

**ALLEGATO WP6 – Task 6.3**

**REPORT SCIENTIFICO SAL 3 14/07/2019**

**Progetto ADAMO - Tecnologie di Analisi, DiAgnostica e MOnitoraggio per la conservazione e il restauro di beni culturali**

***Istituto per le Applicazioni del Calcolo “M. Picone” IAC – CNR***

***Dipartimento di Fisica, Università di Roma Sapienza***

***Dipartimento di Ingegneria Chimica Materiali Ambiente, Università di Roma Sapienza, Università di Roma Sapienza***

***Dipartimento di Chimica e Tecnologie Farmaceutiche, Università di Roma Sapienza***

***CISTeC – Centro di Ricerca in Scienza e Tecnica per la Conservazione del Patrimonio Storico-Architettonico, Università di Roma Sapienza***

***Dipartimento di Biologia e Biotecnologie “Charles Darwin, Università di Roma Sapienza***

***Dott. Roberto Natalini, Dott.ssa Barbara De Filippo, Dott.ssa Gabriella Bretti, Dott. Maurizio Ceseri, Dott.ssa Maria Concetta Palumbo, Ing. Claudia Del Bianco, Dott. Mohammad Sharbaf, Prof. Gabriele Favero, Prof. Annamaria Siani, Prof. Maria Laura Santarelli, Prof. Daniela Uccelletti***

**INDICE**

***TASK 6.3 Sviluppo di una modellistica matematica per la simulazione dei fenomeni biodegradativi e tecniche di biomonitoraggio con metodi ecologici per la valutazione dei fenomeni di biodeterioramento e sue dinamiche per la conservazione preventiva***

- 1 Introduzione***
- 2 Crescite di singole popolazioni batteriche***
- 3 Crescite di coppie di popolazioni batteriche***
- 4 Conclusioni***

## TASK 6.3 *Sviluppo di una modellistica matematica per la simulazione dei fenomeni biodegradativi e tecniche di biomonitoraggio con metodi ecologici per la valutazione dei fenomeni di biodeterioramento e sue dinamiche per la conservazione preventiva.*

### 1. Introduzione

Per modellare un fenomeno biologico bisogna anzitutto capire quali dati si hanno a disposizione. Successivamente si individua un modello o una classe di modelli che possono essere adatti a descrivere il fenomeno osservato. Ogni modello matematico ha dei parametri che devono essere calibrati in base ai dati sperimentali, affinché il dato simulato si discosti il meno possibile dal dato sperimentale. Dopo aver stimato i parametri del modello, lo si valida con il dato sperimentale a disposizione e con dei parametri che ne misurino la bontà. I dati sperimentali a disposizione riguardano le crescite dei quattro ceppi di batteri considerate singolarmente o in coppia.

### 2. Crescite di singole popolazioni batteriche

Nella figura seguente c'è il plot dei dati ottenuti dalla crescita di popolazioni batteriche a tre differenti temperature (10° C in blu, 20° C in arancione e 37° C in giallo).

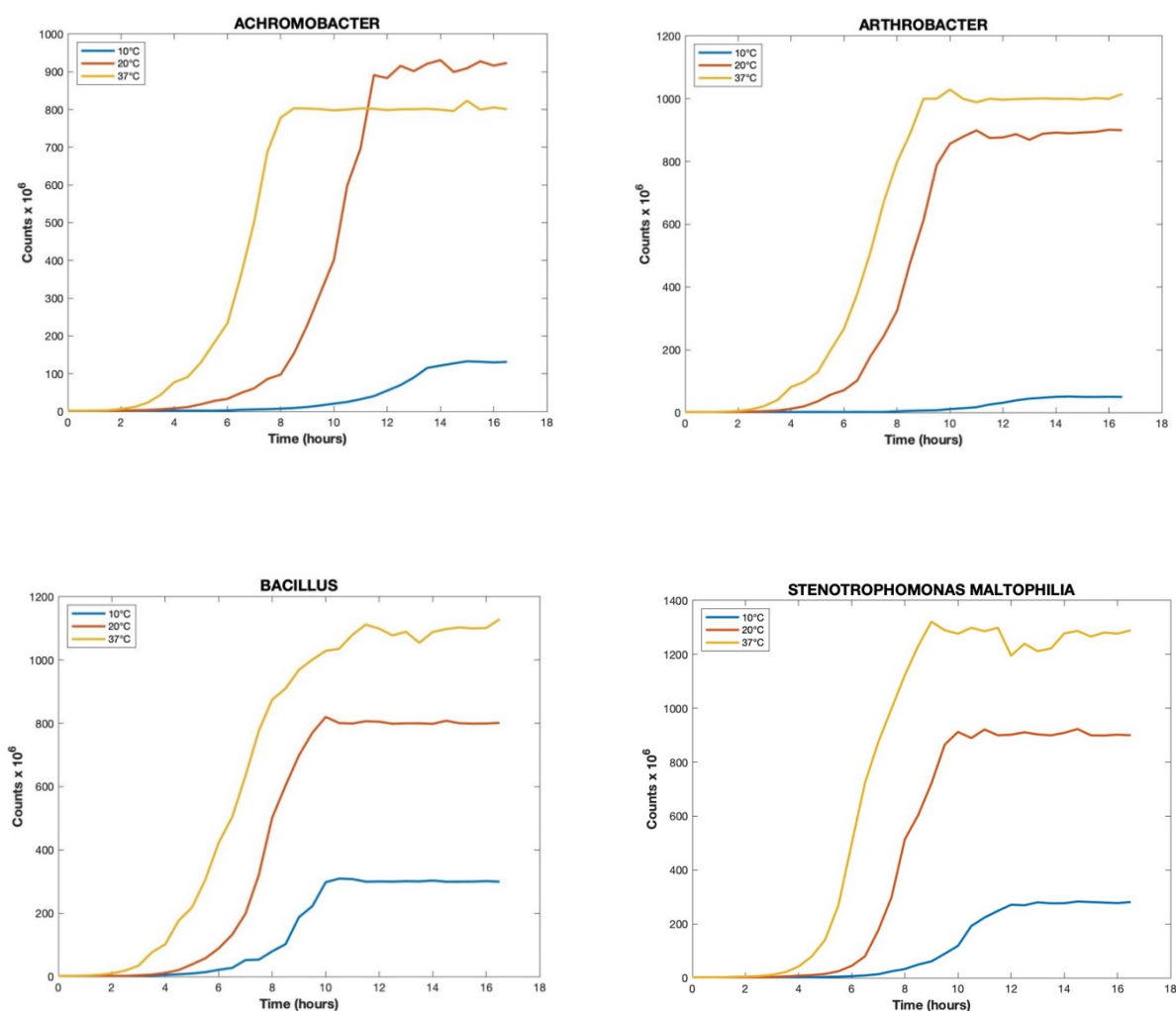


Figura 1: Andamento dei dati sperimentali (riproposti come interpolati) per le crescite di popolazioni batteriche a differenti temperature.

### 1.1 Modello scelto per le crescite singole: funzione logistica.

Per modellare le crescite di popolazioni batteriche abbiamo usato una funzione logistica. Due tipi di logistica sono stati messi a confronto: la prima consiste nell'uso di una equazione differenziale ordinaria (ordinary differential equation, ODE), la seconda di un'equazione differenziale con ritardo (delay differential equation, DDE).

#### Funzione logistica nella forma ODE

Il modello di crescita può essere descritto dalla seguente equazione differenziale ordinaria (ODE):

$$\frac{dN(t)}{dt} = rN(t) \left( 1 - \frac{N(t)}{K} \right)$$

In cui il parametro  $r$  rappresenta il tasso di crescita e il parametro  $K$  è la *carring capacity* ovvero il valore asintotico che raggiunge la funzione a regime permanente,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) = K$$

Questi valori dipendono sono differenti a seconda del tipo di batterio e di temperatura a cui sono sottoposti durante la crescita.

Al fine di calibrare i valori dei parametri, dobbiamo risolvere l'equazione differenziale. Se tale soluzione esiste, si usa un metodo di ottimizzazione non lineare con il metodo dei minimi quadrati per minimizzare l'errore tra il dato sperimentale e la funzione ad ogni istante di tempo al fine di calibrare al meglio i parametri.

Se una soluzione non esiste, si usa un metodo numerico per risolvere la ODE. In questo caso, si deve risolvere la ODE numericamente ad ogni iterazione del metodo di ottimizzazione, calcolare i valori corrispondenti ai dati sperimentali, che usano differenti parametri, e cambiare la soluzione ad ogni passo della ODE.

È ben noto che i batteri impiegano del tempo per adattarsi ad un nuovo ambiente prima di moltiplicarsi (lag-phase). Al fine di tenere in considerazione questo ritardo nella crescita che non si può conoscere a priori, noi abbiamo considerato la condizione iniziale come ulteriore parametro da stimare. Questo approccio ha fornito parametri ragionevoli e simulazioni vicine ai dati sperimentali, come viene mostrato in seguito.

#### Funzione logistica nella forma DDE

Un altro modello di crescita preso in considerazione consiste nell'uso della seguente equazione differenziale con ritardo (DDE):

$$\frac{dN(t)}{dt} = rN(t) \left( 1 - \frac{N(t-\tau)}{K} \right)$$

In cui i parametri  $r$  e  $K$  hanno lo stesso significato di quelli introdotti nel caso precedente e  $\tau$  rappresenta un ritardo e in cui  $N(t)$  è pari a:

$$N(t) = \phi(t) \text{ for } t_0 > t > \tau$$

Per risolvere questa DDE, si possono usare metodi dei tipo Runge-Kutta. Questo approccio ha due vantaggi rispetto alla ODE precedentemente presa in considerazione.

Anzitutto, il lag-time può essere replicato esattamente usando il valore iniziale dei batteri come costante, ovvero  $\phi(t) = N_0$

Infine, questo piccolo ritardo nella crescita rispecchia il comportamento di adattamento del batterio.

La soluzione dell'equazione differenziale con ritardo DDE presenta un comportamento molto simile a quello della ODE nel caso di valori di  $\tau$  piccoli. Invece, quando il ritardo cresce, la soluzione inizia a presentare delle oscillazioni attorno al valore di equilibrio a regime permanente  $K$  che si smorzano nel tempo. Nel caso in cui  $\tau$  aumenti ulteriormente, il comportamento del sistema cambia in modo tale che le oscillazioni non si smorzano ed il valore di equilibrio non è più raggiunto.

Entrambi gli approcci usati forniscono valori per i parametri stimati, sebbene la DDE sia leggermente più accurata nel riprodurre l'andamento dei dati sperimentali, come è possibile vedere in Figura 2.

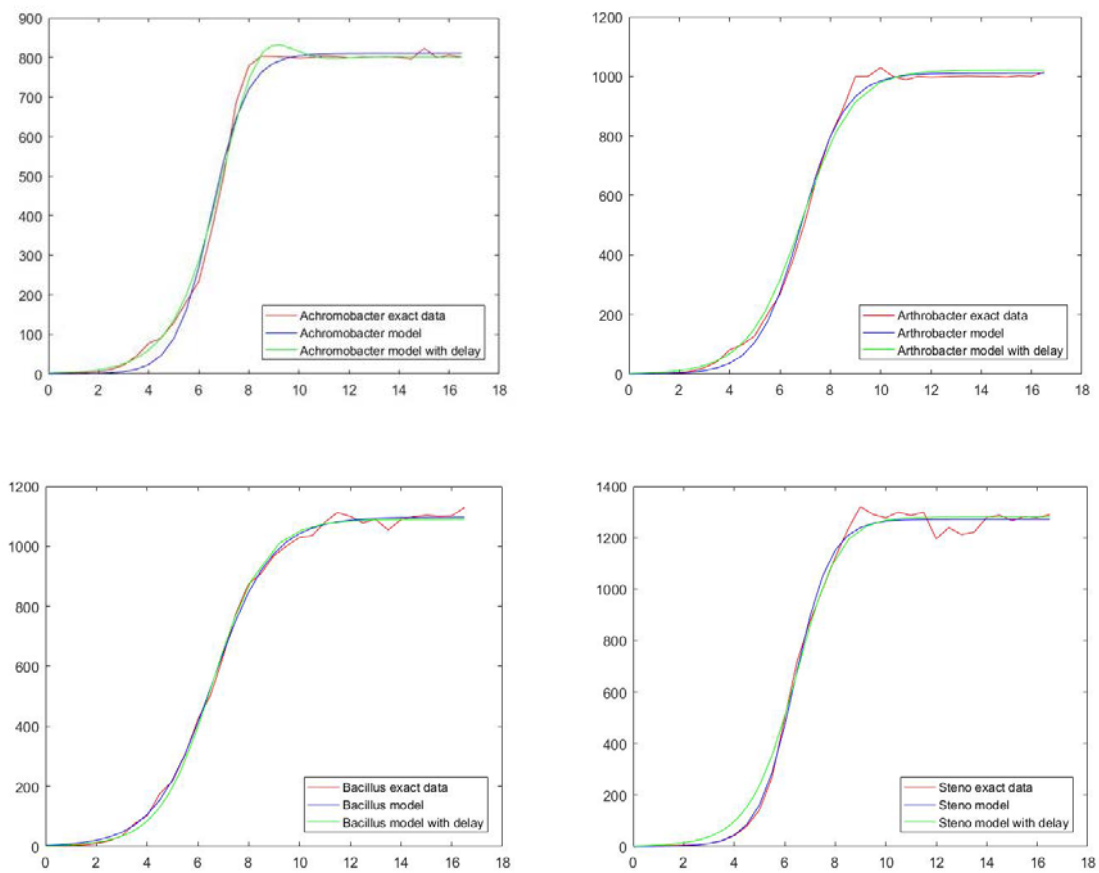


Figura 2: L'andamento del dato sperimentale (riproposto come interpolato in rosso) è paragonato alla simulazione ottenuta utilizzando il metodo che usa la ODE (blu) e il metodo che usa la DDE (verde).

### 3. Crescite di coppie di popolazioni batteriche

Un altro set di dati a nostra disposizione riguarda crescite di popolazioni batteriche considerate in coppia e cresciute a temperatura pari a 37°C. Le coppie di popolazioni interagiscono in modo competitivo nell'ambiente tra di loro con una modalità del tipo Lotka-Volterra. Anche in questo contesto abbiamo paragonato un modello che utilizza delle equazioni differenziali del tipo ODE ad uno che utilizza delle DDE.

#### Funzione Lotka-Volterra nella forma ODE

In questo caso, il modello preso in considerazione è del tipo

$$\frac{dN_1(t)}{dt} = r_1 N_1(t) \left( 1 - \frac{N_1(t) + \alpha N_2(t)}{K_1} \right)$$

$$\frac{dN_2(t)}{dt} = r_2 N_2(t) \left( 1 - \frac{N_2(t) + \beta N_1(t)}{K_2} \right)$$

i cui parametri da stimare sono  $r_1, r_2, K_1, K_2, \alpha, \beta$ , tutti positivi.

#### Funzione Lotka-Volterra nella forma DDE

In questo caso, il modello preso in considerazione è del tipo

$$\frac{dN_1(t)}{dt} = r_1 N_1(t) \left( 1 - \frac{N_1(t - \tau_1) + \alpha N_2(t - \tau_1)}{K_1} \right)$$

$$\frac{dN_2(t)}{dt} = r_2 N_2(t) \left( 1 - \frac{N_2(t - \tau_2) + \beta N_1(t - \tau_2)}{K_2} \right)$$

in cui  $T_1$  e  $T_2$  rappresentano i ritardi di adattamento all'ambiente.

Rispetto alle crescite singole, nel caso in cui due popolazioni interagiscono è stato necessario modellare l'interazione aggiungendo i termini che vedono come costanti moltiplicative positive  $\alpha$  e  $\beta$ .

Nelle figure 3 e 4 sono mostrati i plot che mostrano come entrambi i metodi simulino i dati sperimentali.

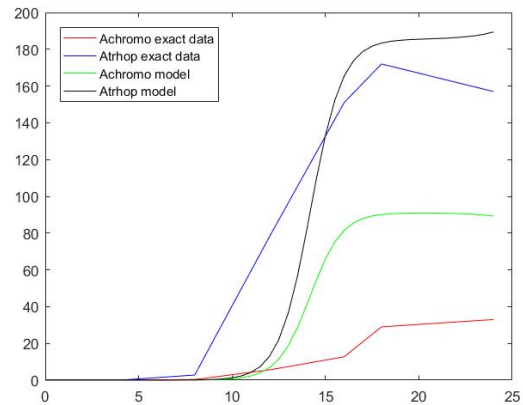
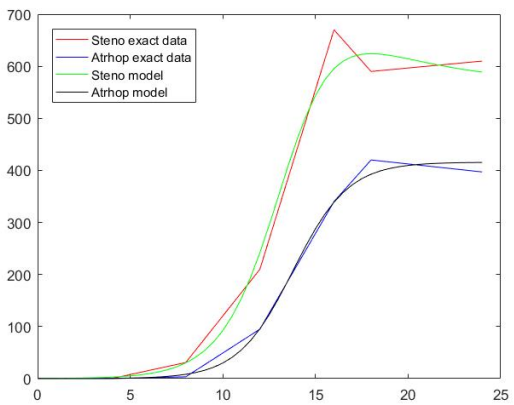
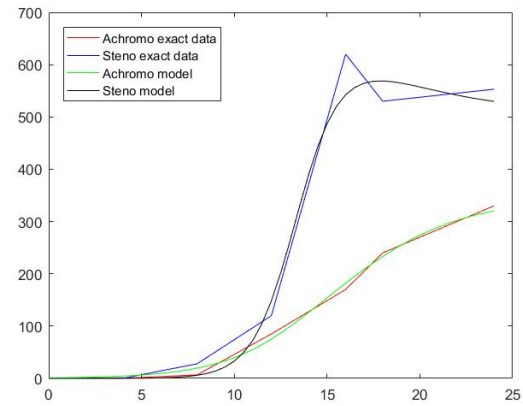
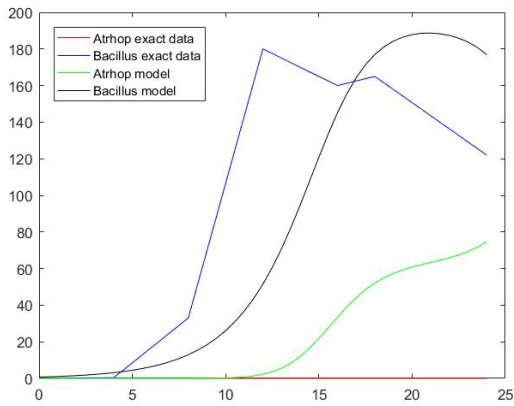
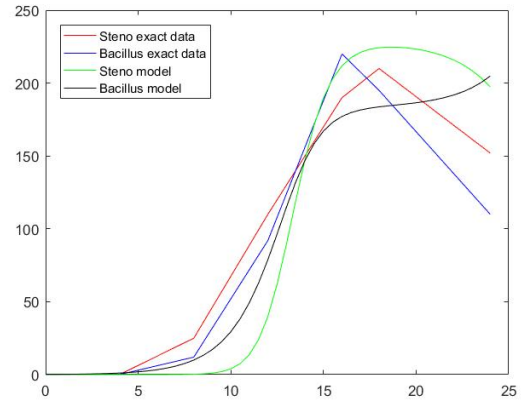
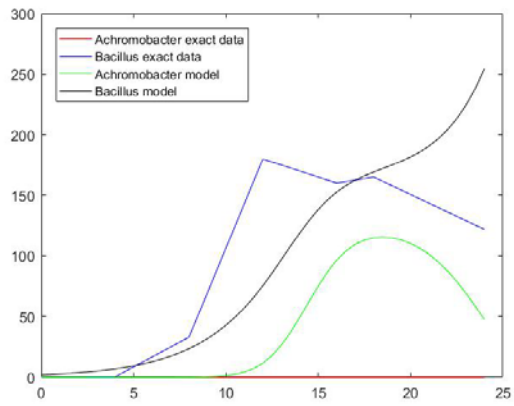


Figura 3: Gli andamenti dei dati sperimentali (riproposti come interpolati in rosso e blu) sono paragonati alle simulazioni ottenute utilizzando il metodo che usa la ODE (nero e verde).

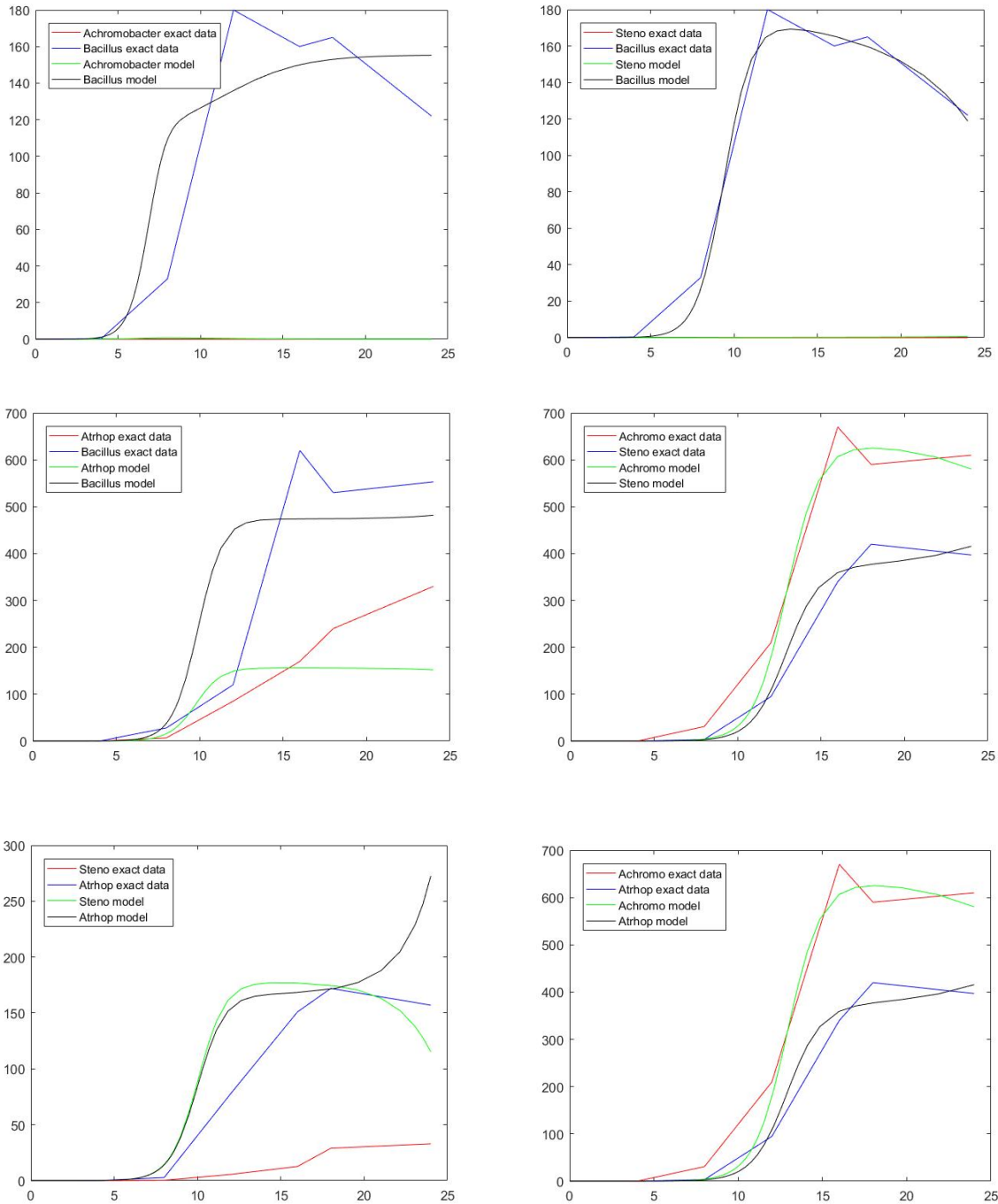


Figura 4: Gli andamenti dei dati sperimentali (riposti come interpolati in rosso e blu) sono paragonati alle simulazioni ottenute utilizzando il metodo che usa la DDE (nero e verde).

Anzitutto si può notare osservando i plot dei dati sperimentali in Figura 3 e 4 che possono verificarsi due casi: nel primo caso una specie muore e l'altra sopravvive, nel secondo caso sopravvivono entrambe. In entrambi i casi, sono presenti oscillazioni. Dato che queste oscillazioni corrispondono a valori di  $\alpha$  o  $\beta$  pari a zero, condizione in cui uno dei batteri muore, si deduce che non è possibile modellare tali fenomeni con una ODE, ma con la DDE che permette la presenza di oscillazioni come spiegato precedentemente.

Un problema nell'ottimizzazione (in cui si è usato l'algoritmo Levenberg-Marquardt per risolvere il problema non lineare dei minimi quadrati) è la scelta dei valori iniziali dei parametri per assicurare la convergenza e la procedura con cui si modificano i parametri. Poiché in ogni iterazione dell'ottimizzazione i

parametri possono assumere differenti valori, possono verificarsi due tipi di problematiche: anzitutto in un passo dell'ottimizzazione ci si può trovare in un punto di biforcazione, la seconda problematica riguarda la scelta del parametro che in un passo dell'ottimizzazione può portare in un dominio in cui la dinamica del sistema cambia.

Ciò significa che, sebbene in un istante dell'iterazione si scelgano i parametri 'ottimi' per avvicinarsi il più possibile alla curva dei dati sperimentali, tali valori possono portare ad una mancata convergenza del sistema.

Lo si può notare in alcune dei plot nelle figure 3 e 4.

Un altro problema nell'uso delle DDE consiste nel fatto che questi modelli sono fortemente 'stiff', nel senso che certi metodi di risoluzione sono molto instabili e non possono essere risolti con i classici metodi presenti in software dedicati al calcolo scientifico come MATLAB® (The MathWorks, Natick, MA, USA).

Un metodo implicito Runge-Kutta per DDE può risolvere tale problema.

#### **4. Conclusioni**

Nel caso di singole crescite batteriche sia l'uso delle DDE, sia l'uso delle ODE producono curve simili, questi modelli non sono stiff, anche se non sempre il metodo di ottimizzazione riesce a trovare un minimo locale. Tuttavia, dato che solo due parametri devono essere stimati (ovvero  $r$  e  $K$ ), l'errore è accettabile.

Nel caso delle crescite di popolazioni accoppiate, non c'è convergenza. Ciò è dovuto al fatto che ci sono otto parametri da stimare. Spesso la soluzione che si trova implica che una specie batterica si estingue, ma ciò è dovuto al fatto che l'estinzione corrisponde ad una delle soluzioni asintoticamente stabili e il modello non riesce ad 'uscire' da tale soluzione per trovarne un'altra che non comporti tale fenomeno.

A queste problematiche si può porre rimedio utilizzando altri metodi matematici.

Anzitutto l'uso di metodi impliciti Runge-Kutta per DDE può rendere più veloce e accurato il calcolo delle soluzioni e un modello di ottimizzazione più personalizzato per questo problema al fine di trovare un fitting appropriato per le ODE o le DDE, da usare al posto di soluzioni numeriche, in un le direzioni dell'ottimizzazione dei parametri siano orientabili al fine di permettere al modello di convergere e di non finire nell'ambito di dinamiche indesiderate e non corrispondenti alla realtà.