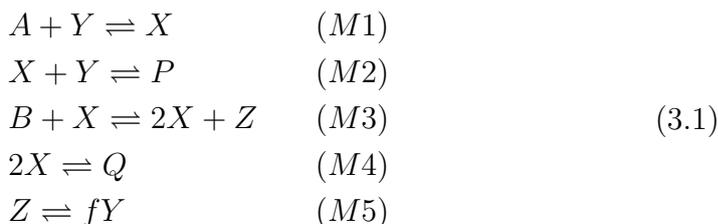
Lo ione bromuro è prodotto dallo step (R10) e una parte sufficiente è prodotta subito dopo che il processo B ha reso (R2) l'artefice principale del destino dell'acido bromoso. La concentrazione di acido bromoso precipita e quella dello ione bromuro sale, e dunque il processo A ritorna dominante. La situazione prevale fino a quando la concentrazione dello ione bromuro si ridurrà ancora al valore $[Br^-]_{critical}$ del processo A. Generalmente gli step (R9) ed (R10) rimuovono il $Ce(IV)$ prodotto dal processo B prima che si verifichino.

FKN stimano i seguente valori per le costante di velocità delle reazioni cinetiche significanti:

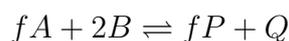
- $k_{R3} = 2.1M^{-3}sec^{-1}$
- $k_{R2} = 2 \times 10^9M^{-2}sec^{-1}$
- $k_{R5} = 1 \times 10^4M^{-2}sec^{-1}$
- $k_{R4} = 4 \times 10^7M^{-1}sec^{-1}$

3.5 Il modello matematico della reazione BZ

Il meccanismo di FKN si può descrivere tramite il seguente schema di reazioni (M1)-(M5), che venne chiamato come "Oregonator":



Lo schema è stato generalizzato aggiungendo $f \in \mathbb{R}^+$ in (M5). La combinazione stechiometrica di queste equazioni tale per cui non ci sia né produzione né distruzione degli intermedi X, Y e Z è: $f(M1) + f(M2) + 2(M3) + (M4) + 2(M5)$, e questo porta alla reazione totale (M_T):



Il modello può essere collegato al meccanismo FKN della reazione Belousov-Zhabotinsky tramite le identità $X \equiv HBrO_2$, $Y \equiv Br^-$ e $Z \equiv Ce(IV)$. Se la reazione è trattata come irreversibile, e gli effetti dell'acidità sono inclusi nelle costanti di velocità da definizione, l'identità finale sarà $A \equiv B \equiv BrO_3^-$. Se si considera la reversibilità, potrebbe essere necessario cambiare la maniera in cui vengono nominate o identificate queste specie chimiche prodotte. Il fattore stechiometrico f sarà $1/4$ se il $Ce(IV)$ reagisce solo con l'acido bromonico nello step (R10) e sarà più piccolo se in (R9) avviene anche la reazione con l'acido malonico.

Il nostro obiettivo è di modellizzare (M1)-(M5) attraverso un corrispondente sistema di equazioni. Se assumiamo che il modello sia irreversibile, il comportamento cinetico dell'Oregonator può essere descritto dalle seguenti equazioni che coinvolgono le concentrazioni dei tre intermedi:

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= k_{M1}AY - k_{M2}XY + k_{M3}BX - 2k_{M4}X^2 \\ \frac{dY}{dt} &= -k_{M1}AY - k_{M2}XY + fk_{M5}Z \\ \frac{dZ}{dt} &= k_{M3}BX - k_{M5}Z \end{aligned} \quad (3.2)$$

Per confrontarle con l'esperimento, adottiamo la situazione $[BrO_3^-] = 0.06$ M e $[H^+] = 0.08$ M corrispondente alla regione studiata sperimentalmente. Queste due concentrazioni rimangono costanti durante i calcoli. Le costanti numeriche impiegate sono:

$$\begin{aligned} k_{M1} &= k_{R3}[H^+]^2 = 1.34 \text{ M}^{-1}\text{sec}^{-1} \\ k_{M2} &= k_{R2}[H^+] = 1.6 \times 10^9 \text{ M}^{-1}\text{sec}^{-1} \\ k_{M3} &= k_{R5}[H^+] = 8 \times 10^3 \text{ M}^{-1}\text{sec}^{-1} \\ k_{M4} &= k_{R4} = 4 \times 10^7 \text{ M}^{-1}\text{sec}^{-1} \end{aligned}$$

Per il calcolo inoltre si utilizza il valore aggiuntivo $k_{M5} = 1 \text{ sec}^{-1}$.

Le equazioni del sistema (3.2) possono essere gestite più facilmente e, in generale, la natura della soluzione può essere meglio illustrata convertendo la concentrazione e il tempo nelle variabili adimensionali α, η, ρ e τ ed

impiegando le costanti adimensionali q , s e w . Dunque si ha:

$$\begin{aligned}\frac{d\alpha}{d\tau} &= s(\eta - \eta\alpha + \alpha - q\alpha^2) \\ \frac{d\eta}{d\tau} &= \frac{1}{s}(-\eta - \eta\alpha + f\rho) \\ \frac{d\rho}{d\tau} &= w(\alpha - \rho)\end{aligned}\tag{3.3}$$

dove

$$\begin{aligned}[HBrO_2] \equiv X &= \frac{k_{M1}A}{k_{M2}}\alpha = 5.025 \times 10^{-11}\alpha \\ [Br^-] \equiv Y &= \frac{k_{M3}B}{k_{M2}}\eta = 3.000 \times 10^{-7}\eta \\ [Ce(IV)] \equiv Z &= \frac{k_{M1}k_{M3}}{k_{M2}k_{M5}}AB\rho = 2.412 \times 10^{-8}\rho \\ Tempo \equiv t &= \frac{\tau}{\sqrt{k_{M1}k_{M3}AB}} = 0.1610\tau \\ s &= \sqrt{\frac{k_{M3}B}{k_{M1}A}} = 77.27 \\ w &= \frac{k_{M5}}{\sqrt{k_{M1}k_{M3}AB}} = 0.1610 \\ q &= \frac{2k_{M1}k_{M4}A}{k_{M2}k_{M3}B} = 8.375 \times 10^{-6}\end{aligned}$$

A questo punto andiamo a studiare il punto di equilibrio che ci servirà in seguito per l'analisi del sistema di reazione-diffusione. Indichiamo $P^* = (\alpha^*, \eta^*, \rho^*)$ le concentrazioni all'equilibrio, dove α^* , η^* e ρ^* soddisfano il seguente sistema:

$$\begin{aligned}s(\eta - \eta\alpha + \alpha - q\alpha^2) &= 0 \\ \frac{1}{s}(-\eta - \eta\alpha + f\rho) &= 0 \\ w(\alpha - \rho) &= 0\end{aligned}\tag{3.4}$$

Considerando solo le soluzioni strettamente positive si avrà che:

$$\begin{aligned}\eta^* &= \frac{3f + 1 + q - \sqrt{f^2 - 2f + 6fq + 2q + 1}}{4} \\ \alpha^* = \rho^* &= \frac{\eta^*}{f - \eta^*}\end{aligned}$$

Per esempio se consideriamo $f = 1$, allora $\eta^* = 0.9980$ ed $\alpha^* = \rho^* = 488.1783$.

3.6 Diffusion-driven instability nella reazione BZ

Andiamo a considerare il sistema di reazione-diffusione associato al sistema (3.3), quando le variabili in gioco dipendono anche dallo spazio, nel caso attuale un dominio limitato di \mathbb{R}^2 :

$$\begin{aligned}\frac{\partial \alpha}{\partial \tau} &= s(\eta - \eta\alpha + \alpha - q\alpha^2) + d_1\Delta\alpha \\ \frac{\partial \eta}{\partial \tau} &= \frac{1}{s}(-\eta - \eta\alpha + f\rho) + d_2\Delta\eta \\ \frac{\partial \rho}{\partial \tau} &= w(\alpha - \rho) + d_3\Delta\rho\end{aligned}\quad (3.5)$$

con $d_i \geq 0$ per $i = 1, 2, 3$ e con condizioni di Neumann omogenee al contorno. L'obiettivo è capire sotto quali condizioni si verifichi la diffusion driven instability, in modo tale che si producano i pattern di Turing. Il parametro della reazione che possiamo modificare in questo caso è f . Andiamo dunque a considerare la Jacobiana calcolata nel punto di equilibrio $P^* = (\alpha^*, \eta^*, \rho^*)$:

$$J(P^*) = \begin{pmatrix} -s(\eta^* - 1 + 2qs\alpha^*) & s(1 - \alpha^*) & 0 \\ -\frac{1}{s}\eta^* & -\frac{1}{s}(1 + \alpha^*) & \frac{1}{s}f \\ w & 0 & -w \end{pmatrix}\quad (3.6)$$

Le soluzioni α^* e η^* dipendono entrambe dal coefficiente stechiometrico f della reazione (3.1).

Dai teoremi (1.3.1) e (1.3.3) si vuole verificare la condizione dei minori principali della matrice per capire quando si verifica la diffusion driven instability al variare di f . Si nota che, per quanto riguarda gli elementi della diagonale principale, la condizione affinché la matrice sia stabile per ogni d_i è la seguente:

$$-s(\eta^* - 1 + 2qs\alpha^*) < 0 \rightarrow \eta^* - 1 + 2qs\alpha^* > 0$$

dal momento che gli altri due elementi sono sempre minori di 0. Per quanto riguarda i minori principali 2×2 bisogna imporre che:

$$\begin{vmatrix} -s(\eta^* - 1 + 2qs\alpha^*) & s(1 - \alpha^*) \\ -\frac{1}{s}\eta^* & -\frac{1}{s}(1 + \alpha^*) \end{vmatrix} > 0$$

poiché gli altri due minori principali 2×2 sono sempre maggiori di zero se valgono le condizioni precedenti. Infine si impone il determinante di $J(P^*) < 0$.

Svolgendo i calcoli attraverso un codice MATLAB (riportato in appendice) si nota che la diffusion driven instability si verifica per valori approssimativi di $f < 0.5$ ed $f > 2.4$. Per gli altri valori il sistema è stabile. Affinché il sistema diffusivo inneschi consequenzialmente i processi A e B, si vuole che il sistema sia instabile, dando origine ai pattern di Turing. Per i valori trovati, infatti, il consumo di bromuro non avviene in maniera perfettamente uniforme in tutta la soluzione e in alcuni punti si viene a verificare una lieve mancanza di bromuro, la quale genera un gradiente di concentrazione. Gli ioni bromuro diffondono quindi nell'area circostante. In questo modo si ripristina la reazione iniziale al centro dell'area considerata, ma decrescerà la concentrazione di bromuro intorno. Questo permette alle onde di propagarsi fino a che non raggiungono il bordo del disco in cui si sta effettuando la reazione.

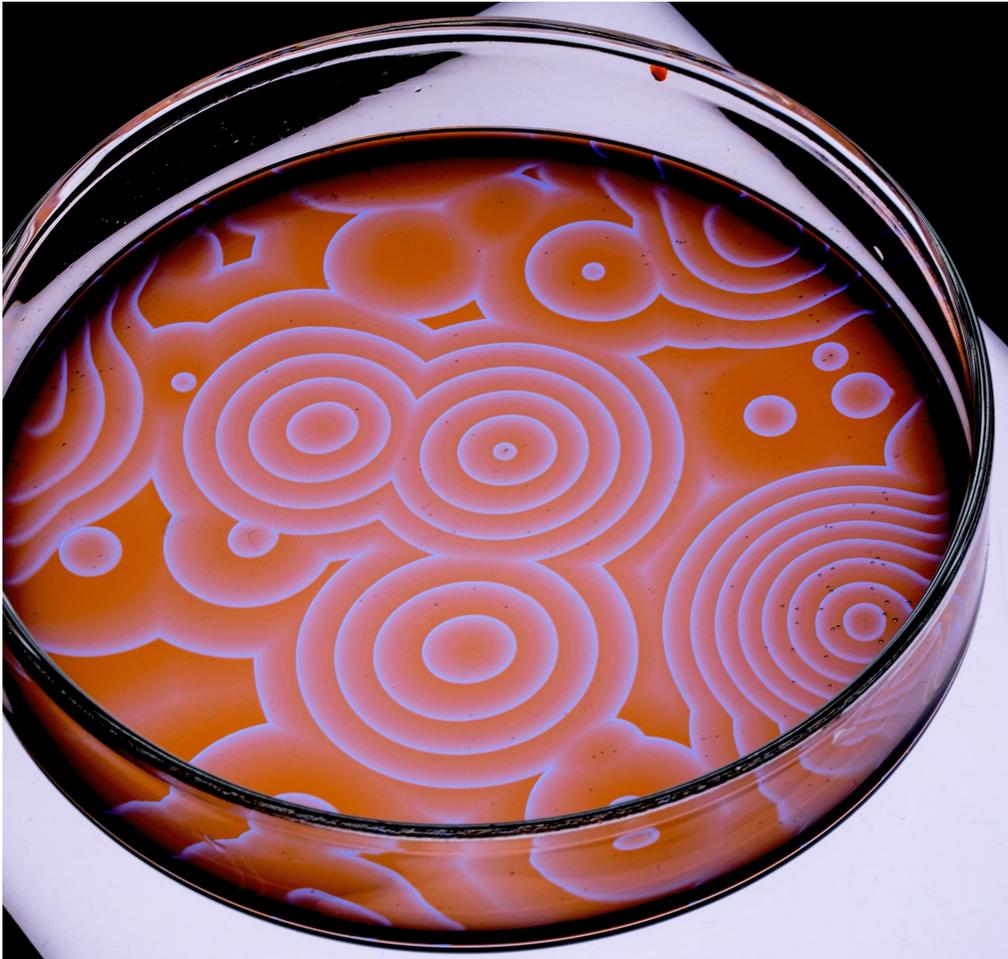


Figura 3.1: Pattern di Turing nella reazione BZ

Capitolo 4

Progetto didattico

In questo capitolo proporremo un progetto multidisciplinare rivolto agli studenti delle scuole superiori. L'obiettivo del progetto è duplice. In primo luogo si vuole spiegare con concetti meno articolati e rivolti ad un pubblico più giovane l'utilità dei pattern di Turing. In secondo luogo, si vuole mostrare come i temi trattati del mondo della scienza, che siano essi di matematica, chimica, fisica o biologia, sono collegati e intrecciati tra di loro, sottolineando come le conoscenze che vengono date nella scuola superiore di ogni materia sono estremamente importanti nel mondo della ricerca e non solo. Il progetto è rivolto verso le quinte superiori di un liceo, preferibilmente scientifico. Come target si sceglie questo perché gli studenti acquisiscono nel corso della quarta superiore le conoscenze di chimica per affrontare gli argomenti e nel corso della quinta superiore le conoscenze sulle derivate fondamentali per capire la matematica trattata. Si è specificato che sarebbe preferibile uno scientifico perché le derivate vengono trattate indicativamente tra la fine del primo quadrimestre e l'inizio del secondo quadrimestre, in tal modo si ha il tempo necessario sia per fare assimilare agli studenti il significato e le proprietà delle derivate sia per trattare il progetto. Il piano di lavoro totale è suddiviso in quattro lezioni, e i macroargomenti trattati saranno:

- La vita di Turing e scoperta dei pattern di Turing
- Scoperta della reazione BZ
- REDOX ed esperimento BZ
- Modello matematico BZ

Di seguito verrà spiegato nel dettaglio il modello matematico che verrà proposto agli studenti. Degli altri argomenti si darà un'idea nella tesi di come trattarli e soprattutto del perché è importante approfondirli.

4.1 Progetto per la scuola: pattern di Turing

Per introdurre il progetto agli studenti, il primo argomento affrontato è la vita di Turing. Dal momento che il progetto è multidisciplinare, il focus sulla sua vita è importante per collegarsi ad altre materie. In particolare, la prima materia a spiccare è sicuramente storia con la seconda guerra mondiale. Turing, infatti, ebbe un ruolo fondamentale e grazie al suo apporto furono decifrate i codici usati nelle comunicazioni tedesche, criptate dal famoso sistema Enigma. Da qui ovviamente sta all'insegnante decidere quanto approfondire i discorsi. Si può infatti approfondire questo discorso citato, oppure, se nelle classi coinvolte si tiene come materia informatica, si può porre il focus sulle macchine di Turing. Un altro discorso di forte impatto sugli alunni è l'etica legati ai pregiudizi sull'omosessualità di quel tempo: Turing, infatti, fu costretto alla pena della castrazione chimica e in seguito morì suicida. Anche in questo caso sarebbe utile permettere agli studenti di confrontarsi tra di loro e sensibilizzarli riguardo al tema della libertà sessuale.

Dalla vita di Turing si porrà ovviamente maggiormente l'accento sulle sue scoperte riguardo i pattern di Turing. Qui l'importante non è mostrare i modelli matematici, quanto, invece, catturare l'attenzione degli studenti con numerosi esempi ed immagini. I pattern che si verificano in natura come le macchie di leopardo o i pattern formati dal vento sulla sabbia, sono esempi che gli studenti conoscono e quindi in tal senso possono aiutare a mantenere alta la concentrazione.

4.2 Progetto per la scuola: scoperta della reazione BZ

La storia della reazione BZ è stata ampiamente discussa nella tesi. Durante questa parte sono molto importanti da sottolineare i collegamenti con la biologia e la fisica. Gli studenti devono capire quanto è opportuno avere la conoscenza di ogni materia nel campo della ricerca. In particolare gli argomenti sono il ciclo di Krebs e il secondo principio della termodinamica. Entrambi devono essere ripresi dal docente perché non sempre sono trattati durante gli anni precedenti. Per quanto concerne il ciclo di Krebs è importante porre l'attenzione sulla ciclicità che si riprenderà poi nella reazione BZ. Per il secondo principio della termodinamica si può riprendere l'enunciato e sottolineare il fatto che il sistema deve essere isolato. È utile anche riflettere sul fatto che la comunità deve essere pronta per accogliere alcune teorie: in questo caso la teoria di Belousov era stata rifiutata perché il secondo principio della termodinamica sembrava andasse in contrasto ad essa. Si possono,

però, anche fare similitudini con altre teorie passate che erano state rifiutate; un esempio può essere Galileo Galilei che era stato condannato dalla comunità ecclesiastica perché le sue teorie erano ritenute eretiche.

4.3 Progetto per la scuola: REDOX ed esperimento

Le reazioni REDOX o di ossidoriduzione rappresentano uno degli argomenti di chimica meno amati dagli studenti. Poiché sono fondamentali per comprendere il funzionamento della reazione di BZ, una buona idea sarebbe fare una lezione di ripasso (se già trattate) e poi provare ad applicarle nella reazione BZ vera e propria. Si nota, inoltre, che le reazioni REDOX, così come il ciclo di Krebs o il secondo principio della termodinamica, possono essere degli argomenti presenti nei quiz dei test d'ingresso dell'università. Questo può essere un incentivo a mantenere alta l'attenzione durante lo svolgimento di questa prova. Una volta finita questa parte si svolge sicuramente la parte più coinvolgente per i ragazzi: l'esperimento vero e proprio. La scuola ovviamente deve possedere un laboratorio di chimica per lo svolgimento dell'esperimento. Devono essere presenti i dispositivi per la sicurezza, quali guanti ed occhiali di protezione, e i seguenti composti chimici:

- fenantrolina
- solfato di ferro eptaidrato
- Bromato di sodio o di potassio
- Acido solforico concentrato
- Acido malonico
- Bromuro di Sodio o di Potassio.

L'ideale sarebbe dividere gli studenti in gruppi con la supervisione di un docente per ogni gruppo e provare a riproporre la reazione BZ. In questo modo gli studenti, oltre a divertirsi, riuscirebbero a ricreare il pattern di Turing e vederlo con i propri occhi. La componente del gioco è sempre fondamentale per non rendere il progetto pesante e per aiutare gli alunni nell'apprendimento. Se la scuola non è dotata di un laboratorio o dei composti chimici, si può semplicemente fare vedere uno o diversi video presenti su internet. Ovviamente l'impatto non sarebbe lo stesso, ma rimane comunque un'opzione più accessibile a tutte le scuole.

4.4 Progetto per la scuola: modello matematico BZ

In questa sezione verrà spiegato nel dettaglio come esporre nel modo più semplice possibile il modello matematico della reazione BZ ad un pubblico più giovane e che non ha tutte le conoscenze per capirlo.

Il primo passo è spiegare perché si costruiscono modelli matematici: questi ultimi si riferiscono al processo di creare una rappresentazione matematica di uno scenario del mondo reale per fare una previsione o fornire informazioni. Proporre un modello matematico può essere pensato come un processo iterativo costituito dalle seguenti componenti:

- Identificare il problema: poiché si trattano problemi aperti, colui che propone il modello deve definire quello che vuole scoprire.
- Fare delle ipotesi e identificare le variabili: dal momento che è impossibile tenere conto di tutti i fattori in una situazione data, colui che propone il modello deve fare delle scelte su cosa incorporare nella propria rappresentazione del mondo reale. Fare delle ipotesi aiuta a individuare le variabili che saranno prese in considerazione e a ridurre il loro numero decidendo di non includere tutto. Durante il processo, emergeranno le relazioni tra le variabili basate su osservazioni, leggi della fisica o chimica, o semplificazioni.
- Svolgere i calcoli matematici: una volta costruito il modello, una relazione tra input ed output permette di arrivare alla soluzione.
- Analizzare e valutare la soluzione: quando si considerano i risultati e le intuizioni ottenute dal modello, ci si domanda se la soluzione abbia senso.
- Iterare: di solito, il modello può essere ridefinito e il processo può essere ripetuto per migliorare la prestazione del modello.
- Implementare il modello e riportare i risultati: un resoconto sul modello e la sua implementazione rende tale modello comprensibile agli altri.

I modelli matematici possono coprire infinite branche della scienza e fenomeni di vario genere. Qui il docente ha grande libertà nel proporre esempi: si possono presentare modelli riferiti alla meteorologia, climatologia, economia, fisica, chimica, probabilità o medicina. Chiaramente conviene sempre presentare quelli che catturano più l'attenzione o che si pensa possano interessare maggiormente agli studenti.

Una volta concluso questo preambolo bisogna fornire agli alunni le informazioni necessarie per capire gli argomenti che verranno trattati successivamente. In questo caso sono: equazioni differenziali, punto di equilibrio, matrici, calcolo del determinante di una matrice, matrice Jacobiana e Laplaciano. Per quanto concerne le equazioni differenziali, non è importante dare la definizione rigorosa di esse o la definizione di soluzione di equazione differenziale. È più rilevante ai fini del progetto spiegare il senso delle equazioni differenziali e il perché si utilizzano. Questi concetti sono più facilmente esprimibili attraverso esempi di fenomeni della fisica governati da equazioni differenziali. Un altro concetto su cui insistere è il fatto che le funzioni sono le incognite delle equazioni differenziali, concetto che può essere complicato agli occhi di un liceale dato che non è abituato a lavorarci. Il motivo per cui non serve sapere risolvere un'equazione differenziale è perché verrà richiesto semplicemente di trovare il punto di equilibrio. Gli altri concetti sono tendenzialmente più tecnici: le matrici di interesse per il sistema sono le 2×2 a coefficienti in \mathbb{R} e di conseguenza anche il determinante richiede lo svolgimento di un semplice calcolo. Questi calcoli che verranno poi fatti svolgere in aula possono sembrare irrilevanti, ma per raggiungere i risultati gli studenti devono fronteggiare difficoltà come sistemi, equazioni di secondo grado e calcoli di derivate. In questo modo si possono rendere conto di quanto i loro oggetti di studio sono rilevanti nel mondo della matematica e di conseguenza anche nel campo della ricerca. Per quanto riguarda la Jacobiana è un ottimo allenamento per gli studenti per verificare le loro capacità nello svolgere le derivate, prerequisito per svolgere il progetto. Infine per il Laplaciano non è necessario dare la definizione, bensì fare capire come le variazioni spaziali delle concentrazioni possono influenzare l'evoluzione della reazione chimica e la formazione di strutture periodiche all'interno del sistema.

Procediamo quindi con l'illustrare il sistema che verrà proposto agli studenti. Il sistema proposto varia leggermente da quello discusso nella tesi, ma rimane sempre un modello valido per la reazione BZ. Per ulteriori informazioni si rimanda a [15]. Si ha dunque

$$\begin{aligned} \epsilon \frac{\partial x}{\partial \tau} &= qy - xy + x(1 - x) \\ \delta \frac{\partial y}{\partial \tau} &= -qy - xy + fz \\ \frac{\partial z}{\partial \tau} &= x - z \end{aligned} \tag{4.1}$$

con $\epsilon = 4 \times 10^{-2}$, $\delta = 4 \times 10^{-4}$ e $q = 8 \times 10^{-4}$.

Si è scelto questo tipo di sistema dal momento che considerando δ relativamente piccolo rispetto a ϵ possiamo approssimare la seconda equazione a

zero ed ottenere dunque:

$$y = \frac{fz}{q+x}.$$

In questo modo agli studenti viene assegnato il seguente sistema in due dimensioni:

$$\begin{aligned} \epsilon \frac{\partial x}{\partial \tau} &= x(1-x) + \frac{f(q-x)}{q+x}z \\ \frac{\partial z}{\partial \tau} &= x-z \end{aligned} \quad (4.2)$$

che risulta più facilmente trattabile.

A questo punto bisogna introdurre gli alunni al concetto di punto di equilibrio e mostrare loro come ritornano numerosi concetti e tecniche matematiche studiate durante il periodo scolastico. Subito infatti si nota che in entrambe le equazioni che forniscono i punti di equilibrio si può esplicitare la variabile z in funzioni di x :

$$\begin{aligned} z &= x(1-x) \frac{x+q}{(x-q)f} \\ z &= x \end{aligned}$$

ed utilizzare la tecnica del "confronto" o la tecnica della "sostituzione". Poi si ha la risoluzione di un'equazione di secondo grado trovando quindi:

$$x_{1,2}^* = \frac{1}{2}(1-f-q \pm \sqrt{f^2 + (1+q)^2 + f(6q-2)})$$

Questo è un altro stimolo per fare ragionare gli studenti, chiedendo loro a quale delle due soluzioni siamo interessati. Un buon metodo è quello di utilizzare GeoGebra. Infatti si può disegnare il grafico della funzione

$$y = x - x(1-x) \frac{x+q}{(x-q)f}$$

impostando f come uno slider che varia tra 0 e una ragionevole concentrazione (si può impostare per esempio come massimo 10). A quel punto si nota che la parabola che si viene a formare ha due intersezioni con l'asse delle x , cioè le due soluzioni dell'equazione di secondo grado. Una di queste è sempre positiva, cioè quella che deve essere presa in considerazione dal momento che la concentrazione deve essere un valore positivo, e una negativa che verrà scartata. Per un esempio di tale lavoro si consulti [16]

A questo punto lo step successivo è calcolare la Jacobiana del sistema (4.2) calcolata nei punti di equilibrio. Questo è un ottimo esercizio in quanto permette loro di svolgere derivate rispetto a variabili diverse e derivate

di quozienti. Dal momento che i calcoli sono troppo laboriosi e richiederebbero come nel capitolo 3, l'ausilio di MATLAB o di un qualsiasi altro programmatore, l'insegnante può semplicemente fare imporre agli studenti le condizioni sui minori e spiegare cosa ne deriva se queste sono soddisfatte o meno, introducendo a grandi linee il concetto di diffusion driven instability.

La conclusione del progetto, invece, vuole essere una fonte di ispirazione. A questo proposito viene solo mostrato, senza entrare nel dettaglio, un modello di crescita delle cellule del cancro [12]:

$$\begin{aligned}\frac{\partial}{\partial t}C(x,t) &= \alpha C \ln\left(\frac{K_C}{C}\right) - a_0 CI + d_{11}^G \Delta C + d_{12}^G \Delta I \\ \frac{\partial}{\partial t}I(x,t) &= \gamma(\rho C + I) \ln\left(\frac{K_I}{I}\right) + d_{21}^G \Delta C + d_{22}^G \Delta I \\ C(0) &= C_0, \quad I(0) = I_0,\end{aligned}\tag{4.3}$$

dove $C(x,t)$ e $I(x,t)$ rappresentano rispettivamente le cellule cancerogene e le cellule immuni, α rappresenta il tasso di proliferazione del cancro, γ il tasso di proliferazione del sistema immunitario, a_0 è la forza di predazione, ρ è il tasso di infezione del cancro, K_C è la capacità portante del cancro, K_I è la capacità portante del sistema immunitario, le costanti positive d_{11}^G, d_{22}^G rappresentano i coefficienti di autodiffusione mentre d_{12}^G, d_{21}^G i coefficienti di cross-diffusione. Per ulteriori informazioni si può consultare [12].

Si fa notare che si può condurre lo stesso studio in un caso particolare di tale modello, ovvero quando i coefficienti di cross-diffusione sono uguali a 0. Questo vuole essere, come detto prima, solo un modo per ispirare gli studenti mostrando loro un modello molto recente di studio e che coinvolge un tema molto importante come la ricerca sul cancro.

Conclusioni

Nella tesi sono stati definiti i principali concetti relativi ai sistemi di reazione-diffusione e la diffusion driven instability. La maggior parte degli studi in tale ambito utilizzano sistemi in due dimensioni. Con i teoremi esposti vengono invece definite le condizioni sotto le quali si verifica la diffusion driven instability per sistemi in due o tre variabili. In tal modo siamo riusciti ad applicare tali risultati nel modello epidemiologico SEIR e nella reazione di Belousov-Zhabotinsky. Per quanto riguarda il modello SEIR si è verificato, attraverso dimostrazioni matematiche, che al variare del tasso di morte della malattia α si passa da uno stato stazionario endemico localmente asintoticamente stabile per ogni coefficiente di diffusione (in particolare per $\alpha = 0$) ad uno instabile per un certo coefficiente di diffusione (per $\alpha > 0$). Per quanto riguarda la reazione di Belousov-Zhabotinsky, invece, si è verificato tramite un programma MATLAB che, a seconda dei valori del parametro f che modulava la relazione chimica, si incorreva in uno stato stazionario stabile, in particolare per $0.5 < f < 2.4$, e in uno instabile in tutti gli altri casi. Si auspica che in futuro si possano approfondire tali studi per esplorare sistemi in più di tre dimensioni, fornendo la possibilità di studiare fenomeni più complessi.

Per quanto riguarda la parte didattica, sono state date tutte le informazioni necessarie per riuscire ad introdurre concetti matematici complicati a studenti che non hanno ancora i mezzi necessari per poterli comprendere totalmente. Il progetto, inoltre, ha fatto emergere con chiarezza le immense opportunità offerte da progetti educativi interdisciplinari. La sinergia, infatti, tra discipline come matematica, fisica, chimica e biologia, non solo arricchisce la comprensione di fenomeni complessi come la reazione di BZ, ma apre una finestra su un modo più ampio di concepire e insegnare la scienza. Guardando al futuro, è auspicabile che la scuola abbracci con maggior fervore progetti educativi che si estendono oltre i confini delle materie tradizionali. Questo approccio multidisciplinare non solo prepara gli studenti ad affrontare sfide del mondo reale, ma li avvicina ad una visione integrata della conoscenza. In un mondo in rapido cambiamento, dove le soluzioni richiedono un pensiero

flessibile e una comprensione profonda, progetti come questo promuovono la versatilità intellettuale e incoraggiano ad affrontare le sfide del futuro con creatività.

Appendice A

MATLAB

In questa appendice verrà illustrato il codice MATLAB utilizzato per andare a verificare i valori di f per cui si verifica la diffusion driven instability. Viene prima data una funzione che semplicemente si occupa di risolvere il sistema lineare, trovando le concentrazioni di equilibrio. Si erano già svolti i calcoli a mano, quindi semplicemente l'algoritmo si occupa della risoluzione finale. Per completezza sono state trovate entrambe le soluzioni di η del sistema (3.4) trovando quindi anche la soluzione negativa che viene scartata. Il secondo script invece prende in considerazione i valori trovati dalla funzione precedente e va a calcolare il valore dei primi due elementi della diagonale, il primo minore 2×2 e il determinante della matrice Jacobiana.

```
function [n_1,n_2,alfa_1,alfa_2]=risolvi(x)
q = 8.375*10^(-6)
n_1=(3*x+1+q-sqrt(x^2-2*x+6*x*q+2*q+1))/4
n_2=(3*x+1+q+sqrt(x^2-2*x+6*x*q+2*q+1))/4
alfa_1=n_1/(x-n_1)
alfa_2=n_2/(x-n_2)
end

q=8.375*10^(-6);
x=1.4; %0.5000261 è una buona approssimazione
[n_1,n_2,alfa_1,alfa_2]=risolvi(x);
minore11=-n_1+1-2*q*alfa_1;
minore22=-1-alfa_1;
primominore2x2=2*n_1-1+2*q*alfa_1-alfa_1+2*q*(alfa_1)^2;
determinante= -2*n_1+1-2*q*alfa_1+alfa_1-2*q*(alfa_1)^2+x-(alfa_1)*x;
```

Bibliografia

- [1] A. M. Turing *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B, Biological Sciences*, Vol. 237,(1952), pp. 37-72
- [2] Wolpert Lewis *Positional information and the spatial pattern of cellular differentiation*, *Journal of theoretical biology* 25.1 (1969), pp. 1-47.
- [3] Wang, Liancheng, and Michael Y. Li. *Diffusion-driven instability in reaction–diffusion systems*, *Journal of mathematical analysis and applications* 254.1 (2001), pp. 138-153.
- [4] Casten, Richard G., and Charles J. Holland, *Stability properties of solutions to systems of reaction-diffusion equations*, *SIAM Journal on Applied Mathematics* 33.2 (1977), pp. 353-364.
- [5] Li, Michael Y., and Liancheng Wang, *A criterion for stability of matrices*, *Journal of mathematical analysis and applications* 225.1 (1998): pp. 249-264.
- [6] Li, Michael Y., et al. *Global dynamics of a SEIR model with varying total population size*, *Mathematical biosciences* 160.2 (1999), pp. 191-213.
- [7] Murray, J. D. *Mathematical biology. I An introduction, Interdisciplinary Applied Mathematics*, Springer Verlag, New York, 2002.
- [8] Murray, J. D. *Mathematical Biology. II Spatial models and biomedical applications Third edition. Interdisciplinary Applied Mathematics*, Springer, New York, 2000.
- [9] Banasiak, Jacek. *Logarithmic norms and regular perturbations of differential equations*, *Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska, sectio A–Mathematica* 73.2 (2020): pp. 5-19.
- [10] Field, Richard J., and Richard M. Noyes. *Oscillations in chemical systems. IV. Limit cycle behavior in a model of a real chemical reaction* *The Journal of Chemical Physics* 60.5 (1974), pp. 1877-1884.

-
- [11] Winfree, Arthur T. *The prehistory of the Belousov-Zhabotinsky oscillator* Journal of Chemical Education 61.8 (1984),pp. 661-663.
- [12] Oluwatosin, O., A. K. Ibrahim, and N. Hussaini. *Investigating Turing patterns in cancer-immune cells interaction model* Bayero Journal of Pure and Applied Sciences 13.1 (2022), pp. 439-446.
- [13] Gray, Casey *An analysis of the Belousov-Zhabotinskii reaction* Rose-Hulman Undergraduate Mathematics Journal 3.1 (2002)
- [14] Vittadello, Sean T., et al. *Turing pattern design principles and their robustness*, Philosophical Transactions of the Royal Society (2021)
- [15] Tyson John J. *Some further studies of nonlinear oscillations in chemical systems*, The Journal of Chemical Physics 58.9 (1973): pp. 3919-3930.
- [16] <https://www.geogebra.org/m/g4echzjx>

Ringraziamenti

Alla fine ce l'ho fatta persino io e dopo dieci lunghi anni sono diventato un dottore... in matematica! Guardando indietro non posso che sorridere ripensando a tutte le scelte sbagliate che ho compiuto, ma sono tutte quelle scelte che mi hanno permesso di maturare e mi hanno permesso di realizzare i miei sogni. Certo il sogno che avevo fin da piccolo era di diventare un comico, ma mia mamma lo ha infranto quando mi ha svelato che l'università per comici non esisteva: per fortuna mamma, se no gli anni sarebbero diventati anche più di dieci. Ringraziare tutte le persone che hanno fatto parte di questo percorso è veramente difficile, ma mi sembra doveroso almeno provarci. Parto con il ringraziare la professoressa Maria Carla Tesi, che non una, ma ben due volte ha deciso di affiancarmi nel raggiungimento della laurea, prima triennale e poi magistrale. Grazie prof per avermi supportato e, soprattutto, supportato nei momenti di ansia e follia. Non so se nella vita diventerò anche io un insegnante, ma se accadrà, auspico di riuscire ad incarnare anche solo in minima parte la sua straordinaria combinazione di passione, professionalità e infinita pazienza.

Ringrazio la mia famiglia per avermi permesso di trovare la mia strada, sostenendomi nei tanti momenti di difficoltà, da quando sono svenuto mentre la sera prima di anatomia ripetevo i muscoli della mano fino a quando ho rischiato di non laurearmi perché mi ero scordato di iscrivermi all'appello di laurea. Grazie papà per il sostegno morale e anche per tutti i soldi che hai speso in dieci anni di tasse universitarie. Mi hai sempre dimostrato di credere nelle mie capacità e nel mio futuro. Grazie Andrea per essere stato un modello da seguire nella mia vita. Grazie ai miei cari nonni che mi sono stati sempre vicini durante tutto il periodo universitario, garantendomi un piatto di tagliatelle ogni volta che tornavo a Rimini; siete stati sempre presenti durante tutti gli anni universitari fino a festeggiare con me la tanto agognata triennale: spero che gli ultimi due anni ve li siate goduti insieme da lassù, vegliando su tutti noi. E direi che per quanto riguarda la famiglia ho ringraziato tutti...

Parto ora a ringraziare il mio infinito gruppo di amici. Parto dalla mia

famiglia di Ancona. Separarmi da voi è stata una delle scelte più difficili della mia vita. Ringrazio tutto l'appartamento di via Foglia con cui ho passato tre splendidi anni della mia vita e i miei fantastici compagni dell'università di medicina. Faccio un ringraziamento speciale a Gambe per la sua lealtà e per il suo fare da vecchio saggio che mi ha trainato in tutti i primissimi esami. L'altro ringraziamento speciale spetta a Sara che si è comportata come una seconda mamma: ogni volta che ti sentivo scendere le scale avevo paura che venissi a darmi le tozze perché non studiavo, ma so che ero semplicemente il figlio al prodigo. Certo potevi scegliere una specialistica che servisse anche a me... cosa me ne faccio di una ginecologa??

Proseguo ora con i miei amici di una vita di Rimini. Grazie Tommy, citando il buon Lele Adani: "Se non fossi Tommaso, vorrei Tommaso come migliore amico". Definirti come migliore amico però è riduttivo, sei come un fratello e grazie davvero per essere sempre stato al mio fianco in ogni momento della mia vita. Grazie Otta e Caste per aver continuato a coltivare la nostra amicizia. Forse sono un po' in ritardo con la laurea dato che uno di noi si sposerà a breve... Grazie a tutti i coinquilini del vicolo de Facchini, per avermi accolto in casa vostra e avere sopportato tutte le mie pazzie. Grazie per avermi fatto dormire su quel sopbalco all'inizio quando ancora non sapevo manco dove mi avrebbe portato questo viaggio. Un particolare ringraziamento ad Ale per tutte le peperonate che mi cucinavi quando tornavo a casa dal Crossfit e per le serate collegio, se ho passato tutti questi esami è solo merito tuo che mi hai fatto conoscere Pippo Zamparini che tenta di saltare un metro. Grazie, inoltre, per avere tenuto alto il mio morale prima di ogni esame della triennale con la tua indecifrabile incoerenza. Un altro ringraziamento particolare a Cheru per tutte le cavolate che ci siamo guardati al computer (da Bulldog a Gorp), ridendo e scherzando insieme. Grazie Lisa per avermi sempre curato da ogni male immaginario che mi colpiva e grazie per tutti i sorrisi che mi hai regalato con la tua irrefrenabile pazzia.

Grazie alla mia nuova famiglia di Bologna. Quando sono arrivato a Bologna mi sentivo spaesato e vecchio. Certo ai vostri occhi ora sono ancora più vecchio e quel "nonno" con cui tanto amate chiamarmi non aiuta, ma ora mi sento davvero rinato e sempre pronto ad affrontare con entusiasmo le nuove sfide. E ovviamente non posso che ringraziare quei giorni del primo anno in cui mi sedevo in ultima fila a non capire niente delle lezioni di geometria e analisi: è stato proprio lì che infatti ho iniziato a conoscervi, da Fede che ci ha messo due mesi per capire che ero più grande di quattro anni, a Giangio che ci ha dato del lei per mezzo anno, passando per Lori con il suo lungo codino che sembrava fosse già laureato per quanto ne sapesse, Enrico che mi si è presentato almeno cinque volte, Mattia che dopo mezza giornata conosceva già tutta la facoltà, Kevin che ho visto sorridere per la prima volta dopo mezzo

anno per una tazza cangiante e Dario che vanta ancora di avermi detto cosa c'era scritto in quella lavagna che non si riusciva a leggere al terzo giorno di lezione. Ico, invece, non ci guardava perché è sempre stato uno che se la tira un po'. Beh, che dire, grazie miei nipotini! Grazie Giangio per essere sempre stato completamente folle, ma nei momenti che contavano non ti sei mai tirato indietro, sia quando piangevo per delusioni amorose, sia quando ho mangiato un gelato in un'intera giornata per l'ansia di un esame. Grazie Lori per avermi sempre badato come un babbo fino a che non ho imparato a camminare da solo, grazie per la tua pazienza e, mi tocca ammetterlo, grazie per essere diventato anche simpatico. E scusa per quell'immangiabile amatriciana che ho provato a fare al secondo anno! Grazie Enrico per la tua genuinità e la tua vena umoristica veramente unica, le nostre gag che ci siamo sempre portati dietro, da Valentina fino ad arrivare al tuo nuovo amato soprannome Gino, hanno sempre reso migliori le mie giornate Bolognesi. Grazie Matti per essere stato sempre il punto di incontro del nostro gruppo, unendoci tutti e non facendoci mai perdere di vista. Quel tuo sorriso porta un'incredibile felicità a chiunque tu incontri. E grazie per quelle due settimane che mi hai ospitato, spero che quella pizza durata una settimana sia finita! Grazie Kevin per la tua bontà d'animo, nonostante le mie infinite rotture di scatole, hai sempre avuto voglia di ospitarmi e farmi trovare un piatto caldo ogni domenica, alcuni veramente buoni, altri... Grazie Darione per ogni tuo detto che tiri fuori da non si sa dove, grazie per essere stato l'amico disponibile che c'era sempre nei momenti di bisogno. E anche se sei completamente degenerato forse per tutte quelle proteine che ingurgiti o per tutti quei video di Mimmo Modem che ti guardi continuerò sempre a volerti davvero tanto bene! Grazie Ico per avermi sostenuto nei miei particolari momenti di follia e per il tuo incredibile ottimismo. Vederti arrivare sudato e teso a casa mia per ogni partita dell'inter era uno spettacolo unico che sono contento di aver vissuto. Ma ormai non sarà anche arrivata l'ora di ringraziarmi per averti fatto fare il cammino degli dei? Grazie Ari per non esserci mai persi di vista ed essere sempre stata al gioco nonostante tutte gli scherzi che ti ho sempre fatto. Grazie Lize per essere stata al mio fianco per tre anni in ogni infinita giornata di studio e per avere affrontato e superato insieme esami in compagnia e frizzantezza. Grazie Lucia per aver sponsorizzato ogni mia singola idea: dalle più belle come la via degli dei, alle più pazzesche come il karaoke. Grazie per essere stata quell'amica che c'era sempre senza mai chiedere niente in cambio e per essere stata il miglior presidente che il gruppo abbia mai avuto.

Ringrazio inoltre tutti coloro che hanno fatto parte del mio cammino e ogni luogo e momento speciale passato con voi: ringrazio le bimbe di Luca e tutti coloro che ho conosciuto al didattico, le infinite chiacchierate con Nicola

in portineria, Tommi il mio super amico/nemico, le studiate ad Hogwarts e a casa Zanni sotto la McGranitt, il maestro Jack, Anna, Tina, Ale, Simone, Riky, tutti i miei studenti (in particolare Pierluigi), gli interminabili viaggi Rimini/Bologna con Marta (e Lisa), Crossfit 2 Torri, piadineria il Marcio, l'ottavo piano e tutta la facoltà di Matematica! Ringrazio anche me stesso per avere trovato il coraggio di cambiare, trovando la mia vera strada. Negli ultimi due anni sono stato anche professore, tutor, cantante e perfino cerimoniere di un matrimonio e questo lo devo all'incredibile voglia di vivere che ho trovato grazie a tutti voi con cui sono cresciuto e maturato. Grazie!

P.S. ecco forse una persona me la sono dimenticata... grazie mamma! Sei l'unica persona senza la quale tutto questo probabilmente non si sarebbe mai avverato. Grazie per avermi sostenuto ogni giorno, avere avuto sempre la parola giusta al momento giusto, aver chiacchierato con me ogni sera prima degli esami ascoltando tutte le mie paure ed incertezze. Grazie per essere sempre stata dalla mia parte, per aver ascoltato con l'orecchio attaccato alla porta ogni esame che facevo durante il covid (anche se non sentivi niente) ed entrare ad esultare ogni volta che finivo. Grazie per esserti fatta carico di ogni colpa che non avevi e di aver creduto che ce la potessi fare. Nessuno avrebbe retto tutte queste responsabilità per dieci lunghi anni ma tu ci sei riuscita e puoi aggiungere un'altra laurea al tuo curriculum! Grazie!